

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

102. Jahrg. Nr. 7

S. 2163–2492

Theodor Severin, Holger Lerche und Dieter Bätz

Umsetzungen heterocyclischer Nitroverbindungen, II¹⁾

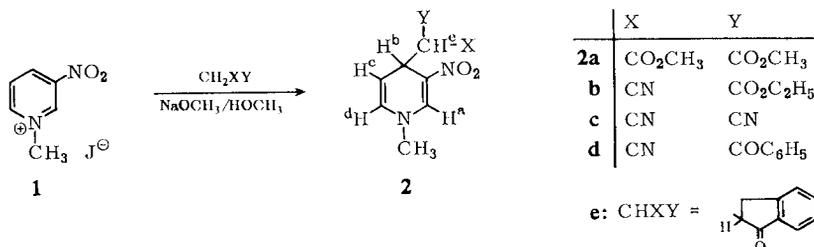
Anlagerung von Basen an 3-Nitro-*N*-methyl-pyridiniumjodid

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
(Eingegangen am 19. Dezember 1968)

3-Nitro-*N*-methyl-pyridiniumjodid (**1**) lagert Anionen CH-acider Verbindungen sowie Piperidin in 4-Stellung an (\rightarrow **2** bzw. **6**). Durch Natriumborhydrid wird **1** überwiegend zur 1.4-Dihydroverbindung (**7**), 3-Nitro-1.4-dimethyl-pyridiniumjodid (**9**) dagegen zur 1.2-Dihydroverbindung (**10**) reduziert.

3-Nitro-*N*-methyl-chinoliniumsalze sind gegenüber Basen sehr reaktiv und lagern Anionen CH-acider Verbindungen, Alkoholat- und Hydroxyl-Ionen an den aromatischen Kern zu im allgemeinen gut kristallisierenden 1.4-Dihydroverbindungen an¹⁾.

Ein ähnliches, wenn auch in Einzelheiten abweichendes Verhalten zeigen 3-Nitro-*N*-methyl-pyridiniumsalze (**1**). Verschiedene CH-acide Verbindungen lagern sich in alkoholischer Lösung bei Zugabe von Alkoholat an **1** an. Es wurden so die Dihydropyridin-Derivate **2a**–**e** dargestellt.

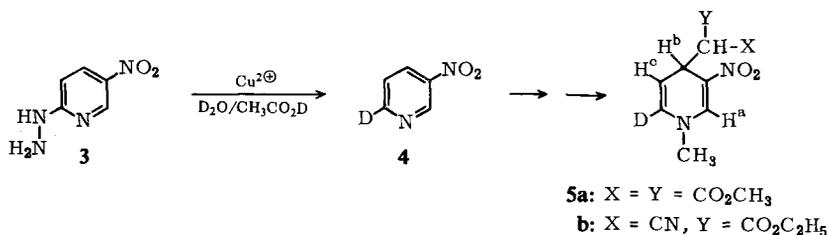


¹⁾ Als I. Mitteil. soll gelten: *Th. Severin, D. Bätz und H. Lerche*, Chem. Ber. **101**, 2731 (1968).
Chem. Ber. **102**, 2163–2168 (1969)

Da die erhaltenen Verbindungen durch Säuren wieder in die Ausgangskomponenten aufgespalten werden, verwendet man zur Synthese zweckmäßig die äquivalente Menge oder einen geringen Überschuß an Alkoholat. Größere Alkoholatmengen können mit den Anionen der CH-aciden Komponenten bei der Adduktbildung konkurrieren.

Im 3-Nitro-*N*-methyl-pyridiniumsalz **1** sind durch die Nitrogruppe wie auch durch den alkylierten kernständigen Stickstoff die 2-, 4- und 6-Stellung für die Addition von Nucleophilen aktiviert. Nach den NMR-Spektren lagern sich in den hier untersuchten Fällen die Anionen CH-acider Komponenten ausschließlich oder überwiegend in 4-Stellung an **1** an. Im Malonesteraddukt **2a** gibt H^a ein schwach aufgespaltenes Signal bei τ 2.08 ($J_{ad} = 1.0$ Hz), H^d ein Dublett bei τ 4.00, das infolge Kopplung mit H^a und H^b verbreitert ist ($J_{cd} = 7.0$ Hz), H^c ein doppeltes Dublett zentriert bei τ 4.61 ($J_{cb} = 4.5$ Hz), H^b ein breites Triplet bei τ 5.39 und H^e Dublett bei τ 6.02 ($J_{be} = 4.5$ Hz), außerdem die Signale der Methylgruppen²⁾. Von den drei Möglichkeiten der Addition in 2-, 4- oder 6-Stellung scheidet auf Grund des Spektrums nur die Erstere aus. Zwischen einer Addition in 4- oder 6-Stellung erlaubt jedoch dieses NMR-Spektrum keine sichere Entscheidung. Wir haben daher die in 6-Stellung deuterierte Verbindung **5a** dargestellt.

3-Nitro-pyridin erhält man durch Oxydation von 3-Nitro-6-hydrazino-pyridin (**3**) mit Kupfersulfat in verdünnter Essigsäure³⁾. In einem Gemisch von Deuteriumoxid und Monodeuteroessigsäure gelangt man so zum 5-Nitro-2-deutero-pyridin (**4**), das dann nach Alkylierung und Reaktion mit Malonester und Alkoholat **5a** ergibt. Hier ist eine eindeutige Strukturzuordnung auf Grund des NMR-Spektrums allein möglich: H^a gibt ein Singulett bei τ 2.02, H^b ein Triplet bei τ 5.32, H^c ein Dublett bei τ 4.54, ($J_{bc} = 5.0$ Hz)²⁾. Ebenso ergibt sich die Struktur der mit Cyanessigeste erhaltenen Verbindung **5b**.



Die Formulierung der mit den anderen CH-aciden Komponenten erhaltenen Verbindungen **2c–e** erfolgt in Analogie bzw. auf Grund ähnlicher Lichtabsorption im längerwelligen Bereich. Das kristalline Addukt **6** von Piperidin an **1** erhält man in guter Ausbeute aus den Komponenten in wäßriger Lösung.

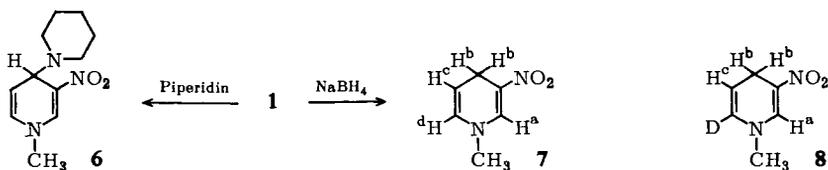
Die Nitrogruppe in 3-Stellung erhöht nicht nur die Reaktivität des Pyridiniumsalzes **1**, sie ist auch wesentlich für die Stabilität der durch Basenaddition erhaltenen Dihydropyridine (**2a–e**). Es konnten Anionen CH-acider Verbindungen auch an

²⁾ Deuteriochloroform als Lösungsmittel, Tetramethylsilan als innerer Standard.

³⁾ C. Röth, Schweiz. Pat. 127.257 (1927), C. A. **23**, 11437 (1929), C. **1929**/II, 489.

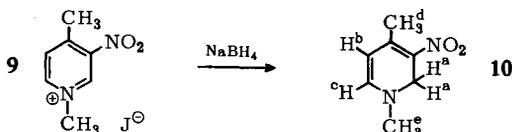
Pyridiniumsalze angelagert werden, die keine weitere aktivierende Gruppe enthalten⁴⁾. Die primär gebildeten Dihydroverbindungen sind jedoch im allgemeinen instabil und werden leicht durch Oxydationsmittel, evtl. schon durch Luftsauerstoff, zu entsprechend substituierten 4-Methylen-1.4-dihydro-pyridinen dehydriert, so daß meist nur diese Dehydrierungsprodukte isoliert wurden. Kristalline 1.4-Dihydro-pyridine konnten Kröhnke und Mitarbb.⁴⁾ durch Anlagerung von Ketonen, wie Aceton und Acetophenon, an *N*-[2.6-Dichlor-benzyl]-pyridiniumbromid oder *N*-[*p*-Nitro-styryl]-pyridiniumbromid darstellen.

Gibt man zu einer wäßrigen Lösung von **1** Natriumborhydrid, so erhält man einen roten Niederschlag, der der dünn-schichtchromatographischen Analyse nach im wesentlichen aus drei Substanzen besteht. Das Hauptprodukt, gelbes 3-Nitro-*N*-methyl-1.4-dihydro-pyridin (**7**), läßt sich durch Säulenchromatographie leicht abtrennen.



Im NMR-Spektrum von **7** ergibt H^a ein Dublett bei τ 2.25 ($J_{ad} = 1.3$ Hz), H^b ein Dublett bei τ 6.57, dessen Linien jedoch durch schwächere Kopplung mit H^d nochmals aufgespalten sind ($J_{bc} = 4.0$, $J_{bd} = 2.0$ Hz), H^c ein Multiplett bei τ 4.8, H^d eine Signalgruppe zentriert bei τ 4.22 ($J_{cd} = 8.0$ Hz)²⁾. Nach diesem Spektrum könnte sowohl ein 1.4- als auch ein 1.6-Dihydro-pyridinderivat vorliegen, eine 1.2-Dihydroverbindung jedoch nicht. Eindeutig ist erst wieder das Spektrum des aus **4** nach Alkylierung mit Natriumborhydrid erhaltenen Monodeuteropyridinderivates **8**: H^a Singulett bei τ 2.23, H^b Dublett bei τ 6.56 ($J_{bc} = 4.0$ Hz), H^c Triplett bei τ 4.79²⁾.

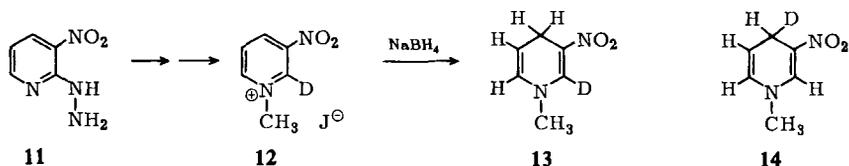
Auch aus 3-Nitro-1.4-dimethyl-pyridiniumjodid (**9**) erhält man mit Natriumborhydrid ein Gemisch von Substanzen. Hauptprodukt ist das 1.2-Dihydro-pyridin **10**, dessen Struktur wieder durch das NMR-Spektrum gesichert wird: H^a gibt ein Singulett bei τ 5.42, H^b ein Dublett bei τ 5.33 ($J_{bc} = 6.0$ Hz), H^c ein Dublett bei τ 3.42, H^d und H^e Singulett bei τ 7.60 und 6.99²⁾.



Im Gegensatz zu den gelben 1.4-Dihydroverbindungen **2a–e** und **7** ist die 1.2-Dihydroverbindung **10** rot. Da auch das aus **1** mit Natriumborhydrid erhaltene Rohprodukt rot ist, liegt die Vermutung nahe, daß sich Hydrid-Ionen nicht nur in 4-, sondern auch in 2-Stellung addieren. Der rote Anteil ist jedoch so zersetzlich, daß er bisher weder durch Kristallisation, noch durch chromatographische Verfahren rein dargestellt werden konnte.

⁴⁾ F. Kröhnke, K. Ellegast und E. Bertram, Liebigs Ann. Chem. **600**, 176 (1956); H. Albrecht und F. Kröhnke, ebenda **704**, 133 (1967); **717**, 96 (1968).

Wie frühere Versuche in der Chinolinreihe gezeigt hatten, lagert sich 3-Nitro-*N*-methyl-1,2-dihydro-chinolin leicht in das 1,4-Dihydro-Derivat um¹⁾. Danach könnte auch **7** ganz oder teilweise durch Umlagerung von primär gebildeter 1,2-Dihydroverbindung entstanden sein. Setzt man das aus 3-Nitro-2-hydrazino-pyridin (**11**) darstellbare 3-Nitro-*N*-methyl-2-deutero-pyridiniumjodid (**12**) mit Natriumborhydrid um, so erhält man dem NMR-Spektrum nach (innerhalb der Fehlergrenze dieser Methode) nur **13**, nicht aber daneben **14**, wie man bei einer 2 → 4-Verschiebung von H bzw. D erwarten sollte. Die isolierte 1,4-Dihydroverbindung **7** ist also nicht auf dem Umweg über eine 1,2-Dihydroverbindung entstanden.



Chromatographiert man die rote Verbindung **10** über Aluminiumoxid, so wandelt sie sich in ein Gemisch von gelben und dunkleren Produkten um. Es konnte jedoch bisher keine reine Substanz isoliert werden. Die Beobachtung einer H-Wanderung, wie sie in der Chinolinreihe nachgewiesen wurde, stößt also bei den diskutierten Pyridinverbindungen auf Schwierigkeiten, vermutlich deshalb, weil im Falle des Nitropyridiniumsalzes **1** die 1,2-Dihydroverbindung, im Falle des Nitropicoliniumsalzes **9** die 1,4-Dihydroverbindung instabil ist.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

3-Nitro-N-methyl-pyridiniumjodid (**1**): Abweichend von der in der Literatur angegebenen Vorschrift⁵⁾ wird *3-Nitro-pyridin* mit einem Überschuß an *Methyljodid* im Bombenrohr 2 Stdn. auf 130° erhitzt. Schmp. 121° (Zers.), aus Methanol. Ausb. 70%.

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von 3-Nitro-N-methyl-pyridiniumjodid (**1**) mit *CH-aciden Verbindungen*: Zu einer Lösung von 0.1 g **1** und der äquiv. Menge der *CH-aciden* Verbindung in 10 ccm Methanol gibt man unter Rühren eine Lösung von 8.6 mg Natrium in wenig *Methanol*. Nach 45 Min. wird in CH_2Cl_2 /Wasser (30:30) eingegossen und das Gemisch durchgeschüttelt. Man wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über CaCl_2 , dampft i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand um. Ölige Produkte kristallisieren auf Zugabe von wenig Methanol oder Äthanol bei 0°.

[*3-Nitro-N-methyl-1,4-dihydro-pyridyl-(4)*]-malonsäure-dimethylester (**2a**): Gelbe Kristalle, Schmp. 107–110°, aus Isopropylalkohol. Ausb. 62%.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (270.2) Ber. C 48.88 H 5.22 N 10.36 Gef. C 49.34 H 5.48 N 10.05
IR (KBr): 1730/cm.

⁵⁾ A. E. Tschitschibabin und A. W. Kirssanow, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 1226 (1928).

2-Cyan-2-[3-nitro-N-methyl-1.4-dihydro-pyridyl-(4)]-essigsäure-äthylester (2b): Gelbe Kristalle, Schmp. 145–147° (Zers.), aus Äthanol. Ausb. 68%.

$C_{11}H_{13}N_3O_4$ (251.2) Ber. C 52.58 H 5.21 N 16.72 Gef. C 52.32 H 5.31 N 16.50
IR (KBr): 2220, 1715/cm.

UV (Methanol): λ_{\max} 380 m μ (log ϵ = 4.38).

[3-Nitro-N-methyl-1.4-dihydro-pyridyl-(4)]-malodinitril (2c): Gelbe Kristalle, Schmp. 146–151° (Zers.), aus Acetonitril/Dimethylformamid (3:1). Ausb. 40%.

$C_9H_8N_4O_2$ (204.2) Ber. C 52.94 H 3.95 N 27.44 Gef. C 53.24 H 4.16 N 27.82
IR (KBr): 2250/cm.

UV (Methanol): λ_{\max} 380 m μ (log ϵ = 4.02), 220 (3.81).

ω -Cyan- ω -[3-nitro-N-methyl-1.4-dihydro-pyridyl-(4)]-acetophenon (2d): Gelbe Kristalle, Schmp. 120–124° (Zers.), aus Essigester. Ausb. 42%.

$C_{15}H_{13}N_3O_3$ (283.3) Ber. C 63.59 H 4.62 N 14.83 Gef. C 63.69 H 4.87 N 14.41
IR (KBr): 2250, 1687/cm.

2-[3-Nitro-N-methyl-1.4-dihydro-pyridyl-(4)]-indanon-(1) (2e): Zur Reinigung wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und dann bis zur Kristallisation mit CCl_4 versetzt. Gelbe Kristalle, Schmp. 175–180° (Zers.). Ausb. 60%.

$C_{15}H_{14}N_2O_3$ (270.3) Ber. C 66.65 H 5.22 N 10.36 Gef. C 66.19 H 5.09 N 10.75
IR (KBr): 1695/cm.

3-Nitro-4-piperidino-N-methyl-1.4-dihydro-pyridin (6): 0.2 g **1** in ca. 5 ccm Wasser werden unter Schütteln mit 5 Tropfen *Piperidin* versetzt. Es entsteht ein gelber, öligler Niederschlag, der beim Reiben kristallisiert. Man saugt ab und wäscht mit Wasser. Gelbe Kristalle, Schmp. 94–96°, Ausb. 75%.

$C_{11}H_{17}N_3O_2$ (223.3) Ber. C 59.17 H 7.67 N 18.82 Gef. C 59.00 H 7.63 N 18.73
IR (KBr): 1640, 1590/cm.

UV ($CHCl_3$): λ_{\max} 400 m μ (log ϵ = 4.13).

5-Nitro-2-deutero-pyridin (4): Zu einer siedenden Lösung von 1.66 g *5-Nitro-2-hydrazino-pyridin (3)* in 15 g *Monodeuteroessigsäure* und 35 g *Deuteriumoxid* läßt man unter Rühren innerhalb von ca. 45 Min. eine Lösung von 6.5 g wasserfreiem *Kupfersulfat* in 30 g *Deuteriumoxid* tropfen. Die erkaltete Lösung wird mit 50proz. wäßr. Natronlauge neutralisiert und mit Wasserdampf destilliert. Etwa 300 ccm Destillat werden mit 15proz. wäßr. Natronlauge schwach alkalisieret und viermal mit je 50 ccm CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wird über $CaCl_2$ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Blaßgelbliche Kristalle, Schmp. 35°, Ausb. 57%.

5-Nitro-N-methyl-2-deutero-pyridiniumjodid: 4 wird wie Nitropyridin mit *Methyljodid* umgesetzt.

[5-Nitro-N-methyl-2-deutero-1.4-dihydro-pyridyl-(4)]-malonsäure-dimethylester (5a): Die Darstellung erfolgt analog **2a**.

2-Cyan-2-[5-nitro-N-methyl-2-deutero-1.4-dihydro-pyridyl-(4)]-essigsäure-äthylester (5b): Die Darstellung erfolgt analog **2b**.

3-Nitro-N-methyl-1.4-dihydro-pyridin (7): 800 mg **1** in 20 ccm Wasser werden unter Umschwenken tropfenweise mit einer Lösung von 100 mg *Natriumborhydrid* in 2 ccm Wasser versetzt. Nach jedem zugesetzten Tropfen extrahiert man einmal mit 5 ccm CH_2Cl_2 . Die

vereinigten Extrakte trocknet man über Na_2SO_4 , dampft i. Vak. bis auf 10 ccm ein und chromatographiert mit CH_2Cl_2 an einer Al_2O_3 -Säule (neutral, Akt.-St. III, Woelm). Eine gelbe, rasch wandernde Zone wird i. Vak. unterhalb von 20° eingedampft. Orangefarbene Kristalle, Schmp. $125-126^\circ$ (aus Methanol bei -50°), Ausb. 45%.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (140.1) Ber. C 51.42 H 5.75 N 19.99 Gef. C 51.20 H 5.90 N 19.77

IR (KBr): λ_{max} 435 μ ($\log \epsilon = 4.01$).

5-Nitro-N-methyl-2-deutero-1.4-dihydro-pyridin (8): Die Darstellung erfolgt analog 7.

3-Nitro-1.4-dimethyl-pyridiniumjodid (9): *3-Nitro-4-methyl-pyridin* wird mit einem Überschuß an *Methyljodid* im Bombenrohr 2 Stdn. auf 130° erhitzt. Hellbraune Kristalle, Schmp. 166° , aus Methanol. Ausb. 65%.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{J}$ (280.1) Ber. C 30.02 H 3.24 N 10.00 Gef. C 30.00 H 3.42 N 9.88

3-Nitro-1.4-dimethyl-1.2-dihydro-pyridin (10): 0.40 g **9** in 30 ccm Wasser werden tropfenweise mit 50 mg *Natriumborhydrid* in 1 ccm Wasser versetzt. Nach jedem zugesetzten Tropfen extrahiert man einmal mit 5 ccm CH_2Cl_2 . Die vereinigten Extrakte trocknet man über Na_2SO_4 und dampft i. Vak. ein. Rote Kristalle, Schmp. 103° , aus Methanol bei -70° . Ausb. 40%.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (154.2) Ber. C 54.54 H 6.54 N 18.17 Gef. C 54.71 H 6.32 N 17.96

UV (Methanol): λ_{max} 520 μ ($\log \epsilon = 3.98$), 255 (3.89).

3-Nitro-N-methyl-2-deutero-pyridin wird aus *3-Nitro-2-hydrazino-pyridin* (11) analog **4** dargestellt. Ausb. 76%.

3-Nitro-N-methyl-2-deutero-pyridiniumjodid (12): Die Darstellung erfolgt analog **1**.

[575/68]