

Theodor Severin, Joachim Loske und Dierk Scheel

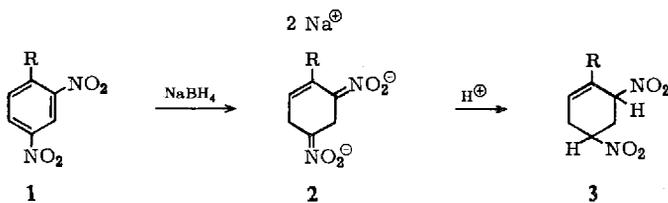
Umsetzungen von Nitroaromaten mit Natriumborhydrid, V¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München

(Eingegangen am 20. Juni 1969)

1,3-Dinitro-benzol (4), 2,6-Dinitro-phenol (8) und *N*-[2,4-Dinitro-phenyl]-piperidin (7) werden durch Natriumborhydrid zum Salz des 3,5-Bis-*aci*-nitro-cyclohexens (5) reduziert. Aus 2,4-Dinitro-anisol erhält man das Salz 13; 2,4-Dinitro-phenol (10) nimmt dagegen nur ein Hydrid-Ion auf (\rightarrow 11). ω -Nitro-acetophenon (21) wird durch Natriumborhydrid zu Benzylalkohol gespalten. 2-Nitro-1-dimethylamino-1-phenyl-äthylen (26) reagiert mit Lithiumborhydrid zu ω -Nitro-styrol (27).

Derivate des 1,3-Dinitro-benzols lassen sich mit Natriumborhydrid zu entsprechend substituierten Dinitrocyclohexenen (3) reduzieren²⁾:



a: R = CH₃; b: R = CO₂H; c: R = Cl

Aus 1-Chlor-2,4-dinitro-benzol erhält man bei einer derartigen Umsetzung in guter Ausbeute 1-Chlor-4,6-dinitro-cyclohexen (3c). Dies ist überraschend, da das Halogen-Atom in 1c durch Alkoholat-Ionen und Amine leicht verdrängt werden kann. Wir haben daher unsere Untersuchungen auf Dinitrobenzol-Derivate mit anderen elektronenziehenden Substituenten ausgedehnt.

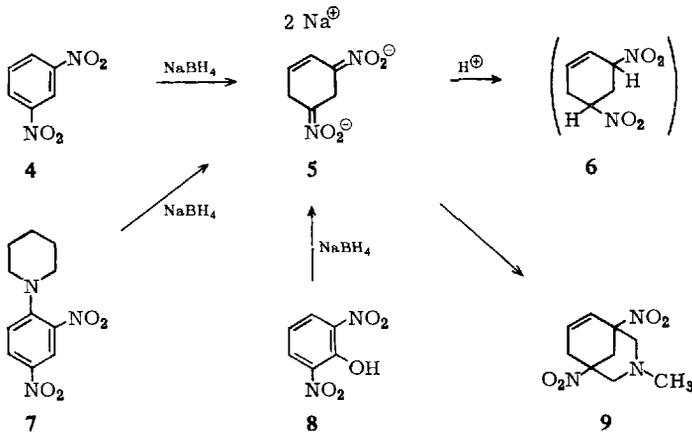
Aus 1,3-Dinitro-benzol selbst erhält man mit Natriumborhydrid das Salz des 3,5-Bis-*aci*-nitro-cyclohexens (5).

5 ist nicht stabil und zersetzt sich bei längerem Stehenlassen, besonders rasch in warmer Lösung oder mit Alkali. Durch Abwandlung einer älteren Darstellungsmethode³⁾ erhielten wir ein farbloses kristallines Produkt. Die schon früher beschrie-

¹⁾ IV. Mittel.: Th. Severin, R. Schmitz und M. Adam, Chem. Ber. 96, 3076 (1963).

²⁾ Th. Severin und M. Adam, Chem. Ber. 96, 448 (1963).

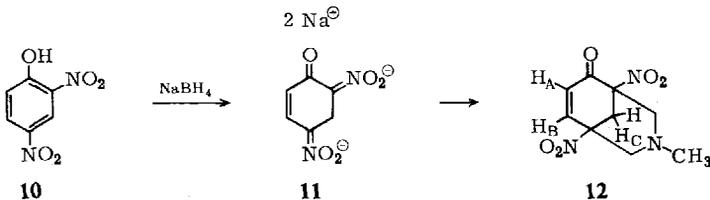
³⁾ Th. Severin und R. Schmitz, Chem. Ber. 95, 1417 (1962).



bene Aminoalkylierung von **5** zur bicyclischen Verbindung **9**¹⁾ eignet sich zur Charakterisierung von **5**. Die Struktur von **5** ist auch durch andere Umsetzungen gesichert^{3,4)}. Mit Säuren entsteht in mäßiger Ausbeute ein zersetzliches Öl **6**, im Gegensatz zu **3a–c** bisher nicht rein erhältlich.

Setzt man *N*-[2,4-Dinitro-phenyl]-piperidin (**7**) erst mit Natriumborhydrid, dann mit Methylamin, Formaldehyd und Essigsäure um, so erhält man wieder **9**. Bei der Reduktion wird also der Piperidinrest — jedenfalls überwiegend — durch ein Hydrid-Ion verdrängt. Ebenso wird 2,6-Dinitro-phenol (**8**) durch Natriumborhydrid zum Salz des Dinitrocyclohexens (**5**) reduziert.

2,4-Dinitro-phenol (**10**) nimmt dagegen bei der Umsetzung mit Natriumborhydrid nur ein Hydrid-Ion unter Bildung von **11** auf. Durch Aminoalkylierung erhält man das Aza-bicyclononen-Derivat **12**.



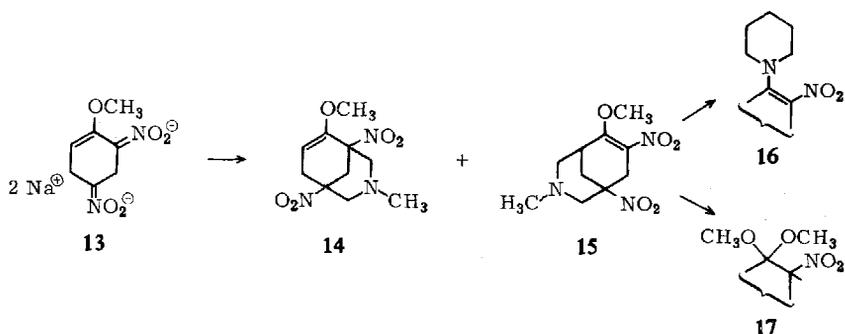
Die Struktur von **12** und damit auch die des Salzes **11** folgt aus den Spektren: Im IR-Bereich findet man eine starke Bande bei 1686/cm (α,β -ungesättigtes Keton) und 1550/cm (Nitrogruppen), im NMR-Spektrum H_A als Dublett bei τ 3.55 ($J_{AB} = 10.5$ Hz) und H_B als doppeltes Dublett zentriert bei τ 2.58 ($J_{BC} = 2.5$ Hz)⁵⁾. Derartige „long range“-Kopplungen sind auch bei anderen Cyclohexenonen beobachtet worden⁶⁾.

4) Th. Severin, J. Hufnagel und H.-L. Temme, Chem. Ber. **101**, 2468 (1968).

5) In Deuteriochloroform, Tetramethylsilan als innerer Standard.

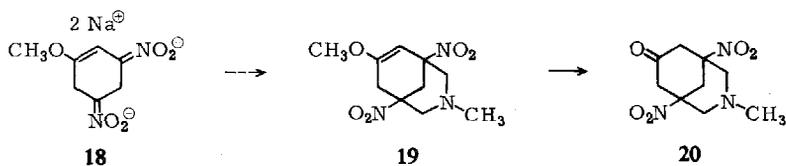
6) G. W. Kirby und H. P. Tiwari, J. chem. Soc. [London] **1964**, 4655.

Auf 2,4-Dinitro-anisol werden durch Natriumborhydrid zwei Hydrid-Ionen unter Bildung des gut kristallisierenden Salzes **13** übertragen.



Die Struktur ergibt sich wieder aus einer Umsetzung mit Methylamin und Formaldehyd zu den isomeren Verbindungen **14** und **15**. **14** zeigt im UV-Spektrum ein Maximum erst unterhalb von 210 m μ , **15** dagegen bei 314 m μ ($\log \epsilon = 2,68$, in Methanol). **14** ist gegen Alkalien weitgehend stabil; in **15** bedingt die Nitroolefin-Gruppierung eine besondere Reaktivität. Erhitzt man **15** mit Piperidin, so wird die Methoxy verdrängt; mit Natriummethylat erhält man das Acetal **17**.

Auch 3,5-Dinitro-anisol läßt sich mit Natriumborhydrid zu einer gut kristallisierenden Bis-*aci*-nitro-Verbindung (**18**) reduzieren.

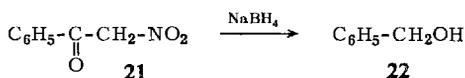


Im Aminoalkylierungsprodukt **19** kann die Enoläthergruppe mit konzentrierten Säuren leicht in eine Ketofunktion umgewandelt werden. Überraschenderweise gelang eine derartige Hydrolyse nicht bei **14**.

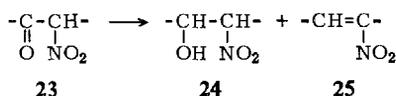
Im Gegensatz zu den Verbindungen **2a**–**c** konnte aus den Salzen **11**, **13** und **18** mit Säuren bisher kein einheitliches Produkt erhalten werden.

Es ist bemerkenswert, daß die Nitroketon-Gruppierung in **11** gegen Natriumborhydrid recht stabil ist, während im 2,6-Dinitro-phenol der kernständige Sauerstoff verdrängt wird. Das unterschiedliche Verhalten ist verständlich, wenn man annimmt, daß sich in beiden Fällen zunächst ein Hydrid-Ion zwischen den Nitrogruppen an den aromatischen Kern addiert. Beim 2,4-Dinitro-phenol entsteht so direkt **11** mit einer durch die elektronenliefernde *aci*-Nitro-Gruppe desaktivierten Ketogruppe. Beim 2,6-Dinitro-phenol könnte das zunächst gebildete Reduktionsprodukt unter Abspaltung der Hydroxylgruppe zum Dinitrobenzol rearomatisieren.

ω -Nitro-acetophenon (**21**) ist leicht enolisierbar und somit den Nitrophenolen vergleichbar. Bei seiner Umsetzung mit Natriumborhydrid erhält man unter Spaltung einer CC-Bindung in guter Ausbeute Benzylalkohol.

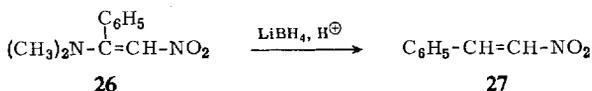


Hassner und Mitarbb.⁷⁾ berichteten kürzlich über Umsetzungen einiger cyclischer α -Nitroketone mit Natriumborhydrid in Äthanol. Bei zwei Verbindungen der Sterin-Reihe erhielten sie dabei die entsprechenden Nitro-olefine in 80proz. bzw. 34proz. Ausbeute, in einem Fall daneben den α -Nitro-alkohol in 24proz. Ausbeute.



Bei der Übertragung dieser Reaktion auf einfache α -Nitroketone der Cyclohexan- und Cyclopentan-Reihe betrug die Ausbeute jedoch nur etwa 10% oder weniger.

7 enthält als Struktur-Element eine Nitroenamin-Gruppierung. Als einfachere offenkettige Verbindung dieses Typs haben wir 2-Nitro-1-dimethylamino-1-phenyläthylen (**26**) näher untersucht. **26** ist aus *N,N*-Dimethyl-benzamid-dimethylacetal und Nitromethan leicht darstellbar⁸⁾. Bei der Reduktion von **26** mit Lithiumborhydrid erhält man in 48proz. Ausbeute ω -Nitro-styrol (**27**).



Beschreibung der Versuche

3.5-Bis-aci-nitro-cyclohexen-(1), Dinatriumsalz (5): Zu 4.0 g 1.3-Dinitro-benzol in 30 ccm Formamid (FAM) und 20 ccm Methanol gibt man in etwa 20 Min. portionsweise 3.4 g festes *NaBH*₄. Dabei wird die Temp. durch Eiskühlung unter 18° gehalten. Nach weiteren 15–30 Min. fügt man 100 ccm Äthanol zu und gießt bis zur Trübung Isopropylalkohol ein. Bei ca. 0° scheidet sich ein braunes Öl ab, das sofort durch Anreiben kristallisiert wird. Man saugt ab und wäscht mit Äther. Das Salz wird in wenig Wasser gelöst und erneut mit Isopropylalkohol unter Eiskühlung gefällt. Farblose Kristalle, Ausb. 62%.

Das Ausfällen führt zu beträchtlichen Verlusten. Setzt man ohne vorherige Isolierung des Salzes mit *Methylamin*, *Formaldehyd* und *Essigsäure* um, so erhält man 1.5-Dinitro-3-methyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonen-(6) (**9**) in 80proz. Ausb., bez. auf **4**¹⁾.

Löst man **5** in Wasser und säuert mit *Eisessig* an, so läßt sich nach einer Stde. mit *CH*₂*Cl*₂ ein blaßgelbes zersetzliches Öl (**6**) ausschütteln.

3.5-Bis-aci-nitro-2-methoxy-cyclohexen-(1), Dinatriumsalz (13): 4.0 g 2.4-Dinitro-anisol werden in 40 ccm FAM und 25 ccm Methanol gelöst und unter Eiskühlung nach und nach mit 2.0 g *NaBH*₄ versetzt. Die Lösung wird erst dunkelblau, dann hellviolett. Man fällt mit gleichen Teilen Äthanol und Isopropylalkohol aus. Das Salz wird durch Zugabe von Äthanol zur konz. wäßr. Lösung kristallin erhalten. Ausb. 65%.

⁷⁾ A. Hassner, J. M. Larkin und J. E. Dowd, J. org. Chemistry **33**, 1733 (1968).

⁸⁾ Th. Severin, D. Scheel und P. Adhikary, Chem. Ber. **102**, 2966 (1969).

3.5-Bis-aci-nitro-1-methoxy-cyclohexen-(1), Dinatriumsalz (**18**): 4.0 g *3.5-Dinitro-anisol* werden in 30 ccm THF, 30 ccm Methanol und 90 ccm FAM gelöst und unter Eiskühlung nach und nach mit 4.0 g NaBH_4 versetzt. Nach etwa 15 Min. wird wie bei **13** aufgearbeitet: Kristalle, Ausb. 68%.

Allgemeines zur Darstellung der bicyclischen Verbindungen 9, 12, 14, 15 und 19: Es ist nicht notwendig, die aus den Dinitrobenzol-Derivaten mit NaBH_4 erhaltenen Salze zu isolieren. Nach der Aminoalkylierung wird mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über CaCl_2 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Falls das Reaktionsprodukt nicht kristallisiert, wird mit CH_2Cl_2 an Al_2O_3 (neutral, Woelm) chromatographiert.

1.5-Dinitro-3-methyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonen-(6) (**9**)

a) 5.0 g *N-[2.4-Dinitro-phenyl]-piperidin* (**7**) werden in 20 ccm THF, 20 ccm FAM und 50 ccm Äthanol gelöst und mit 4.0 g NaBH_4 reduziert. Nach Zugabe eines Gemisches von 15 ccm 33proz. *Methylamin*-Lösung, 20 ccm 35proz. *Formaldehyd*-Lösung und 30 g Eis säuert man mit 15 ccm *Eisessig* an: 50% farblose Kristalle, Schmp. 75–76°, aus Äthanol.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ (227.2) Ber. C 47.58 H 5.77 N 18.50 Gef. C 47.55 H 5.88 N 18.33

b) Man löst 0.75 g *Natriumhydroxid* und 3.0 g *2.6-Dinitro-phenol* (**8**) in 200 ccm Wasser, fügt 4.0 g NaBH_4 in 25 ccm Wasser hinzu und hält die Mischung eine Stde. auf 30–35°. Anschließend wird unter Eiskühlung ein Gemisch aus je 15 ccm *Methylamin*-Lösung (33proz.), *Formaldehyd*-Lösung (35proz.) und Wasser zugegeben und mit 25 ccm *Essigsäure* (50proz.) angesäuert. Schmp. 75–76°, aus Äthanol. Ausb. 39%.

Gef. C 47.88 H 5.69 N 18.36

1.5-Dinitro-3-methyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonen-(6)-on-(8) (**12**): 5.0 g *2.4-Dinitro-phenol* werden in je 50 ccm FAM und Äthanol gelöst. Man versetzt mit 5.0 g *Natriumhydrogencarbonat* in 50 ccm Wasser und fügt 5 g *Natriumborhydrid* hinzu. Durch schwache Kühlung hält man die Temp. unter 30°. Nach 10 Min. wird mit einem Gemisch aus je 20 ccm *Methylamin*-Lösung (33proz.), *Formaldehyd*-Lösung (35proz.) und Wasser versetzt und mit 50proz. *Essigsäure* angesäuert: 40% farblose Kristalle, Schmp. 113–114°, aus THF.

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$ (241.2) Ber. C 44.81 H 4.59 N 17.42 Gef. C 45.03 H 4.83 N 17.27

1.5-Dinitro-6-methoxy-3-methyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonen-(6) (**14**): 5.0 g *2.4-Dinitro-anisol* werden in je 15 ccm THF, Äthanol und FAM gelöst und nach und nach mit 4.0 g NaBH_4 versetzt. Durch Kühlung hält man die Temp. unter 30°. Man verdünnt mit 200 ccm Wasser und läßt stehen, bis eine hellbraune Färbung eintritt. Dann wird ein Gemisch aus je 15 ccm *Methylamin*-Lösung (33proz.), *Formaldehyd*-Lösung (35proz.) und Wasser hinzugegeben und mit 15 ccm *Eisessig* angesäuert. Die aus dem Produkt mit wenig siedendem Äthanol extrahierbaren Anteile werden aus THF mit Äthanol als farblose Kristalle gefällt, Schmp. 140°, Ausb. 27%.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ (257.3) Ber. C 46.69 H 5.90 N 16.33 Gef. C 46.61 H 6.13 N 16.65

1.7-Dinitro-6-methoxy-3-methyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonen-(6) (**15**): Der bei der Darstellung von **14** nach dem Auskochen mit Äthanol verbleibende Rückstand wird wiederholt mit THF gewaschen. Schmp. 180°, Ausb. 8%.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ (257.3) Ber. C 46.69 H 5.90 N 16.33 Gef. C 46.87 H 6.06 N 16.37

1.7-Dinitro-6-piperidino-3-methyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonen-(6) (**16**): 1.0 g **15** wird in 50 ccm THF mit 2.5 ccm *Piperidin* 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man dampft i. Vak. ein und kristallisiert aus Äthanol. Schmp. 186°, Ausb. 85%.

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ (310.4) Ber. C 54.19 H 7.14 N 18.05 Gef. C 54.22 H 7.26 N 18.02

1,7-Dinitro-6,6-dimethoxy-3-methyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan (17): 1.0 g **15** in 40 ccm Methanol werden mit einer Lösung von 0.02 g Natrium in 10 ccm Methanol versetzt und eine Stde. zum Sieden erhitzt. Man dampft i. Vak. ein und extrahiert mehrfach mit siedendem Ligroin. Der Extrakt wird eingedampft, der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 117°, Ausb. 26%.

$C_{11}H_{19}N_3O_6$ (289.3) Ber. C 45.66 H 6.62 N 14.53 Gef. C 45.63 H 6.53 N 14.74

1,5-Dinitro-7-methoxy-3-methyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonen-(6) (19): 4.0 g 3,5-Dinitro-anisol werden in 25 ccm THF, 15 ccm FAM und 25 ccm Äthanol gelöst und mit 3.0 g $NaBH_4$ reduziert. Nach Zugabe eines Gemisches von je 15 ccm Methylamin-Lösung (33proz.), Formaldehyd-Lösung (35proz.) und Eis säuert man mit 15 ccm Eisessig an. Farblose Kristalle, Schmp. 111°, aus Isopropylalkohol, Ausb. 64%.

$C_{10}H_{15}N_3O_5$ (257.3) Ber. C 46.69 H 5.90 N 16.33 Gef. C 46.71 H 5.89 N 16.56

1,5-Dinitro-3-methyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonanon-(7) (20): Eine Lösung von 2.0 g **19** in 20 ccm konz. Salzsäure läßt man 24 Stdn. bei ca. 20° stehen; dann dampft man i. Vak. ein, löst in 50 ccm Wasser, neutralisiert mit Natriumcarbonat und schüttelt mit CH_2Cl_2 aus. Farblose Kristalle, Schmp. 121°, aus Äthanol, Ausb. 85%.

$C_9H_{13}N_3O_5$ (243.2) Ber. C 44.45 H 5.39 N 17.28 Gef. C 44.58 H 5.61 N 17.12

Spaltung von ω -Nitro-acetophenon (21) mit Natriumborhydrid: 1.7 g **21** werden in 70 ccm FAM gelöst und unter kräftigem Rühren bei 40° nach und nach mit 1.9 g $NaBH_4$ versetzt. Nach 2 Stdn. wird für weitere 30 Min. die Temp. auf 50° erhöht, dann versetzt man unter Eiskühlung mit 30 ccm 50proz. Essigsäure und schüttelt mit Äther aus. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man destilliert den gebildeten Benzylalkohol bei 15 Torr und 70–80° ab. Zur Identifizierung wird mit 3,5-Dinitro-benzoylchlorid verestert. Schmp. und Misch-Schmp. 114°, Ausb. 38%.

ω -Nitro-styrol (27): 0.48 g 2-Nitro-1-dimethylamino-1-phenyl-äthylen (**26**) in 10 ccm Pyridin (getrocknet durch Filtrieren über Al_2O_3) werden unter Eiskühlung und Rühren mit 0.12 g $LiBH_4$ in Pyridin versetzt. Nach 10 Min. gießt man in Eisstückchen enthaltende 3n HCl und saugt das erhaltene ω -Nitro-styrol ab. Schmp. und Misch-Schmp. 56°, aus Ligroin, Ausb. 48%.

[236/69]