

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

103. Jahrg. Nr. 1

S. 1—326

Theodor Severin, Dieter Bätz und Holger Lerche

Umsetzungen heterocyclischer Nitroverbindungen, III¹⁾

Reaktionen von 2-Chlor-5-nitro- und 2-Chlor-3-nitro-pyridiniumsalzen mit Basen

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
(Eingegangen am 16. Juli 1969)

In 2-Chlor-5-nitro- und 2-Chlor-3-nitro-pyridiniumsalzen wird das Halogen-Atom leicht durch Basen verdrängt. Anlagerung eines zweiten Basenäquivalents ergibt Dihydropyridin-Derivate. 5-Nitro-2-methoxy-1-äthyl-pyridiniumsalze sind starke Alkylierungsmittel, die die *O*-Methylgruppe auf Benzoat, Jodid und Bromid übertragen.

Reactions of Heterocyclic Nitro Compounds, III¹⁾

Reactions of 2-Chloro-5-nitro- and 2-Chloro-3-nitropyridinium Salts with Bases

The halogen atom in 2-chloro-5-nitro- and 2-chloro-3-nitropyridinium salts is easily substituted by basic reagents. On addition of a second basic equivalent dihydropyridin derivatives are obtained. 1-Ethyl-2-methoxy-5-nitropyridinium salts are strong alkylating agents which transfer their *O*-methyl group to benzoate, iodide, and bromide.

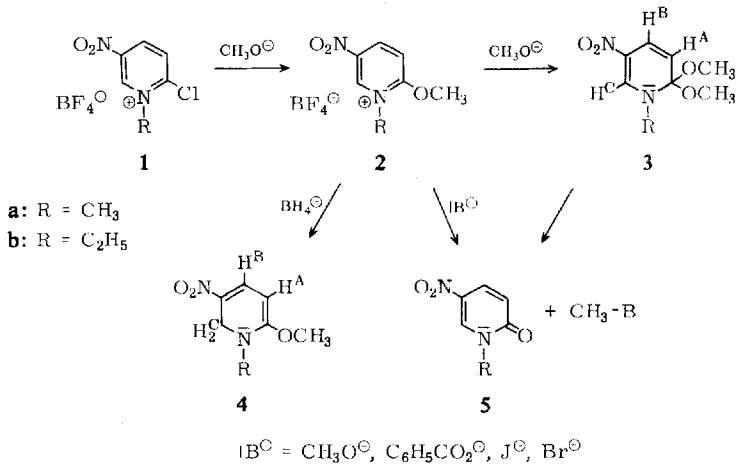
Verschiedene Basen lassen sich an 3-Nitro-1-methyl-pyridiniumjodid¹⁾ und 3-Nitro-1-methyl-chinoliniumjodid²⁾ zu stabilen, meist gut kristallisierenden Dihydroverbindungen anlagern. 2-Chlor-3-nitro-1-alkyl-pyridiniumsalze (**10**) und 2-Chlor-5-nitro-1-alkyl-pyridiniumsalze (**1**) sollten in ihrer Reaktivität Säurehalogeniden vergleichbar sein. Nach einer Verdrängung des Halogens ist aber auch hier mit der Bildung von Dihydroverbindungen zu rechnen. Wir haben **1** und **10** aus den entsprechenden Chlor-nitro-pyridinen durch Alkylierung mit Oxoniumsalzen dargestellt und mit verschiedenen Basen umgesetzt.

Aus **1a** und Natriummethylat in Methanol erhält man die Dimethoxydihydroverbindung **3a** und das Pyridon **5a** als Gemisch (etwa im Verhältnis 3:1). Das

¹⁾ II. Mitteil.: *Th. Severin, H. Lerche und D. Bätz*, Chem. Ber. **102**, 2163 (1969).

²⁾ *Th. Severin, D. Bätz und H. Lerche*, Chem. Ber. **101**, 2731 (1968).

zunächst gebildete Salz **2a** kann also noch ein weiteres Alkoholat-Ion an den Ring anlagern; konkurrierend damit wird aber auch die *O*-Methylgruppe von **2a** auf ein Methylat-Ion übertragen.



Versuche zur Reinigung von **3a** mißlingen, da **3a** sowohl bei der Kristallisation als auch auf Aluminiumoxid unter Abspaltung von Dimethyläther leicht in **5a** übergeht. Die Struktur von **3a** sowie die Zusammensetzung des Gemisches ergibt sich aus dem NMR-Spektrum: Die *N*-Methylgruppe erscheint als Singulett bei τ 6.82, die *O*-Methylgruppen ergeben nur ein gemeinsames Singulett bei τ 6.94. Für H^{A} findet man ein Dublett bei τ 4.90 ($J_{\text{AB}} = 10.5$ Hz), für H^{B} ein doppeltes Dublett bei τ 2.60 ($J_{\text{AB}} = 10.5$ Hz, $J_{\text{BC}} = 2.5$ Hz) und für H^{C} ein Dublett bei τ 1.72³⁾. Hätte sich die zweite Methoxygruppe in 4- oder 6-Stellung addiert, so sollte man für die *O*-Methylgruppen zwei Singulett erwarten. Die Signale von **3a** und **5a** überlagern sich nicht.

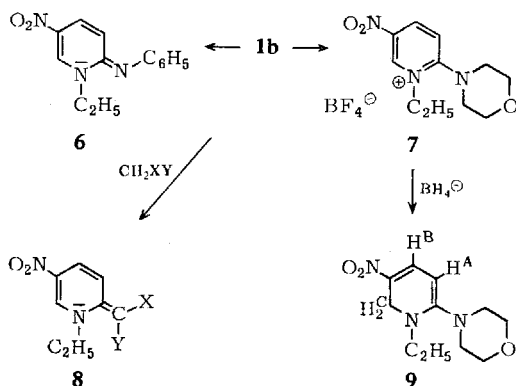
2b ist aus 5-Nitro-2-methoxy-pyridin und Triäthylloxoniumfluorborat darstellbar. Dieses Salz vermag seine *O*-Methylgruppe auch auf weit schwächere Basen als Alkoholat-Ionen zu übertragen. So erhält man beim Erhitzen von **2b** mit Natriumbenzoat Benzoessäure-methylester, mit Natriumjodid Methyljodid und mit Natrium- oder Lithiumbromid Methylbromid, daneben jeweils das Pyridon **5b**. Dagegen wird **2b** durch Natriumborhydrid zur Dihydroverbindung **4b** reduziert. Die Struktur von **4b** folgt aus dem NMR-Spektrum: H^{A} Dublett bei τ 5.43 ($J_{\text{AB}} = 8.0$ Hz), H^{B} Dublett bei τ 2.20 und H^{C} Singulett bei τ 5.27³⁾.

1b reagiert mit Anilin zum Pyridon-imin **6**; mit sekundären aliphatischen Aminen wurden jedoch nur ölige Produkte erhalten. Setzt man erst mit Morpholin, anschließend mit Natriumborhydrid um, so läßt sich die kristalline, stabile Dihydroverbindung **9** isolieren⁴⁾.

³⁾ In Deuteriochloroform, Tetramethylsilan als innerer Standard.

⁴⁾ Die für die Strukturzuordnung wesentlichen Signale des NMR-Spektrums sind im Versuchsteil angegeben.

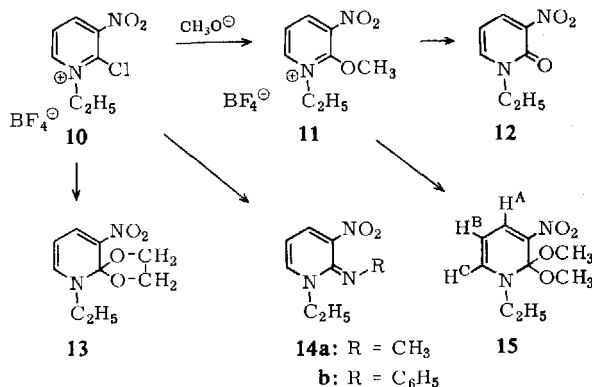
Mit CH-aciden Verbindungen, wie Malodinitril oder Malonester läßt sich **1b** in Gegenwart von Triäthylamin zu den Pyridonmethid-Derivaten **8** umsetzen.



- a:** X = Y = CN
b: X = Y = $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
c: X = CN, Y = $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

2-Chlor-3-nitro-1-alkyl-pyridiniumsalze (**10**) sind ähnlich reaktiv wie die 5-Nitroverbindungen **1**. Gibt man **10** in überschüssige methanolische Methylatlösung, so läßt sich die Dimethoxyverbindung **15** analysenrein isolieren. Tropft man dagegen eine Alkoholatlösung in eine Lösung von **10** ein, so erhält man 3-Nitro-1-äthylpyridon-(2) (**12**) unter gleichzeitiger Bildung von Dimethyläther. **15** geht in siedendem Methanol langsam in Pyridon **12** über.

Primäre Amine, wie Methylamin oder Anilin, reagieren mit **10** zu den Pyridon-imininen **14**. Aus **10**, Äthylenglykol und Äthyl-diisopropylamin wird die Spiroverbindung **13** erhalten.



Wir versuchen zurzeit, die starke Pyridonbildungstendenz von Nitroalkoxy-pyridiniumsalzen für synthetische Zwecke nutzbar zu machen.

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

Beschreibung der Versuche

2-Chlor-5-nitro-1-äthyl-pyridiniumtetrafluorborat (1b): Eine Lösung äquimolarer Mengen von **2-Chlor-5-nitro-pyridin** und **Triäthylxoniumtetrafluorborat** in Nitromethan wird bei etwa 60° i. Vak. eingedampft. Nach Zugabe von CH_2Cl_2 zum Rückstand erhält man farblose Kristalle. Schmp. 172°, aus Acetonitril. Ausb. 78%⁵⁾.

Analog werden dargestellt:

2-Chlor-5-nitro-1-methyl-pyridiniumtetrafluorborat (1a), Schmp. 140°, aus Acetonitril, Ausb. 75%.

5-Nitro-2-methoxy-1-äthyl-pyridiniumtetrafluorborat (2b), Schmp. 140–145°, aus Methanol, Ausb. 76%.

2-Chlor-3-nitro-1-äthyl-pyridiniumtetrafluorborat (10), Schmp. 192–207° (Zers.), aus Acetonitril, Ausb. 75%. Die Verbindung kristallisiert auch aus einer Lösung von **2-Chlor-3-nitro-pyridin** und **Triäthylxoniumtetrafluorborat** (letzteres im Überschuß) in CH_2Cl_2 bei mehrstdg. Stehenlassen aus. Ausb. 96%.

5-Nitro-2,2-dimethoxy-1-methyl-1,2-dihydro-pyridin (3a): Zu einer Lösung von **1a** in Methanol gibt man unter Eiskühlung 2 Äquivv. **Natriummethylat** in Methanol und gießt in ein Gemisch von CH_2Cl_2 und Wasser ein. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über CaCl_2 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der gelbe kristalline Rückstand zeigt im NMR-Spektrum die auf S. 2 angegebenen Signale. Danach liegt ein Gemisch von **3a** und **5-Nitro-1-methyl-pyridin-(2) (5a)**⁶⁾ im Verhältnis 3:1 vor. Die Mengenrelation ergibt sich aus den Signalfächern der *N*-Methylgruppen. Beim Umkristallisieren aus Isopropylalkohol geht **3a** unter Abspaltung von Dimethyläther in **5a** über. Der Dimethyläther wurde gaschromatographisch nachgewiesen.

Methylierungen mit 5-Nitro-2-methoxy-1-äthyl-pyridiniumtetrafluorborat (2b)

a) Äquimolare Mengen **2b** und **Natriumbenzoat** werden in Methanol 15 Min. zum Sieden erhitzt. Gaschromatographisch bestimmte Ausb. an **Benzoessäure-methylester** 81%.

b) **2b** wird mit **Natriumjodid** in Acetonitril in das in diesem Lösungsmittel schwer lösliche Jodid übergeführt. Dieses Salz wird in Acetonitril/Methanol 20 Min. zum Sieden erhitzt. Gaschromatographisch bestimmte Ausb. an **Methyljodid** 65%.

c) Äquimolare Mengen **2b** und **Lithiumbromid** werden in Methanol 30 Min. zum Sieden erhitzt. Gaschromatographisch bestimmte Ausb. an **Methylbromid** 50%.

5-Nitro-2-methoxy-1-äthyl-1,6-dihydro-pyridin (4b): Zu einer Lösung von **2b** in wenig Wasser gibt man die äquimolare Menge einer 2proz. wäßr. **NaBH₄**-Lösung in kleinen Anteilen hinzu und schüttelt jedes Mal mit CH_2Cl_2 aus. Die vereinigten Extrakte werden über CaCl_2 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Rote Kristalle, Schmp. 99–101°, aus Isopropylalkohol, Ausb. 53%.

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (184.2) Ber. C 52.17 H 6.56 N 15.21 Gef. C 52.21 H 6.48 N 15.23

5-Nitro-2-phenylimino-1-äthyl-1,2-dihydro-pyridin (6): 0.6 g **1b** in 5 ccm Acetonitril werden erst mit einer Lösung von 0.3 g **Anilin** in 2 ccm Acetonitril und dann mit 10 Tropfen **Trimethylamin** versetzt. Man dampft i. Vak. ein, nimmt mit CH_2Cl_2 auf, wäscht mit Wasser,

⁵⁾ **1b** wurde schon früher auf ähnliche Weise dargestellt: *H. Balli* und *F. Kersting*, Liebigs Ann. Chem. **647**, 4 (1961), Schmp. 140–150°.

⁶⁾ *C. Räth*, Liebigs Ann. Chem. **484**, 52–64 (1930).

trocknet über CaCl_2 und dampft erneut i. Vak. ein. Gelbe Kristalle, Schmp. 85° , aus Isopropylalkohol, Ausb. 45%.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (243.3) Ber. C 64.18 H 5.39 N 17.27 Gef. C 64.34 H 5.27 N 17.27

5-Nitro-2-morpholino-1-äthyl-1.6-dihydro-pyridin (9): Zu 1.0 g **1b** in 3 ccm Acetonitril gibt man unter Eiskühlung tropfenweise soviel eines Gemisches von *Morpholin* und Acetonitril (1:1), bis eine bleibende Gelbfärbung entsteht. Der gebildete Niederschlag wird verworfen, die Lösung i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand in Wasser gelöst. Man schüttelt zweimal mit CH_2Cl_2 aus und verwirft diese Extrakte. Zur wäßr. Phase gibt man in kleinen Anteilen die äquiv. Menge einer 2proz. wäßr. NaBH_4 -Lösung und schüttelt jedes Mal mit CH_2Cl_2 aus. Die vereinigten Extrakte werden über CaCl_2 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man chromatographiert an Al_2O_3 (neutral, Woelm, Akt.-St. 2) erst mit CH_2Cl_2 , dann mit CHCl_3 . Rote Kristalle, Schmp. 88° , aus Isopropylalkohol, Ausb. 30%.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (239.3) Ber. C 55.22 H 7.16 N 17.56 Gef. C 55.00 H 6.96 N 17.51

NMR³⁾: H^{A} d τ 5.17 ($J_{\text{AB}} = 7.5$ Hz), H^{B} d 2.28, H^{C} s 5.56.

Umsetzung von 1b mit CH-aciden Verbindungen: Äquimolare Mengen von **1b** und der CH-aciden Komponente werden in Acetonitril mit einem Überschuß an *Trimethylamin* versetzt. Dabei wird durch Filtration über Al_2O_3 getrocknetes Lösungsmittel verwendet. Man dampft i. Vak. ein, nimmt mit CH_2Cl_2 auf, wäscht mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 und dampft erneut ein. Der Rückstand wird weiter gereinigt, wie bei den einzelnen Verbindungen angegeben.

5-Nitro-1-äthyl-2-dicyanmethylen-1.2-dihydro-pyridin (8a): Man gibt das Rohprodukt in CH_2Cl_2 auf eine kurze Al_2O_3 -Trockensäule (neutral, Woelm, Akt.-St. 2), eluiert die Beimengung von **5b** mit CH_2Cl_2 und dann **8a** mit CHCl_3 . Rote Kristalle, Schmp. 142° , aus Isopropylalkohol, Ausb. 40%.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ (216.2) Ber. C 55.55 H 3.73 N 25.91 Gef. C 55.40 H 3.77 N 25.90

5-Nitro-1-äthyl-2-[bis-äthoxycarbonyl-methylen]-1.2-dihydro-pyridin (8b): Gelbe Kristalle, Schmp. $86-87^\circ$, aus Isopropylalkohol, Ausb. 45%.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ (310.3) Ber. C 54.19 H 5.84 N 9.02 Gef. C 54.30 H 5.87 N 9.03

5-Nitro-1-äthyl-2-[äthoxycarbonyl-cyan-methylen]-1.2-dihydro-pyridin (8c): Man gibt in CH_2Cl_2 auf eine kurze Al_2O_3 -Trockensäule (neutral, Woelm, Akt.-St. 2) und eluiert mit CH_2Cl_2 . Gelbe Kristalle, Schmp. 180° , aus Äthanol, Ausb. 48%.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ (263.3) Ber. C 54.75 H 4.97 N 15.96 Gef. C 55.00 H 4.95 N 15.94

3-Nitro-2.2-dimethoxy-1-äthyl-1.2-dihydro-pyridin (15): Zu einer Lösung von *Natrium-methylat* in Methanol gibt man unter Rühren **10** in fester Form hinzu. Das Molverhältnis von **10** zu Base beträgt etwa 1:20. Nach 15 Min. gießt man in CH_2Cl_2 /Wasser, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über CaCl_2 und dampft i. Vak. ein. Gelbe Kristalle, Schmp. $128-131^\circ$, aus CCl_4 , Ausb. 67%.

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (214.2) Ber. C 50.52 H 6.59 N 13.09 Gef. C 49.85 H 6.12 N 13.28

NMR³⁾: H^{A} dd τ 1.82 ($J_{\text{AB}} = 7.5$ Hz; $J_{\text{AC}} = 1.8$ Hz), H^{B} dd 4.85 ($J_{\text{BC}} = 6.2$ Hz), H^{C} dd 2.69, die *O*-Methylgruppen ergeben nur ein gemeinsames Singulett bei 6.82.

15 geht in siedendem Methanol langsam in **12** über. Die Umwandlung ist im IR-Spektrum insbesondere durch Entwicklung der CO-Bande bei $1685/\text{cm}$ (in KBr) zu erkennen.

3-Nitro-1-äthyl-pyridon-(2) (12): 0.4 g **10** in 10 ccm Methanol und 3 ccm Acetonitril werden mit einer Lösung von 0.034 g *Natrium* in wenig *Methanol* versetzt. Nach 10 Min.

gießt man in CH_2Cl_2 /Wasser ein, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über CaCl_2 und dampft i. Vak. ein. Gelbe Kristalle, Schmp. 122° , aus Äthanol, Ausb. 80%.

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ (168.2) Ber. C 50.00 H 4.79 N 16.66 Gef. C 49.75 H 4.86 N 16.55

Der gleichzeitig gebildete *Dimethyläther* wurde gaschromatographisch nachgewiesen.

3-Nitro-2.2-äthylendioxy-1-äthyl-1.2-dihydro-pyridin (**13**): 1.0 g **10** in 5 ccm Acetonitril gibt man in eine Lösung von 2 ccm *Äthyl-diisopropylamin* in 8 ccm *Äthylenglykol*. Nach 30 Min. wird mit Wasser verdünnt; dabei fällt **13** kristallin aus. Gelbe Kristalle, Schmp. 114° , aus Äthanol, Ausb. 65%.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (112.2) Ber. C 50.94 H 5.70 N 13.20 Gef. C 51.20 H 5.89 N 13.32

3-Nitro-2-methylimino-1-äthyl-1.2-dihydro-pyridin (**14a**): In eine Lösung von **10** in Acetonitril wird *Methylamin* eingeleitet, bis keine Farbänderung mehr eintritt. Nach 30 Min. wird filtriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit CH_2Cl_2 /Wasser aufgenommen. Man schüttelt die wäßr. Phase wiederholt mit CH_2Cl_2 aus und dampft die vereinigten CH_2Cl_2 -Extrakte i. Vak. ein. Rote Kristalle, Schmp. 114° , aus Isopropylalkohol und CCl_4 , Ausb. 40%.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ (181.2) Ber. C 53.02 H 6.12 N 23.19 Gef. C 52.80 H 6.17 N 23.00

3-Nitro-2-phenylimino-1-äthyl-1.2-dihydro-pyridin (**14b**): Zu 1.0 g **10** in 10 ccm Acetonitril gibt man unter Eiskühlung 0.68 g *Anilin*. Der gebildete Niederschlag wird verworfen, das Filtrat mit CH_2Cl_2 versetzt, eingeengt und die nun ausfallenden Kristalle in heißem Wasser gelöst. Aus dieser Lösung läßt sich **14b** mit CH_2Cl_2 ausschütteln. Rote Kristalle, Schmp. $108-109^\circ$, aus Äthanol, Ausb. 80%.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (243.3) Ber. C 64.18 H 5.39 N 17.27 Gef. C 64.15 H 5.55 N 17.52

[272/69]