

# 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, III<sup>1)</sup>

## 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, III<sup>1)</sup>**

**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.

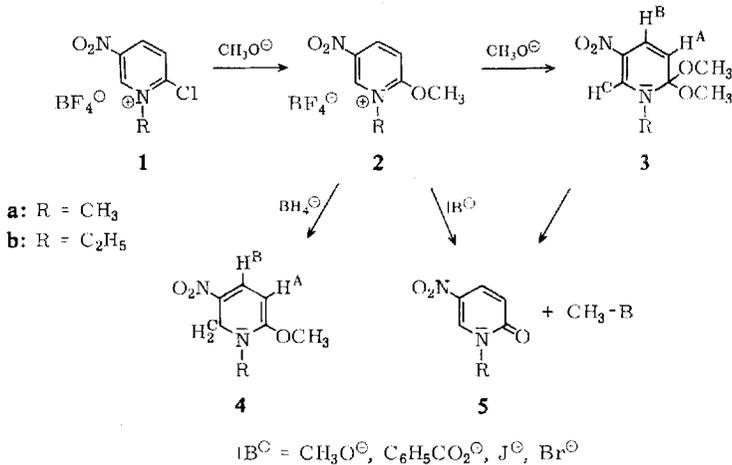
Verschiedene Basen lassen sich an 3-Nitro-1-methyl-pyridiniumjodid<sup>1)</sup> und 3-Nitro-1-methyl-chinoliniumjodid<sup>2)</sup> zu stabilen, meist gut kristallisierenden Dihydroverbindungen anlagern. 2-Chlor-3-nitro-1-alkyl-pyridiniumsalze (**10**) und 2-Chlor-5-nitro-1-alkyl-pyridiniumsalze (**1**) 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

<sup>1)</sup> H. Mittel.: *Th. Severin, H. Lerche und D. Bätz*, Chem. Ber. **102**, 2163 (1969).

<sup>2)</sup> *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  $\tau$  6.82, die *O*-Methylgruppen ergeben nur ein gemeinsames Singulett bei  $\tau$  6.94. Für H<sup>A</sup> findet man ein Dublett bei  $\tau$  4.90 ( $J_{\text{AB}} = 10.5$  Hz), für H<sup>B</sup> ein doppeltes Dublett bei  $\tau$  2.60 ( $J_{\text{AB}} = 10.5$  Hz,  $J_{\text{BC}} = 2.5$  Hz) und für H<sup>C</sup> ein Dublett bei  $\tau$  1.72<sup>3)</sup>. 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.

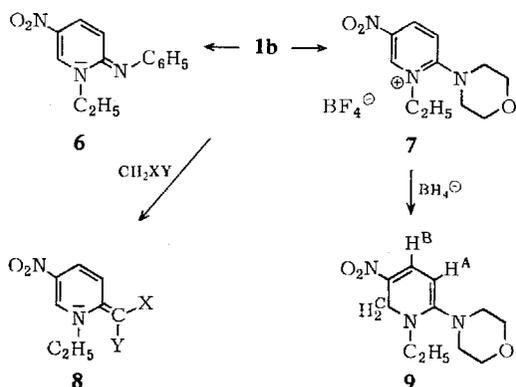
**2b** ist aus 5-Nitro-2-methoxy-pyridin und Triäthylloxoniumfluorborat darstellbar. Dieses Salz vermag seine *O*-Methylgruppe auch auf weit schwächere Basen als Alkoholat-Ionen zu übertragen. So erhält man beim Erhitzen von **2b** mit Natriumbenzoat Benzoessäure-methylester, mit Natriumjodid Methyljodid 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<sup>A</sup> Dublett bei  $\tau$  5.43 ( $J_{\text{AB}} = 8.0$  Hz), H<sup>B</sup> Dublett bei  $\tau$  2.20 und H<sup>C</sup> Singulett bei  $\tau$  5.27<sup>3)</sup>.

**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** isolieren<sup>4)</sup>.

<sup>3)</sup> In Deuteriochloroform, Tetramethylsilan als innerer Standard.

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

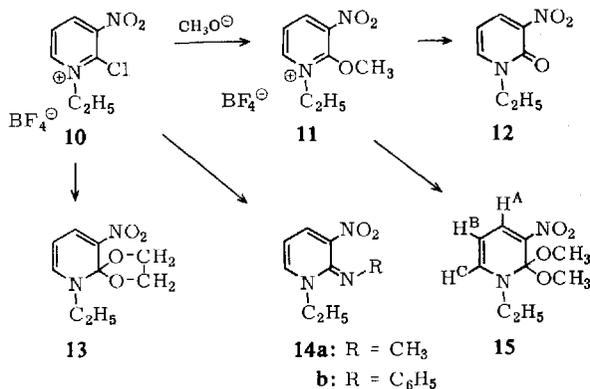
Mit CH-aciden Verbindungen, wie Malodinitril oder Malonester läßt sich **1b** in Gegenwart von Triäthylamin zu den Pyridonmethid-Derivaten **8** umsetzen.



- a:** X = Y = CN  
**b:** X = Y = CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
**c:** X = CN, Y = CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zum Rückstand erhält man farblose Kristalle. Schmp. 172°, aus Acetonitril. Ausb. 78%<sup>5)</sup>.

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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Wasser ein. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über  $\text{CaCl}_2$  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)**<sup>6)</sup> 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. **NaBH<sub>4</sub>**-Lösung in kleinen Anteilen hinzu und schüttelt jedes Mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aus. Die vereinigten Extrakte werden über  $\text{CaCl}_2$  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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  auf, wäscht mit Wasser,

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

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

trocknet über  $\text{CaCl}_2$  und dampft erneut i. Vak. ein. Gelbe Kristalle, Schmp.  $85^\circ$ , 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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aus und verwirft diese Extrakte. Zur wäbr. Phase gibt man in kleinen Anteilen die äquiv. Menge einer 2proz. wäbr.  $\text{NaBH}_4$ -Lösung und schüttelt jedes Mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aus. Die vereinigten Extrakte werden über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man chromatographiert an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (neutral, Woelm, Akt.-St. 2) erst mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dann mit  $\text{CHCl}_3$ . Rote Kristalle, Schmp.  $88^\circ$ , 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

NMR<sup>3)</sup>:  $\text{H}^{\text{A}}$  d  $\tau$  5.17 ( $J_{\text{AB}} = 7.5$  Hz),  $\text{H}^{\text{B}}$  d 2.28,  $\text{H}^{\text{C}}$  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  $\text{Al}_2\text{O}_3$  getrocknetes Lösungsmittel verwendet. Man dampft i. Vak. ein, nimmt mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  auf, wäscht mit Wasser, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  auf eine kurze  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Trockensäule (neutral, Woelm, Akt.-St. 2), eluiert die Beimengung von **5b** mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und dann **8a** mit  $\text{CHCl}_3$ . Rote Kristalle, Schmp.  $142^\circ$ , 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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  auf eine kurze  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Trockensäule (neutral, Woelm, Akt.-St. 2) und eluiert mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Gelbe Kristalle, Schmp.  $180^\circ$ , 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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Wasser, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über  $\text{CaCl}_2$  und dampft i. Vak. ein. Gelbe Kristalle, Schmp.  $128-131^\circ$ , aus  $\text{CCl}_4$ , 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

NMR<sup>3)</sup>:  $\text{H}^{\text{A}}$  dd  $\tau$  1.82 ( $J_{\text{AB}} = 7.5$  Hz;  $J_{\text{AC}} = 1.8$  Hz),  $\text{H}^{\text{B}}$  dd 4.85 ( $J_{\text{BC}} = 6.2$  Hz),  $\text{H}^{\text{C}}$  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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Wasser ein, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über  $\text{CaCl}_2$  und dampft i. Vak. ein. Gelbe Kristalle, Schmp.  $122^\circ$ , 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.  $114^\circ$ , 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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Wasser aufgenommen. Man schüttelt die wäßr. Phase wiederholt mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aus und dampft die vereinigten  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Extrakte i. Vak. ein. Rote Kristalle, Schmp.  $114^\circ$ , aus Isopropylalkohol und  $\text{CCl}_4$ , 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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt, eingeengt und die nun ausfallenden Kristalle in heißem Wasser gelöst. Aus dieser Lösung läßt sich **14b** mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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]