

Umsetzung von 2,5-Dinitrofuran mit CH-aciden Verbindungen

Theodor Severin* und Hartmut Kullmer

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München,
D-8000 München 2, Sophienstr. 10

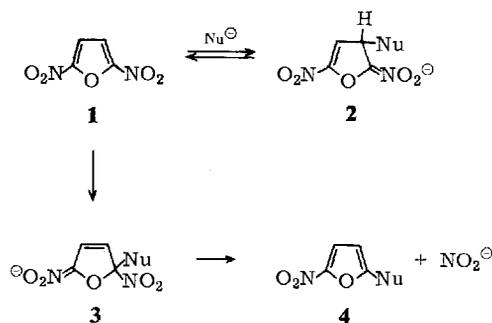
Eingegangen am 8. Januar 1973

Bei der Umsetzung von 2,5-Dinitrofuran mit Anionen CH-acider Verbindungen wird eine der Nitrogruppen verdrängt.

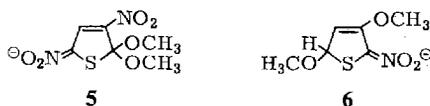
Reaction of 2,5-Dinitrofurane with CH-Acidic Compounds

Reaction of 2,5-Dinitrofurane with anions of CH-acidic compounds results in substitution of one of the nitro groups.

Im 2,5-Dinitrofuran (**1**) sind alle C-Atome für einen Basenangriff aktiviert. Die Anlagerung eines Nucleophils (Nu^\ominus) in 3-Stellung würde zu einer Dihydroverbindung (**2**) führen, deren Stabilität abhängig wäre von der Art des Nucleophils.



Ähnliche Verbindungen wurden bereits beschrieben. So reagiert 2-Methoxy-3,5-dinitrothiophen mit Methylat zum Salz **5**¹⁾. Auch durch eine Nitrogruppe kann bereits eine ausreichende Aktivierung gegeben sein, wie die Umsetzung von 3-Methoxy-2-nitrothiophen mit Methylat zu **6** zeigt²⁾.



¹⁾ G. Doddi, G. Illuminati und F. Stegel, J. Org. Chem. 36, 1918 (1971).

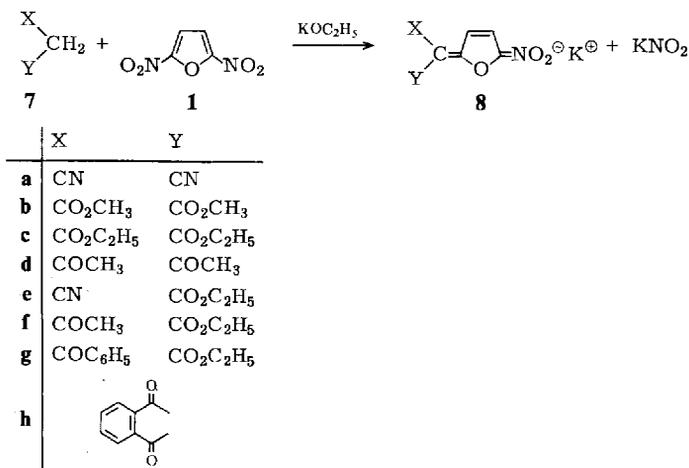
²⁾ D. Spinelli, V. Armanino und A. Corrao, J. Heterocycl. Chem. 7, 1441 (1970).

Diese Addukte gehören zur Gruppe der Meisenheimer-Verbindungen, von denen besonders eingehend die aus Alkoholat und Trinitrobenzol bzw. Trinitroanisol erhaltenen Salze untersucht wurden.

Bei der Anlagerung eines Nucleophils an 2,5-Dinitrofuran in 2-Stellung (\rightarrow **3**) ist mit zwei Folgereaktionen zu rechnen: Einmal könnte unter Lösung einer CO-Bindung der 5-Ring gespalten werden, oder aber es könnte Nitrit austreten (\rightarrow **4**), so daß die Gesamtreaktion auf die Substitution einer der Nitrogruppen hinausläufe. Bei allen Versuchen haben wir nur die zuletzt diskutierte Reaktion beobachten können. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß ein Gleichgewicht mit der Dihydroverbindung (**2**) vorgelagert ist.

Über eine ähnliche Umsetzung berichteten kürzlich *Lieb* und *Eiter*. Sie fanden, daß 5-Nitro-2-furfurol mit Natriumarylmercaptiden unter Austausch der Nitrogruppe zu 5-Arylmercapto-2-furfurolen reagiert³⁾.

Bei der Umsetzung der CH-aciden Verbindungen **7a–h** mit 2,5-Dinitrofuran und Alkoholat erhielten wir die Salze **8a–h**; gleichzeitig wird Kaliumnitrit gebildet. In Äthanol als Lösungsmittel sind die Reaktionen bei 10°C nach etwa einer Stunde praktisch beendet.

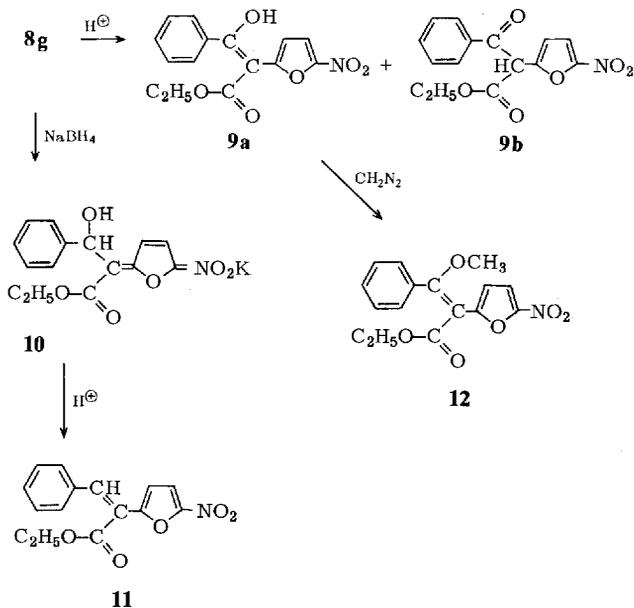


Die Strukturen der *aci*-Nitro-dihydrofuryliden-Salze **8a–h** folgen aus den Spektren. In den NMR-Spektren ergeben die H-Atome des Furanringes zwei Dubletts. Bei den Verbindungen **8b–g** findet man für die Methyl- bzw. Äthyl-Gruppen die entsprechenden Signale. In den IR-Spektren erkennt man die für die Ester-, Keto- oder Cyan-Gruppen der Seitenketten typischen Banden, die jedoch durch Konjugation mit der anionischen Nitro-Gruppe nach kleineren Wellenzahlen verschoben sind; eine relativ starke Absorption bewirkt auch die Nitro-Gruppe. Einzelheiten sind dem experimentellen Teil zu entnehmen.

Mit Säuren erhält man aus den Salzen **8a–h** zersetzliche Produkte, die nicht kristallisieren und schwer zu reinigen sind. Nähere Untersuchungen wurden mit dem aus Benzoylessigester erhaltenen Salz **8g** ausgeführt. Aus wäßriger Lösung fällt man mit

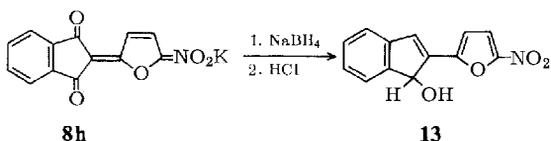
³⁾ F. Lieb und K. Eiter, Liebigs Ann. Chem. **761**, 130 (1972).

Säuren in annähernd quantitativer Ausbeute ein gelbes Öl, das mit Alkoholat wieder das Salz **8g** ergibt. Dem NMR-Spektrum nach enthält das gelbe Öl wenigstens zwei tautomere Verbindungen (**9a** und **b**), da die Signale der Äthylgruppe doppelt auftreten.



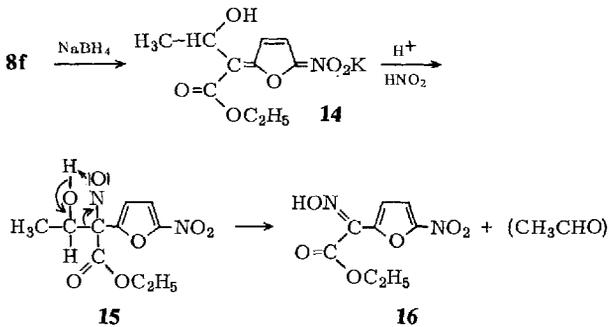
Aufschlußreich ist die Umsetzung mit Diazomethan, die den gut kristallisierenden Enoläther **12** liefert. Der Elementaranalyse und dem NMR-Spektrum nach könnte auch eine *O*-Methyl-*aci*-nitro-Verbindung vorliegen. Im IR-Spektrum findet man jedoch nur eine Estercarbonyl-Bande. Für **12** beweisend ist die thermische Stabilität. *O*-Methyl-*aci*-nitro-Verbindungen spalten in der Hitze Formaldehyd ab und gehen dabei in die entsprechenden Oxime über, dies auch bei Konjugation mit Carbonylgruppen. **12** bleibt jedoch bei 6stündigem Kochen in Xylol unverändert.

Früher hatten wir gefunden, daß bei der Einwirkung von Natriumborhydrid auf Verbindungen, die eine Carbonyl- und *aci*-Nitro-Gruppe in Konjugation enthalten, nur die Carbonyl-Gruppe reduziert wird⁴⁾. Auch in dem Salz **8g** wird durch Natriumborhydrid ausschließlich oder doch überwiegend die Ketogruppe reduziert. Nach dem Ansäuern erhält man den Nitrofuryl-zimtsäureester **11**. Analog ergibt **8h** das Reduktionsprodukt **13**.

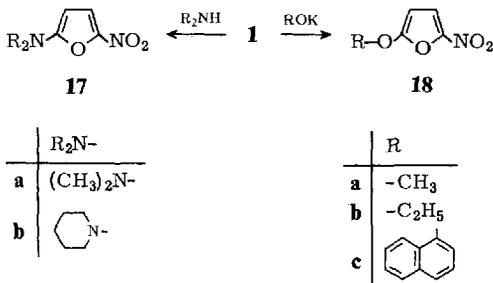


⁴⁾ Th. Severin und B. Brück, Chem. Ber. **98**, 3847 (1965).

Da die Reinigung des Salzes **8f** verlustreich ist, wurde es ohne vorherige Abtrennung des Nitrits mit Natriumborhydrid und anschließend mit Säuren umgesetzt. Dabei wurde eine Substanz $C_8H_8N_2O_6$ erhalten. Der Elementaranalyse nach ist die Acetylgruppe durch eine Hydroxyiminogruppe ersetzt worden. Die Struktur **16** wird durch die Spektren bestätigt. Das IR-Spektrum (in KBr) zeigt eine starke OH-Bande bei 3210 cm^{-1} , eine Esterbande bei 1745 cm^{-1} und ausgeprägte Nitrobanden bei 1530 und 1350 cm^{-1} . Das NMR-Spektrum⁵⁾ weist das Äthylsignal auf. Für die H-Atome am Furanring beobachtet man nur ein Singulett bei $\tau 2.42$. Der die Oximbildung erklärende Reaktionsverlauf ist dem Formelschema zu entnehmen.



Schon bei den ersten Synthesen des 2,5-Dinitrofurans fand man, daß diese Verbindung durch Bariumhydroxid zum Salz der Maleinsäure aufgespalten wird⁶⁾. Bei Umsetzungen mit sekundären Aminen und Alkoholat-Ionen sowie Naphtholat beobachteten wir nur die Verdrängung einer Nitrogruppe. Es wurden so die Verbindungen **17a** und **b** sowie **18a-c** dargestellt. **17a** und **b** wurden schon früher aus 2-Brom-5-nitrofuran und den entsprechenden Aminen erhalten⁷⁾.



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

⁵⁾ In Aceton- d_6 , Tetramethylsilan als innerer Standard.

⁶⁾ H. B. Hill und G. R. White, Am. Chem. J. **27**, 198 (1902).

⁷⁾ S. N. Nasarowa, W. N. Nowikow und W. Z. Buchajewa, J. Allg. Chem. (Russ.) **34**, 705 (1964) [C. A. **60**, 13209f (1964)].

Experimenteller Teil

*2,5-Dinitrofur*an (**1**): Die Synthese ist in der Literatur beschrieben⁸⁾. Aus Äthanol gelbe Kristalle, Schmp. 101°C.

*Umsetzung von 2,5-Dinitrofur*an (**1**) mit *CH*-aciden Verbindungen: 5 mmol **1** und 5 mmol der *CH*-aciden Verbindung werden in 15 ml Äthanol gelöst und bei etwa 10°C langsam mit einer Lösung von 10 mmol Kalium in 10 ml Äthanol versetzt. Man läßt 1 h in der Kälte stehen und saugt dann den ausgefallenen Niederschlag ab. Dieser enthält das gebildete *aci*-Nitro-Salz sowie Kaliumnitrit.

2-(5-aci-Nitro-2,5-dihydro-2-furyliden)malonsäure-dinitril, Kalium-Salz (**8a**): Aus konz. wäbr. Lösung durch Umfällen mit Kaliumacetat dunkelrote Kristalle, Ausb. 35%.

IR (KBr): 2220 (C≡N), 1510, Schulter 1480 cm⁻¹ (=NO₂⁻).

K[C₇H₂N₃O₃] (215.2) Ber. N 19.53 Gef. N 19.20

2-(5-aci-Nitro-2,5-dihydro-2-furyliden)malonsäure-dimethylester, Kalium-Salz (**8b**): Die Verbindung konnte nicht ganz frei von Kaliumnitrit erhalten werden. Ausb. ca. 30%.

IR (KBr): 1680 (Ester), 1645, 1475 cm⁻¹ (=NO₂⁻). — NMR (D₂O)⁹⁾: s τ 6.16 (6H), d 2.88 (1H), d 2.48 (1H) (*J* = 5.5 Hz).

2-(5-aci-Nitro-2,5-dihydro-2-furyliden)malonsäure-diäthylester, Kalium-Salz (**8c**): Aus Äthanol dunkelrote Kristalle, Ausb. 38%.

IR (KBr): 1675 (Ester), 1640, 1465 cm⁻¹ (=NO₂⁻).

K[C₁₁H₁₂NO₇] (309.3) Ber. N 4.53 Gef. N 4.40

3-(5-aci-Nitro-2,5-dihydro-2-furyliden)acetylaceton, Kalium-Salz (**8d**): Aus konz. wäbr. Lösung durch Umfällen mit Kaliumacetat dunkelrote Kristalle, Ausb. 32%.

IR (KBr): 1610 (Keton), 1570, 1470 cm⁻¹ (=NO₂⁻). — NMR (D₂O)⁹⁾: s τ 7.62 (6H), d 3.18 (1H), d 2.38 (1H) (*J* = 4.5 Hz).

2-(5-aci-Nitro-2,5-dihydro-2-furyliden)cyanessigsäure-äthylester, Kalium-Salz (**8e**): Das Rohprodukt wird in wenig heißem Wasser gelöst und die Lösung mit Kaliumacetat versetzt. Beim Erkalten kristallisiert **8e** in dunkelvioletten Kristallen. Ausb. 48%.

IR (KBr): 2200 (C≡N), 1700 (Ester), 1500 cm⁻¹, breit (=NO₂⁻). — NMR (D₂O)⁹⁾: t τ 8.61 (3H) (*J* = 7.0 Hz), q 5.45 (2H) (*J* = 7.0 Hz), d 3.15 (1H), d 2.42 (1H) (*J* = 5.9 Hz).

K[C₉H₇N₂O₅] (262.3) Ber. N 10.68 Gef. N 10.72

2-(5-aci-Nitro-2,5-dihydro-2-furyliden)acetessigsäure-äthylester, Kalium-Salz (**8f**): Aus konz. wäbr. Lösung durch Umfällen mit Kaliumacetat dunkelrote Kristalle, Ausb. 45%.

IR (KBr): 1680 (Ester), 1620 (Keton), 1460 cm⁻¹ (=NO₂⁻).

K[C₁₀H₁₀NO₆] (279.3) Ber. N 5.02 Gef. N 5.32

2-(5-aci-Nitro-2,5-dihydro-2-furyliden)benzoylessigsäure-äthylester, Kalium-Salz (**8g**): Das Rohprodukt wird 2mal mit wenig Wasser gewaschen. Aus Äthanol/Wasser (8 : 2) dunkelrote Kristalle, Ausb. 38%.

IR (KBr): 1670 (Ester), 1615 (Keton), 1460 cm⁻¹ (=NO₂⁻). — NMR (DMSO-D₆)¹⁰⁾: t τ 9.25 (3H) (*J* = 7.0 Hz), q 6.22 (2H) (*J* = 7.0 Hz), d 3.16 (1H), d 2.44 (1H) (*J* = 4.5 Hz), s 2.64 (5H).

K[C₁₅H₁₂NO₆] (341.3) Ber. N 4.10 Gef. N 3.88

⁸⁾ H. B. Hill und G. R. White, Am. Chem. J. **27**, 197 (1902).

⁹⁾ 3-(Trimethylsilyl)propan sulfonsäure, Natriumsalz, als innerer Standard.

2-(5-*aci*-Nitro-2,5-dihydro-2-furyliden)-1,3-indandion, Kalium-Salz (**8h**): Das Rohprodukt wird 2mal mit wenig Wasser gewaschen. Aus Äthanol/Wasser (8:2) dunkelrote Kristalle, Ausb. 48%.

IR (KBr): 1620 (Keton), 1580, 1480 cm^{-1} ($-\text{NO}_2^-$).

$\text{K}[\text{C}_{13}\text{H}_6\text{NO}_5]$ (295.3) Ber. N 4.74 Gef. N 4.50

Umsetzung von **8g** mit verd. Salzsäure zu **9**: Eine wäbr. Lösung von 1 g **8g** wird unter Eiskühlung langsam mit verd. Salzsäure angesäuert. Man extrahiert mit Äther, trocknet die organ. Phase mit CaCl_2 und dampft i. Vak. ein. Gelbes Öl. Nach dem NMR-Spektrum (in CDCl_3)¹⁰ liegt ein Gemisch von **9a** und **9b** im Verhältnis von etwa 2:1 vor.

9a: τ 8.70, q 5.67 (Äthyl), d 3.69, d 2.80 ($J = 6.5$ Hz) (Furan), s 2.7 (breit, Phenyl).

9b: τ 8.77, q 5.73 (Äthyl), d 3.22 ($J = 4.2$ Hz) (Furan), s 2.7 (breit, Phenyl), das zweite zu erwartende Dublett wird durch das Signal der Phenylgruppe überlagert.

β -Methoxy- α -(5-nitro-2-furyl)zimtsäure-äthylester (**12**): 1 g des aus **8g** mit verd. Salzsäure erhaltenen Öles wird in 30 ml Tetrahydrofuran mit äther. Diazomethanlösung im Überschuß versetzt. Man läßt 30 min bei Raumtemp. stehen und dampft dann i. Vak. ein. Der Rückstand wird mit CH_2Cl_2 über Al_2O_3 (Woelm, neutral, Akt.-St. II) filtriert. Eine schnellwandernde, gelbe Zone enthält **12**. Aus Methanol gelbe Kristalle, Schmp. 109°C, Ausb. 51%.

IR (KBr): 1720 (Ester), 1480, 1350 cm^{-1} (NO_2). — NMR (CDCl_3)¹⁰: τ 9.06 (3H) ($J = 7.0$ Hz), q 6.06 (2H), d 3.20 (1H), d 2.70 (1H) ($J = 4.0$ Hz), s 2.56 (5H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ (317.3) Ber. C 60.56 H 4.77 N 4.41 Gef. C 60.38 H 4.83 N 4.40

Umsetzung von **8g** und **8h** mit Natriumborhydrid: Zu einer Lösung von 1 mmol **8g** bzw. **8h** in 100 ml Wasser gibt man 5 mmol Natriumborhydrid. Nachdem sich in 3–4 h die Farbe der Lösung von Dunkelrot nach Gelb verändert hat, wird unter Eiskühlung langsam mit verd. Salzsäure angesäuert, mit Methylenchlorid extrahiert und der Extrakt nach dem Trocknen mit CaCl_2 i. Vak. eingedampft. Den Rückstand filtriert man mit CH_2Cl_2 über Al_2O_3 (Woelm, neutral, bei **11** Akt.-St. I; bei **13** Akt.-St. III).

α -(5-Nitro-2-furyl)zimtsäure-äthylester (**11**): Aus Äthanol/Wasser (7:3) gelbe Kristalle, Schmp. 95–97°C, Ausb. 80%.

IR (KBr): 1700 (Ester), 1345 cm^{-1} (NO_2).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (287.3) Ber. C 62.71 H 4.56 N 4.87 Gef. C 62.45 H 4.57 N 4.76

1-Hydroxy-2-(5-nitro-2-furyl)inden (**13**): Aus Trichloräthylen gelbe Kristalle, Schmp. 179 bis 180°C, Ausb. 50%.

IR (KBr): 3540 (OH), 1345 cm^{-1} (NO_2), keine CO-Bande. — NMR (Aceton- D_6 + D_2O)¹⁰: s τ 4.50 (1H), d 2.97 (1H), d 2.42 (1H) ($J = 4.2$ Hz), breites Signal 2.6 (5H).

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_4$ (243.2) Ber. C 64.19 H 3.73 N 5.76 Gef. C 63.68 H 3.88 N 5.63

2-(5-Nitro-2-furyl)-2-(hydroxyimino)essigsäure-äthylester (**16**): Zu einer wäbr. Lösung des Rohproduktes von **8f** (KNO_2 -haltig) gibt man etwa 5 mmol Natriumborhydrid und läßt eine h bei Raumtemp. stehen. Beim Ansäuern mit verd. Salzsäure entsteht ein brauner Niederschlag, der in Methylenchlorid aufgenommen wird. Man wäscht die organ. Phase mit Wasser, trocknet über CaCl_2 und dampft i. Vak. ein. Aus Trichloräthylen farblose Kristalle, Schmp. 157°C, Ausb. ca. 20–30%.

IR und NMR: siehe allg. Teil.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_6$ (228.2) Ber. C 42.11 H 3.53 N 12.28 Gef. C 41.83 H 3.50 N 12.15

¹⁰) Tetramethylsilan als innerer Standard.

Umsetzung von 2,5-Dinitrofuran (1) mit Dimethylamin und Piperidin: Eine Lösung von 5 mmol **1** und 12 mmol des sek. Amins in 100 ml Äther wird 15 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vom ausgeschiedenen Ammoniumsalz abgesaugt und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand kann durch Filtrieren mit CH_2Cl_2 über Al_2O_3 (Woelm, neutral, Akt.-St. I) gereinigt werden.

2-(Dimethylamino)-5-nitrofuran (17a): Aus Methanol orangefarbene Kristalle, Schmp. 137°C (Lit.⁷⁾ $112-114^\circ\text{C}$), Ausb. 60%.

IR (KBr): 1635, 1520, 1380 cm^{-1} (NO_2). — NMR (Aceton- D_6)¹⁰: s τ 6.85 (6H), d 4.40 (1H), d 2.43 (1H) ($J = 4.5$ Hz).

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ (156.1) Ber. C 46.15 H 5.16 N 17.94 Gef. C 46.25 H 5.17 N 17.78

5-Nitro-2-piperidinofuran (17b): Aus Äthanol rote Kristalle, Schmp. 99°C (Lit.⁷⁾ 96 bis 97°C), Ausb. 82%.

IR (KBr): 1620, 1520, 1390 cm^{-1} (NO_2).

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (196.2) Ber. C 55.10 H 6.16 N 14.28 Gef. C 54.91 H 6.38 N 14.08

Umsetzung von 2,5-Dinitrofuran (1) mit Kaliummethylat und Kaliumäthylat: 5 mmol **1** in 100 ml Äther werden bei -6 bis -8°C unter Rühren langsam mit 5 mmol Kaliumalkoholat, gelöst im entsprechenden Alkohol, versetzt. Man läßt 30 min in der Kälte stehen, saugt vom ausgeschiedenen Kaliumnitrit ab und dampft das Filtrat i. Vak. ein. Ist der Rückstand dunkel gefärbt, kann in wenig Äther gelöst, filtriert und i. Vak. eingedampft werden.

2-Methoxy-5-nitrofuran (18a): Aus Methanol hellgelbe Kristalle, Schmp. 61°C , Ausb. 70%.

IR (KBr): 1600, 1530, 1370 cm^{-1} (NO_2).

$\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}_4$ (143.1) Ber. C 41.96 H 3.52 N 9.79 Gef. C 41.95 H 3.44 N 9.83

2-Äthoxy-5-nitrofuran (18b): Aus Äthanol hellgelbe Kristalle, Schmp. 82°C , Ausb. 70%.

IR (KBr): 1590, 1530, 1380 cm^{-1} (NO_2).

$\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_4$ (157.1) Ber. C 45.86 H 4.49 N 8.91 Gef. C 46.40 H 4.71 N 8.52

2- α -Naphthoxy-5-nitrofuran (18c): 5 mmol α -Naphthol in 50 ml Aceton werden mit der äquiv. Menge Kalium versetzt. Diese Lösung gibt man bei -6 bis -8°C unter Rühren zu einer Lösung von 5 mmol **1** in 50 ml Aceton und läßt 30 min in der Kälte stehen. Man saugt dann vom ausgeschiedenen Kaliumnitrit ab und dampft das Filtrat i. Vak. ein. Der Rückstand wird in 30 ml wasserfreiem Äther aufgenommen, filtriert und wieder eingedampft. Das erhaltene Öl kristallisiert im Kühlschrank. Aus Äthanol gelbe Kristalle, Schmp. 93°C , Ausb. 70%.

IR (KBr): 1590, 1500, 1350 cm^{-1} (NO_2), keine OH-Bande.

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_4$ (255.2) Ber. C 65.88 H 3.55 N 5.48 Gef. C 66.00 H 3.61 N 5.55

[7/73]