

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 174–179 (1980)

## Zur Reaktivität monocyclischer $\alpha$ -Dinitrone

Jürgen Schmidt und Gewalt Zinner\*

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstraße 55, 3300 Braunschweig.

Eingegangen am 9. Mai 1979

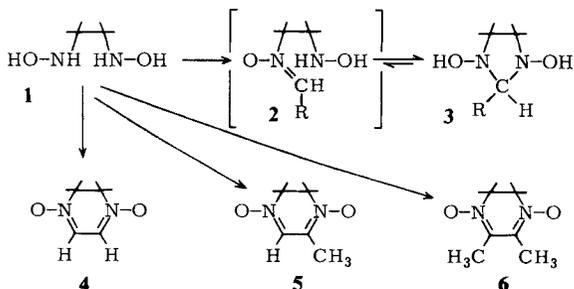
Einige monocyclische  $\alpha$ -Dinitrone werden synthetisiert und ihre Reaktivität bei der Umsetzung mit Isocyanaten untersucht.

### Reactivity of Monocyclic $\alpha$ -Dinitrones

Syntheses of monocyclic  $\alpha$ -dinitrones and their reactions with isocyanates are described.

Wie bereits mitgeteilt<sup>1)2)</sup>, haben wir 2,3-Dihydroxylamino-2,3-dimethylbutan (**1**) mit verschiedenen Aldehyden in cyclische  $N,N'$ -Dihydroxyaminale **3** übergeführt, die als cycloautomere *mono*-Nitrone des Typs **2** aufgefaßt werden können; eine Bildung von *di*-Nitronen bei Überschuß an Aldehyd war nicht zu beobachten.

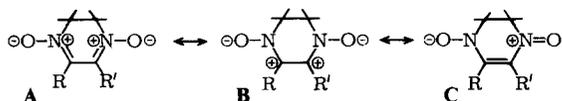
Mit Glyoxal konnten wir nun das cyclische *di*-Aldonitron **4**, mit Methylglyoxal das Aldo-ketonitron **5** und mit Dimethylglyoxal (Diacetyl) das *di*-Ketonitron **6** herstellen, welches in zeitraubenderem Verfahren schon von *Lamchen* und *Mittag*<sup>3)\*)</sup> erhalten worden war, mit der ausdrücklichen Erwähnung, daß typische Nitron-Eigenschaften wie unter anderem die 1,3-dipolare Cycloaddition mit Phenylisocyanat nicht bestünden.



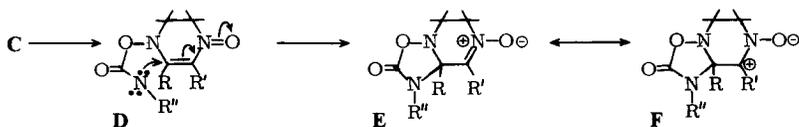
Es wurde daraus gefolgert<sup>3)</sup>, daß solche monocyclischen  $\alpha$ -Dinitrone des Typs **A**, bei denen also zwei Nitronsysteme in einem Ring in Konjugation stehen, die typischen

\* Unser Präparat (s. exp. Teil Nr. 1.3.) erwies sich jedoch nicht als „extrem hygroskopisch“.

Nitroneneigenschaften nicht mehr aufweisen; diese Verbindungen sollen nicht mehr aus der kanonischen Struktur **B** heraus reagieren können, da die mesomere *mono*-Betain-Grenzform **C** begünstigt sei.

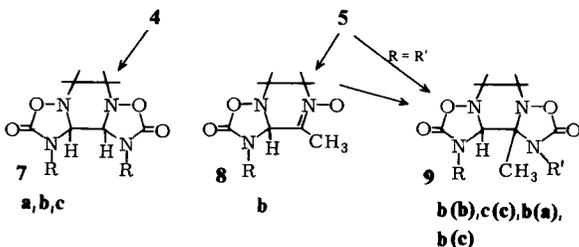


Nach unserer Betrachtung sollte aber gerade **C** infolge seiner 1,5-Betainform sehr gut elektrophil zu **D** angreifbar sein und nach der, einen nucleophilen Ringschluß zu **E** herbeiführenden, *mono*-Addition durch Elektronenverschiebung auch an der zweiten Nitronstruktur, für die nun keine Konjugation mehr besteht, aus deren 1,3-Betainform **F** heraus eine (weitere) Cycloaddition eingehen können. Die im cyclischen Nitron-System zwangsläufig vorliegende *E*-Konfiguration<sup>4)</sup> sollte diese Reaktionsfolge erleichtern.



Das neue *bis*-Aldonitron **4** reagierte ganz nach unseren soeben ausgeführten Vorstellungen, sogar im ungünstigen Mol-Verhältnis 1 : 1 erfolgte die Umsetzung mit Isocyanaten zu den Produkten **7** einer (1+2)-Reaktion.

Bei dem ebenfalls neuen Methylglyoxal-Derivat **5** führte die äquimolare Umsetzung mit 3-Chlorphenylisocyanat\*\*) zur Umsetzung an der Aldonitron-Gruppe zu **8**, kenntlich an der chemischen Verschiebung des ringständigen Protons durch Funktionsänderung von Azomethin zu Aminal. Umsetzung mit einer zweiten Molekel Isocyanat an der Ketonitronstruktur erforderte längere Reaktionszeiten und wurde durch Katalyse (z. B. mit Triethylamin) begünstigt; hier zeigte sich die Beeinflussung durch von der Methylgruppe bestimmte sterische Behinderung und durch die reaktivitätsschwächere Ketonitronstruktur.



Schlüssel für R, (R'):

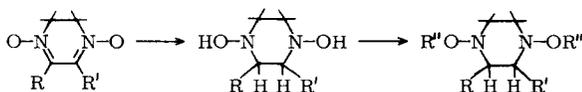
**a** = Phenyl, **b** = 3-Chlorphenyl, **c** = 3-Trifluormethylphenyl

\*\*) 3-Chlorphenylisocyanat zeigte sich in vielen unserer Umsetzungen besonders reaktionsfreudig.

Für **6** konnten wir den Befund von *Lamchen* und *Mittag*<sup>3)</sup>, nicht mit Phenylisocyanat zu reagieren, bestätigen; wir führen ihn aber weniger auf eine „Behinderung durch Konjugation“ zurück, die ja bei **4** und **5** nicht zur Auswirkung kam, sondern auf die Substitution der Nitron-C-Atome beider Systeme mit Methylgruppen, die einmal den Angriff durch Isocyanat behindern können, zum andern aber auch von der Funktion als Ketonitrone her sehr viel weniger reaktionsfreudig sind, was sich ja in der hier besprochenen Reihe eindrucksvoll an **5** und **8** zeigen ließ.

Insgesamt kann man aus diesen Befunden folgern, daß die Möglichkeit zur Konjugation eine Cycloaddition dieser monocyclischen  $\alpha$ -Dinitrone nicht allgemein, sondern nur dann behindert, wenn gleichzeitig auch reaktionsschwache und sterisch-behinderte Ketonitrone vorliegen, die aber ohne Möglichkeit zur Konjugation, wenn auch schwerer als Aldonitrone, zur Cycloaddition gebracht werden können.

Ergänzend haben wir, wie *Lamchen* und *Mittag*<sup>3)</sup> ausgehend von **6** (zu **12**), die neuen Nitrontypen **4** und **5** mit Natriumborhydrid zu den *di*-Hydroxylaminen **10** und **11** reduziert und dann noch Umsetzungen mit Isocyanaten zu **13**, **14** und **15** durchgeführt.



Schlüssel für R'':

**d** = Phenylcarbamoyl, **e** = 3-Chlorphenylcarbamoyl, **f** = Cyclohexylcarbamoyl

Dem Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig danken wir für die Aufnahme der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren.

## Experimenteller Teil

Von den mit Summenformel und Mol.-Masse beschriebenen Substanzen wurden zutreffende elementaranalytische Daten (C, H, N; gegebenenfalls Cl, F) erhalten. *TTC-Reaktion*: Farbreaktion von 2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid mit (O-unsubst.) Hydroxylaminen, Lit. bei <sup>5)</sup> (Fußnote 14).

### 1.1. 2,2,3,3-Tetramethyl-2,3-dihydropyrazin-1,4-dioxid (**4**)

durch Rückflußerhitzen (etwa 10 min) von je 5 mmol **1** und Glyoxalmonohydrat in 20 ml Ethanol, Einengen i. Vak. und Anreiben des Rückstandes mit Petrolether und THF. Ausb. 83 %; Zers.-Schmp. 230–233° (Dichlormethan/Petrolether); IR (KBr): 1540 cm<sup>-1</sup> (C=N); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1,47 (s; 4 CH<sub>3</sub>), 7,13 (s; 2 CH). C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (170,2).

### 1.2. 2,2,3,3,5-Pentamethyl-2,3-dihydropyrazin-1,4-dioxid (**5**)

durch Erwärmen (15 min auf 40°) von je 5 mmol **1** und Methylglyoxal (in 40proz. wäbr. Lösung) in 20 ml Ethanol und Aufarbeiten wie unter 1.1.; Ausb. 71 %; Schmp. 121–123° (THF/Petrolether); IR (KBr): 1560 cm<sup>-1</sup> (C=N); <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  (ppm) = 1,44 (s; 4 CH<sub>3</sub>), 2,09 (s; CH<sub>3</sub>-C=), 7,45 (s; CH). C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (184,2).

### 1.3. 2,2,3,3,5,6-Hexamethyl-2,3-dihydropyrazin-1,4-dioxid (**6**)

durch Rückflußerhitzen (12–15 h) von je 5 mmol **1** und Diacetyl in 20 ml Ethanol, Einengen auf die Hälfte, Aufkochen nach Zusatz von Aktivkohle, Filtrieren und Einengen i. Vak.; man nimmt in Ether auf und läßt im Kühlschrank auskristallisieren: gelbe, nicht hygroskopische Kristalle. Ausb. 63 %; Schmp. 135–136° (Dichlormethan/Petrolether) [Lit.<sup>3)</sup> 135–138° (in zugeschmolzener Kapillare, extrem hygroskopisch)]; IR (KBr): 1545 cm<sup>-1</sup> (C=N); <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  (ppm) = 1,41 (s; 4 CH<sub>3</sub>), 2,24 (s; 2 CH<sub>3</sub>-C=). C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (198,3).

## 2. Umsetzungen von 5 mmol Dinitron und 10 mmol Isocyanat

### 2.1. 4,4,5,5-Tetramethyl-1,8-diphenylperhydro-3,6-dioxa-1,3a,5a,8-tetraaza-as-indacen-2,7-dion (**7a**)

aus **4** und Phenylisocyanat durch Rückfluß in 20 ml Benzol (etwa 10 min bis zur klaren Lösung). Ausb. 82 %; Zers.-Schmp. 185° (Dichlormethan); IR (KBr): 1735 cm<sup>-1</sup> (C=O); C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (408,5).

### 2.2. 1,8-Bis(3-chlorphenyl)-4,4,5,5-tetramethylperhydro-3,6-dioxa-1,3a,5a,8-tetraaza-as-indacen-2,7-dion (**7b**)

aus **4** und 3-Chlorphenylisocyanat analog 2.1.; Ausb. 76 %; Zers.-Schmp. 160° (Dichlormethan); IR (KBr): 1745 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (AsCl<sub>3</sub>/CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,44 (s; 4 CH<sub>3</sub>), 5,54 (s; 2 CH), 6,90–7,30 (m; 8H arom.). C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (477,4).

### 2.3. 4,4,5,5-Tetramethyl-1,8-bis(3-trifluormethylphenyl)perhydro-3,6-dioxa-1,3a,5a,8-tetraaza-as-indacen-2,7-dion (**7c**)

aus **4** und 3-Trifluormethylphenylisocyanat analog 2.1.; Ausb. 65 %; Schmp. 148–149° (Dichlormethan); IR (KBr): 1760 cm<sup>-1</sup> (C=O). C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (544,5).

### 2.4. 1,8-Bis(3-chlorphenyl)-4,4,5,5,8a-pentamethylperhydro-3,6-dioxa-1,3a,5a,8-tetraaza-as-indacen-2,7-dion (**9b(b)**)

aus **5** und 3-Chlorphenylisocyanat durch 2 h Rückfluß in 20 ml Benzol und 2 Tr. Triethylamin; nach dem Abkühlen setzt man Petrolether zu und läßt im Kühlschrank auskristallisieren. Ausb. 75 %; Schmp. 136° (Dichlormethan/Petrolether); IR (KBr): 1755 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (AsCl<sub>3</sub>/CDCl<sub>3</sub>\*\*\*):  $\delta$  (ppm) = 1,37 (s; CH<sub>3</sub>), 1,46 (s; 2 CH<sub>3</sub>), 1,52 (s; CH<sub>3</sub>), 1,75 (s; Aminal-CH<sub>3</sub>), 5,67 (s; CH), 6,64–7,42 (m, 8H arom.). C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (491,4).

\*\*\* Das Dreiding-Modell zeigt, daß in dieser Verbindung der 6-Ring in starrer Wannenkonformation vorliegt und sich die Aminal-Methylgruppe einer Methylgruppe an tert-C annähert, so daß dessen 2 Methylgruppen 2 Singulett geben.

2.5. *4,4,5,5,8a-Pentamethyl-1,8-bis(3-trifluormethylphenyl)perhydro-3,6-dioxa-1,3a,5a,8-tetraaza-as-indacen-2,7-dion (9c(c))*

aus **5** und 3-Trifluormethylphenylisocyanat analog 2.4.. Ausb. 89 %; Schmp. 114–115° (Dichlormethan/Petrolether); IR (KBr): 1760 cm<sup>-1</sup> (C=O). C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.

3. *1-(3-Chlorphenyl)-5,5,6,6,8-pentamethyl-2,5,6,8a-tetrahydro-1H-1,2,4-oxadiazolo-pyrazin-2-on-7-oxid (8b)*

aus je 3 mmol **5** und 3-Chlorphenylisocyanat durch Rückfluß (10 min) in 20 ml Benzol, Einengen, Zugabe von wenig THF und Petrolether bis zur beginnenden Trübung. Ausb. 74 %; Schmp. 101–103° (Ethanol); IR (KBr): 1765 (C=O), 1580 cm<sup>-1</sup> (C=N); <sup>1</sup>H-NMR (AsCl<sub>3</sub>/CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1,35 (s; CH<sub>3</sub>), 1,47 (s; 2 CH<sub>3</sub>), 1,65 (s; CH<sub>3</sub>), 1,94 (s, CH<sub>3</sub>–C=), 6,07 (s; CH), 7,17–7,40 (m; 4H arom.). C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (337,8).

4. *1-(3-Chlorphenyl)-4,4,5,5,8a-pentamethyl-8-phenylperhydro-3,6-dioxa-1,3a,5a,8-tetraaza-as-indacen-2,7-dion (9b(a))*

Je 2 mmol **5** und 3-Chlorphenylisocyanat erhitzt man in 20 ml Benzol zum Rückfluß (10 min), gibt 5 Tr. Triethylamin und 2 mmol Phenylisocyanat hinzu und erhitzt weiter (90 min); im Kühlschrank läßt man auskristallisieren. Ausb. 77 %; Schmp. 124–125° (Dichlormethan); IR (KBr): 1760 cm<sup>-1</sup> (C=O). C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (456,9).

5. *1-(3-Chlorphenyl)-4,4,5,5,8a-pentamethyl-8-(3-trifluormethylphenyl)perhydro-3,6-dioxa-1,3a,5a,8-tetraaza-as-indacen-2,7-dion (9b(c))*

analog 4. aus **5** mit zunächst 3-Chlorphenylisocyanat und dann 3-Trifluormethylphenylisocyanat, Einengen, Zugabe von etwas THF und Petrolether; im Kühlschrank läßt man auskristallisieren. Ausb. 70 %; Schmp. 127–128° (Dichlormethan/Petrolether); IR (KBr): 1770 cm<sup>-1</sup> (C=O). C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (524,9).

## 6. Reduktion der Dinitrone mit Natriumborhydrid

Den Ansatz von 5 mmol Dinitron und 1,5 g Natriumborhydrid in 30 ml Wasser beläßt man 24 h bei Raumtemp. und schüttelt nach Sättigen mit Natriumsulfat in Ether.

### 6.1 *1,4-Dihydroxy-2,2,3,3-tetramethylpiperazin (10)*

ausgehend von **4**; Ausb. 81 %, Zers.-Schmp. 177–179° (Ether); TTC-Reaktion positiv; IR (KBr): 3200 cm<sup>-1</sup> (OH). C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (174,3).

### 6.2 *1,4-Dihydroxy-2,2,3,3,5-pentamethylpiperazin (11)*

ausgehend von **5**; Ausb. 59 %, Schmp. 144° (Ether/Petrolether); TTC-Reaktion positiv; IR (KBr): 3230 cm<sup>-1</sup> (OH). C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (188,3).

## 7. Umsetzungen der 1,4-Dihydroxypiperazine mit 2 Mol Isocyanat

erfolgten durch 15 min Rückflußerhitzung in Benzol (7.1. bis 7.5.) bzw. THF (7.6. und 7.7.).

**7.1 2,2,3,3-Tetramethyl-1,4-bis(phenylcarbamoyloxy)piperazin (13d)**

aus **10** und Phenylisocyanat. Ausb. 94 %; Schmp. 165° (Benzol); IR (KBr): 3240 (NH), 1725  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$  (412,5).

**7.2 1,4-Bis(3-chlorphenylcarbamoyloxy)-2,2,3,3-tetramethylpiperazin (13e)**

aus **10** und 3-Chlorphenylisocyanat. Ausb. 85 %; Schmp. 147° (Benzol); IR (KBr): 3240 (NH), 1725  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$  (481,4).

**7.3 1,4-Bis(cyclohexylcarbamoyloxy)-2,2,3,3-tetramethylpiperazin (13f)**

aus **10** und Cyclohexylisocyanat. Ausb. 76 %; Schmp. 152° (Benzol/Petrolether); IR (KBr): 3350 (NH), 1715  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$  (424,6).

**7.4 2,2,3,3,5-Pentamethyl-1,4-bis(phenylcarbamoyloxy)piperazin (14d)**

aus **11** und Phenylisocyanat. Ausb. 81 %; Schmp. 166° (Benzol); IR (KBr): 3250 (NH), 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$  (426,5).

**7.5 1,4-Bis(3-chlorphenylcarbamoyloxy)-2,2,3,3,5-pentamethylpiperazin (14e)**

aus **11** und 3-Chlorphenylisocyanat. Ausb. 80 %; Schmp. 147° (Benzol); IR (KBr): 3230 (NH), 1725  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$  (495,4).

**7.6 2,2,3,3,5,6-Hexamethyl-1,4-bis(phenylcarbamoyloxy)piperazin (15d)**

aus **12** [Schmp. 186–188°, hergestellt nach Lit.<sup>3)</sup> (Schmp. 177–179°)] und Phenylisocyanat. Ausb. 76 %; Schmp. 163–165° (THF); IR (KBr): 3280 (NH), 1725  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$  (440,6).

**7.7 1,4-Bis(3-chlorphenylcarbamoyloxy)-2,2,3,3,5,6-hexamethylpiperazin (15e)**

aus **12** (s. Angaben unter 7.6.) und 3-Chlorphenylisocyanat. Ausb. 72 %; Schmp. 156–158° (THF); IR (KBr): 3250 (NH), 1730  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$  (509,4).

**Literatur**

- 1 G. Zinner und W. Kilwing, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 161 (1973).
- 2 G. Zinner und J. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 39 (1980).
- 3 M. Lamchen und T. W. Mittag, J. Chem. Soc. C 1966, 2300; s. a. G. R. Delpierre und M. Lamchen, Q. Rev. Chem. Soc. 19, 329 (1965).
- 4 R. Huisgen, H. Seidl und I. Brüning, Chem. Ber. 102, 1102 (1969).
- 5 G. Zinner und W. Kliegel, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 166 (1966).