

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 454–461 (1980)

Substitutionsreaktionen an 6-Amino-4-methyl-salicylsäureestern, 1. Mitt.: Nitrosierungen und Nitrierungen

Horst Böhme* und Jörg Nehne

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Philipps-Universität Marbacher Weg 6, D 3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 16. August 1979

Durch Nitrosierung entsteht aus 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (**2a**) das 3-Nitroso-derivat **1a**, während aus 6-Anilino- oder 6-(Propyl-1-amino)-4-methyl-salicylsäureester (**7d**, **7c**) über die Nitrosamine **8** und deren *Fischer-Hepp*-Umlagerung die 5-Nitroso-derivate **9d** und **9c** gebildet werden. Durch Nitrierung sind aus 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäureester (**2a**) die 3- und 5-Mononitro-derivate **5a** und **6a** sowie die 3,5-Dinitroverbindung **3a** zu gewinnen, aus 4-Methyl-6-(propyl-1-amino)-salicylsäureester (**7c**) das Dinitro-nitramin **4c**. 6-Dimethylamino-4-methyl-salicylsäureester (**2b**) wird bei der Einwirkung von Ammonium-cer(IV)-nitrat unter gleichzeitiger Demethylierung in das Dinitro-nitramin **4b** übergeführt. Die Struktur der Monosubstitutionsprodukte ist durch ihre ¹³C-NMR-Spektren und die Analyse aller Kopplungskonstanten gesichert.

Substitution Reactions of 6-Amino-4-methylsalicylates, I: Nitrosation and Nitration

The nitrosation of methyl 4-methyl-6-morpholinosalicylate (**2a**) yields the 3-nitroso derivative **1a**, whereas the 5-nitroso derivatives **9d** and **9c** are obtained from the esters of 6-anilino- or 6-(1-propylamino)-4-methylsalicylic acid (**7d**, **7c**) via the nitrosamines **8** by *Fischer-Hepp*-rearrangement. Nitration of methyl 4-methyl-6-morpholinosalicylate (**2a**) affords the 3- and 5-mononitro derivatives **5a** and **6a** as well as the 3,5-dinitro-derivative **3a**. Methyl 4-methyl-6-(1-propylamino)-salicylate **7c** yields the dinitronitramine **4c**. With ammonium cerium(IV)nitrate, methyl 6-dimethylamino-4-methylsalicylate **2b** is converted with demethylation into the dinitronitramine **4b**. The structures of the monosubstitution products were confirmed by ¹³C-nmr spectroscopy and the analysis of all coupling constants.

6-Amino-4-methyl-salicylsäureester **2** sind durch Selbstkondensation von (β -Alkoxyalkylden)ammoniumsalzen leicht zugänglich¹. Pharmakologische Prüfungen auf analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung sowie auf Beeinflussung des Cardiazolkrampfes führten bei keiner der bisher dargestellten Verbindungen zu Ergebnissen, die an eine praktische Verwendbarkeit denken ließen. Durch Substitutionsreaktionen sollte aber aus diesem bisher kaum untersuchten Verbindungstyp eine Reihe neuartiger Salicylsäurederivate zugänglich werden, die pharmazeutisches Interesse verdienen. Zu

denken war beispielsweise an die Einführung einer zweiten Aminogruppe, wobei Substanzen zu erwarten waren, die einerseits in naher Beziehung zum p- und o-Phenyldiamin und andererseits zum o- und p-Aminophenol stehen. Ihre Synthese sollte durch Reduktion der entsprechenden Nitroso- und Nitroderivate gelingen, deren Gewinnung uns deshalb zunächst interessierte.

Bei der Nitrosierung von 6-Dialkylamino-4-methyl-salicylsäureestern **2** war ein Angriff am Aromaten zu erwarten, während bei Derivaten mit einer monosubstituierten Aminogruppe am Kern mit der Bildung von Nitrosaminen zu rechnen war. Erste Versuche führten wir mit 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (**2a**) aus, die auch bei großem Überschuß von Natriumnitrit in salzsaurer, ethanolischer Lösung lediglich ein rotes, kristallines Mononitrosoprodukt lieferten. Da Substitution in 3- oder in 5-Stellung möglich war, bemühten wir uns um Klarstellung der Struktur durch Vergleich der NMR-Spektren von Nitrosoderivat und Ausgangsprodukt **2a**.

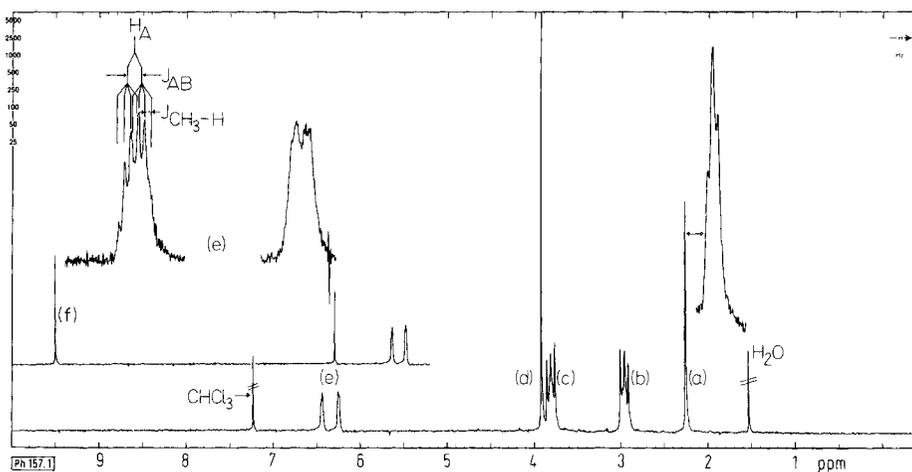


Abb. 1: ^1H -NMR-Spektrum von **2a** in CDCl_3 , dessen Signal bei 7.24 ppm als Eichpeak dient.

Charakteristisch für das ^1H -NMR-Spektrum von **2a** (Abb. 1) ist das Signal der kernständigen Methylgruppe, das durch Kopplung mit den benachbarten Aromatenprotonen eine Triplett-Feinstruktur ($J = 0.7 \text{ Hz}$) aufweist, wie dieses kürzlich eingehend beim 6-Dimethylamino-4-methyl-salicylsäureethylester (**2b**)¹ diskutiert wurde. Durch Entkopplung läßt sich zeigen, daß die Protonen an C-3 und C-5 ein AB-System ($J = 1.6 \text{ Hz}$) um 6.35 ppm geben. Der A-Teil (6.45 ppm) ist dem Proton am C-5 zuzuordnen, da das Signal des B-Teils (6.25 ppm) wegen nicht aufgelöster Kopplung mit dem phenolischen Proton eine größere Halbwertsbreite aufweist. Jede Linie der beiden Dubletts wird durch Kopplung mit den Methylprotonen zu einem Quartett ($J = 0.7 \text{ Hz}$) aufgespalten, so daß durch Überlappung zwei Multipletts entstehen.

Das ^1H -NMR-Spektrum des Nitrosierungsproduktes unterscheidet sich von dem des Ausgangsesters **2a** auffällig durch das Fehlen eines der beiden Aromatenprotonensignale sowie die Tieffeldverschiebung des wasserstoffverbrückten OH-Signals (18.8 gegenüber 11.0 ppm), erlaubt aber keine Entscheidung, ob die Substitution am C-3 oder C-5 erfolgt ist. Dieses gelingt jedoch mit Hilfe der ^{13}C -NMR-Spektren.

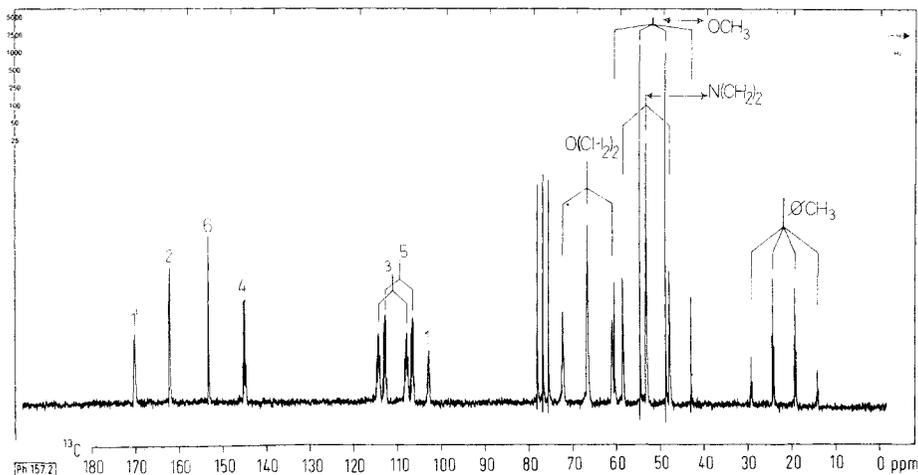


Abb. 2: ^{13}C -NMR-Spektrum von **2a** in CDCl_3 , ^1H -gekoppelt.

Die Zuordnung der ^{13}C -Signale von **2a** ist dem Spektrum (Abb. 2) zu entnehmen. Die sp^3 -Kohlenstoffe sind eindeutig nach den chemischen Verschiebungen zuzuordnen, ihre Signale sind durch Aufspaltungen zu Triplets ($^1J_{\text{OCH}_2} = 145 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{NCH}_2} = 135 \text{ Hz}$) bzw. Quartetts ($^1J_{\text{OCH}_3} = 150 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{CCH}_3} = 125 \text{ Hz}$) charakterisiert. Der sp^2 -Kohlenstoff des Estercarbonyls ist durch seine Tieffeldlage gekennzeichnet; im gedehnten Spektrum (Abb. 3) erkennt man ein Quartett ($^3J_{\text{COCH}_3} = 4.0 \text{ Hz}$), von dem jede Linie durch die aromatischen Protonen an C-3 und C-5 andeutungsweise in Triplets aufgespalten wird. C-2 ist quartär und koppelt mit dem benachbarten Proton am C-3 zu einem Dublett ($^2J_{\text{CCH}} = 2.2 \text{ Hz}$); durch weitere Kopplung mit dem OH-Proton ($^2J_{\text{COH}} = 4.5 \text{ Hz}$) entstehen daraus zwei Dubletts, was beim Austausch des phenolischen Protons gegen Deuterium entfällt. C-6 koppelt mit den Protonen der $\text{N}(\text{CH}_2)$ -Gruppen des Morphinolringes sowie den aromatischen an C-5 und C-3; die Folge ist ein Signal mit großer Halbwertsbreite. C-4 bildet durch Kopplung mit den CH_3 -Protonen ein Quartett ($^2J_{\text{CCH}_3} = 5.5 \text{ Hz}$); jede dieser Linien wird infolge Kopplung mit dem OH-Proton zu einem Dublett ($^4J_{\text{CCOH}} = 1.2 \text{ Hz}$) aufgespalten, was bei H-D-Austausch entfällt. C-1 zeigt durch Kopplung mit den Protonen an C-3, C-5 und OH ein Quartett ($^3J_{\text{CCH}} = ^3J_{\text{CCOH}} = 5.0 \text{ Hz}$), das bei H-D-Austausch in ein Triplett übergeht. C-3 und C-5, die einen Wasserstoff direkt gebunden haben, erkennt man an den großen Konstanten ($^1J_{\text{CH}} = 163 \text{ Hz}$ und $^1J_{\text{CH}} = 160 \text{ Hz}$). Das zu tieferem Feld liegende Signal von beiden wird, da die Kopplungskonstanten der Protonen von OH- und CH_3 -Gruppe sowie von C-5 ungefähr gleich sind, zu einem

angenäherten Sextett, das bei Deuterierung der OH-Gruppe in ein Quintett übergeht. Weil sich bei dem zu höherem Feld verschobenen Multipllett durch Deuterierung nichts ändert, ist dieses Signal dem C-5 und das bei tieferem Feld liegende dem C-3 zuzuschreiben (vgl. Abb. 3).

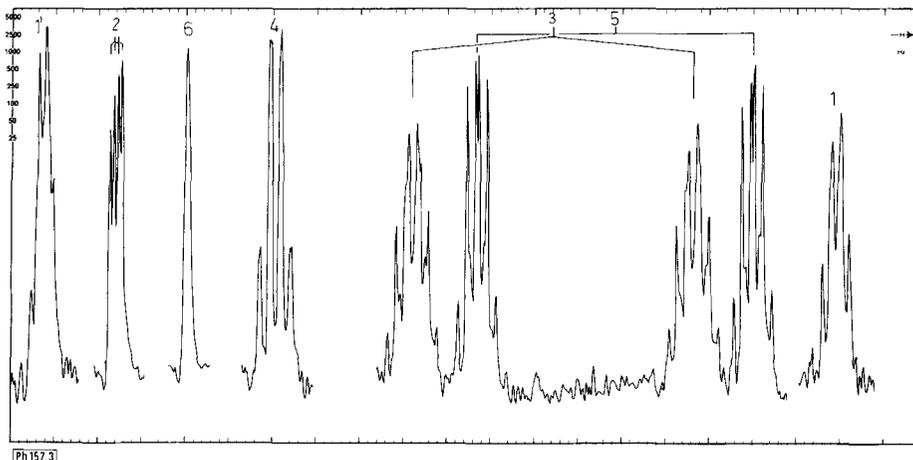


Abb. 3: ^{13}C -NMR-Spektrum von **2a** in CDCl_3 , ^1H -gekoppelt, Dehnung 500 Hz.

Das Nitrosierungsprodukt von **2a** weist ähnlich wie die Ausgangsverbindung für C-5 durch Kopplung mit dem dort gebundenen Proton ein Dublett auf (116.11 ppm, $^1J_{\text{CH}} = 162$ Hz), dessen Linien durch Kopplung mit der benachbarten Methylgruppe zu Quartetts ($^3J_{\text{CCCH}_3} = 6.3$ Hz) aufgespalten werden. Für C-3 findet man durch Kopplung mit dem Proton am C-5 ein Dublett (147.11 ppm, $^3J_{\text{CCH}} = 9.0$ Hz), dessen Linien durch die benachbarte CH_3 -Gruppe wiederum in Quartetts ($^3J_{\text{CCCH}_3} = 3.5$ Hz) übergehen; zusätzlich wird aber noch die Kopplung mit der benachbarten Hydroxylgruppe beobachtet ($^3J_{\text{CCOH}} = 6.0$ Hz), die entfällt, wenn man letztere deuteriert. Damit war eindeutig gezeigt, daß die Substitution am C-3 erfolgt war, dem Nitrosierungsprodukt also die Formel **1a** zukommt. Im experimentellen Teil sind die ppm-Werte der Signale der übrigen C-Atome angegeben, die den ^{13}C -Spektrn bei kompletter Analyse aller Kopplungskonstanten entnommen sind.

Die Nitrosierung von 6-Anilino-4-methyl-salicylsäure-methylester (**7d**) führt zum Nitrosamin **8d**, dessen IR-Spektrum keine Bande für eine NH-Schwingung (bei **7d** scharfes Signal bei 3420 cm^{-1}) aufweist, hingegen bei 1435 cm^{-1} eine solche der N-NO-Valenzschwingung. Im ^1H -NMR-Spektrum findet man die beiden Multiplets der Protonen am C-3 und C-5 bei 6.43 und 7.04 ppm, während ein NH-Singulett fehlt (**7d** bei 8.39 ppm). Bei Einwirkung von Chlorwasserstoff in etherischer Lösung geht das Nitrosamin **8d** durch eine *Fischer-Hepp-Umlagerung*²⁾ in ein kernnitrosiertes Isomer über, dessen Struktur **9d** spektroskopisch zu klären war.

Das ^1H -NMR-Spektrum von **9d** weist neben dem Multipllett der fünf Protonen des einfach substituierten Aromaten um 7.3 ppm nur ein weiteres Signal bei 6.32 ppm auf und daneben ein **8d** gegenüber um fast 8 ppm zu tiefem Feld verschobenes, wasserstoffverbrücktes OH-Signal. Das Aromatensignal bei 6.32 ppm läßt im gedehnten Spektrum neben der Quartetaufspaltung durch die Methylgruppe an C-4 ($J = 1.2$ Hz) eine zweite Kopplung von 0.3 Hz erkennen, die auf die benachbarte Hydroxylgruppe zurückzuführen wäre, falls die Nitroso-Gruppe am C-5 haftete. Da aber eine Aufspaltung des OH-Signals zum Dublett nicht mit Sicherheit zu erkennen war, wurde zur endgültigen Klärung auch hier das ^{13}C -NMR-Spektrum herangezogen. Für C-3 erkennt man ein Dublett (115.04 ppm, $^1J_{\text{CH}} = 166$ Hz), dessen beide Linien durch Kopplung mit der benachbarten Methylgruppe und dem phenolischen Proton aufspalten; da die Kopplungskonstanten in beiden Fällen praktisch gleich groß sind ($^3J_{\text{CCCH}} = ^3J_{\text{CCOH}} = 6.3$ Hz), kommt für jede Linie des Dubletts ein Quintett zur Beobachtung bzw. nach Deuterierung ein Quartett. Für C-5 findet man ein Triplett durch Kopplungen mit den Protonen am Stickstoff und am C-3, die praktisch gleich große Konstanten aufweisen ($^3J_{\text{CCNH}} = ^3J_{\text{CCCH}} = 9.0$ Hz); durch die benachbarte Methylgruppe wird jede dieser Linien zu einem Quartett ($^3J_{\text{CCCH}_3} = 3.0$ Hz) aufgespalten. Damit ist gesichert, daß die *Fischer-Hepp*-Umlagerung von **8d** zum 5-Nitrosoderivat **9d** geführt hatte.

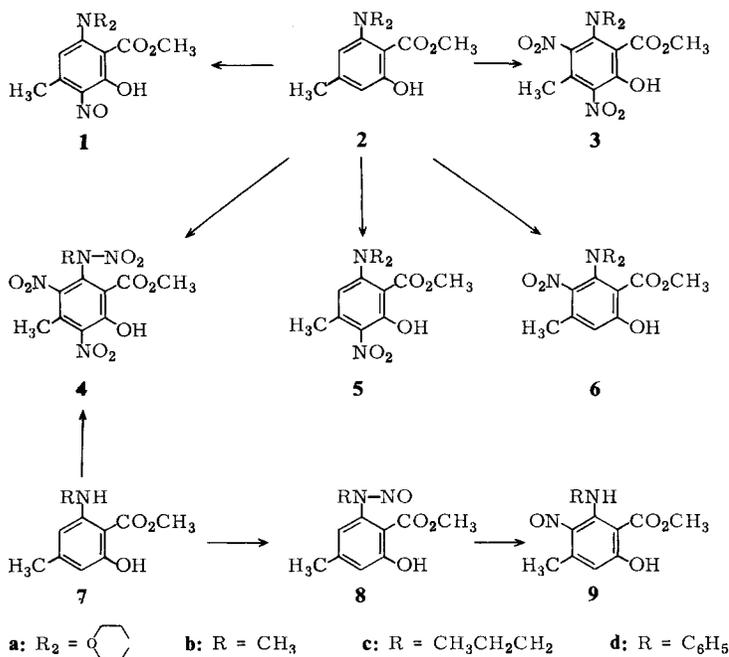
Bei der Nitrosierung des durch die aliphatische 1-Propylaminogruppe in 6-Stellung substituierten Salicylsäureesters **7c** wurde kein Nitrosamin **8c** isoliert; dieses unterlag anscheinend umgehend einer *Fischer-Hepp*-Umlagerung²⁾ zu **9c**, dessen Konstitution in analoger Weise wie bei **9d** durch das ^{13}C -NMR-Spektrum gesichert werden konnte.

Ließen wir auf eine Lösung von 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (**2a**) in Acetanhydrid bei 0° 65 proz. Salpetersäure im Überschuß einwirken, so entstand der 3,5-Dinitroester **3a**. Mit der äquimolaren Menge Salpetersäure und Chloroform als Lösungsmittel wurde bei Raumtemperatur ein Gemisch der beiden Mononitroderivate **5a** und **6a** isoliert. Das vermutlich aus sterischen Gründen in größerer Menge anfallende Isomer war das 3-Nitroderivat **5a**; seine Hydrierung führte nämlich zu 3-Amino-4-methyl-6-morpholino-salicylsäure-methylester, der auch durch Hydrierung der durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie strukturell gesicherten 3-Nitrosoverbindung **1a** erhalten wird. Auf die Aminoverbindung selbst wird a.a.O.³⁾ zurückgekommen.

Die Nitrierung von 6-Anilino-4-methyl-salicylsäuremethylester (**7d**) führte nicht zu einheitlichen Reaktionsprodukten, da der substituierende Anilinrest ebenfalls angegriffen wurde. Aus 4-Methyl-6-(propyl-1-amino)-salicylsäuremethylester (**7c**) ließ sich hingegen in Acetanhydrid als Lösungsmittel mit 65proz. Salpetersäure bei -5 bis 0° das Nitro-nitramin **4c** isolieren.

Schließlich setzten wir noch Ammonium-cer(IV)-nitrat als Nitrierungsmittel ein⁴⁾. Mit der doppelmolaren Menge Reagens erhielten wir sowohl in Eisessig als auch in Methanol als Lösungsmittel aus 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäureester (**2a**) die auch mit überschüssiger Salpetersäure entstandene Dinitroverbindung **3a**, während aus 6-Dimethylamino-4-methyl-salicylsäuremethylester (**2b**) unter gleichzeitiger Demethylierung das Dinitro-nitramin-derivat **4b** gebildet wurde.

Sowohl das Nitrosoderivat **1a** als auch die Dinitroverbindung **3a** zeigten weder eine Wirkung auf Protozoen oder Helminthen noch bei Mykosen.



Herrn Doz. Dr. R. Matusch sind wir für Hilfe bei der Interpretation einiger ¹³C-NMR-Spektren zu Dank verpflichtet, der Hoechst AG für die Unterstützung unserer Arbeiten und die Durchführung biologischer Prüfungen.

Experimenteller Teil

IR-Spektrometer: Perkin-Elmer 257; *¹H-NMR*: Varian T-60 und A-60-A, 40°, TMS intern; *¹³C-NMR*: Varian XL-100, 20°; *MS*: Varian MAT-111 (70 eV).

4-Methyl-6-morpholino-3-nitroso-salicylsäuremethylester (1a)

Zur Lösung von 2.51 g (10 mmol) 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (**2a**)¹⁾ und 2 ml konz. Salzsäure in 10 ml Ethanol tropfte man bei 0° unter Rühren 0.7 g (10 mmol) Natriumnitrit in 2 ml Wasser. Man rührte noch 3 h bei Raumtemp., trennte dann über eine Fritte, wusch mit kaltem Wasser sowie einem Ethanol-Wasser-Gemisch (1:1) und kristallisierte aus Acetonitril um. Rote Kristalle, Schmp. 175°, Ausb.: 1.9 g (68 %). – IR (KBr): 1710 (C=O), 1530 cm⁻¹ (C-NO). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.27 (s; CH₃), 3.48 [m; N(CH₂)₂], 3.73 [m; O(CH₂)₂], 3.80 (s; OCH₃), 6.48 (m; 1 arom. H), 18.8 (s; OH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 17.99 (CH₃), 50.98 [N(CH₂)₂], 52.70 (OCH₃), 66.65 [O(CH₂)₂], 105.51 (C-1), 116.11 (C-5), 144.68 (C-4), 147.11 (C-3), 159.48 (C-2),

167.20 (C=O), 174.64 (C-6). $C_{13}H_{16}N_2O_5$ (280.3) Ber. C 55.7 H 5.75 N 10.0; Gef. C 55.7 H 5.69 N 9.8.

4-Methyl-6-(N-nitrosanilino)-salicylsäuremethylester (8d)

Durch Umsetzung von 6-Anilino-4-methyl-salicylsäuremethylester (7d)¹⁾ mit Natriumnitrit analog **1a**. Gelblichbraune Kristalle, Schmp. 99° (Ethanol), Ausb.: 73 %. – IR (KBr): 1660 (C=O), 1435 cm^{-1} (N-NO). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.36 (s; CH₃), 3.67 (s; OCH₃), 6.43, 7.04 (2m; 2 arom. H), 7.45 (m; 5 arom. H), 11.3 (s; OH). $C_{15}H_{14}N_2O_4$ (286.3) Ber. C 62.9 H 4.92 N 9.8; Gef. C 62.9 H 4.82 N 9.6.

6-Anilino-4-methyl-5-nitroso-salicylsäuremethylester (9d)

1.43 g (5 mmol) **8d** in 40 ml Ether wurden unter Rühren mit 30 ml chlorwasserstoffgesättigtem Ether versetzt und 5 h bei Raumtemp. weitergerührt. Die nach Zugabe von etwa 100 ml Ether ausfallenden Kristalle wurden mit einer Natriumhydrogencarbonatlösung und Methylenchlorid geschüttelt, sodann getrennt, eingeengt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Braunrote Nadeln, Schmp. 160–162°, Ausb.: 0,94 g (66 %). – IR (KBr): 3440 (NH), 1655 (C=O), 1560 cm^{-1} (C-NO). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.15 (s; CH₃), 3.84 (s; OCH₃), 6.32 (m; 1 arom. H), 7.27 (m; 5 arom. H), 12.0 (bs; NH), 18.9 (s; OH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 18.04 (CH₃), 52.17 (OCH₃), 97.51 (C-1), 115.04 (C-3), 126.32, 128.36, 130.03, 136.31 (N-Phenyl-C-2, -C-3, -C-1, -C-4), 147.06 (C-5), 147.79 (C-4), 161.45 (C-6), 170.20 (C=O), 177.11 (C-2). $C_{15}H_{14}N_2O_4$ (286.3) Ber. C 62.9 H 4.92 N 9.8; Gef. C 62.7 H 4.88 N 9.7.

4-Methyl-5-nitroso-6-(propyl-1-amino)-salicylsäuremethylester (9c)

Durch Umsetzung von 4-Methyl-6-(propyl-1-amino)-salicylsäuremethylester (7c)¹⁾ mit Natriumnitrit analog **1a**. Rotbraune Kristalle, Schmp. 118° (Methanol), Ausb.: 41 %. – IR (KBr): 1660 (C=O), 1572 cm^{-1} (C-NO). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.06 (t; \underline{CH}_3 -CH₂), 1.74 (m; CH₃- \underline{CH}_2 -CH₂), 2.26 (s; CH₃), 2.41 (q; \underline{CH}_2 -NH), 3.82 (s; OCH₃), 6.33 (m; 1 arom. H), 10.6 (bs; NH), 18.8 (s; OH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11.42 (\underline{CH}_3 -CH₂), 18.07 (CH₃), 22.80 (CH₃- \underline{CH}_2), 45.62 (N-CH₂), 51.78 (OCH₃), 96.12 (C-1), 113.51 (C-3), 146.85 (C-5), 147.94 (C-4), 162.10 (C-6), 170.16 (C=O), 176.34 (C-2). $C_{12}H_{16}N_2O_4$ (252.3) Ber. C 57.1 H 6.39 N 11.1; Gef. C 57.3 H 6.55 N 11.2.

4-Methyl-6-morpholino-3,5-dinitro-salicylsäuremethylester (3a)

1. Zu 2.51 g (10 mmol) **2a** in 10 ml Acetanhydrid tropfte man bei 0° unter Rühren 3.1 ml 65proz. Salpetersäure. Man rührte anschließend noch 20 min bei 10°, trennte dann die ausgefallenen Kristalle ab, wusch sie mit verd. Essigsäure sowie Wasser und kristallisierte aus Acetonitril um. Ausb.: 1.80 g (53 %).

2. Zu 2.51 g (10 mmol) **2a** in 20 ml Methanol gab man bei Raumtemp. unter Rühren 11.0 g (20 mmol) Ammonium-cer(IV)-nitrat, wobei sich das Gemisch auf 38° erwärmte. Nach Istgd. Rühren wurde eingeengt, zum Rückstand 100 ml Wasser gegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Der nach dem Trennen und Abdampfen des Methylenchlorids verbliebene Rückstand wurde aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 1.06 g (31 %). Gelbe, glänzende Kristalle, Zers.-P. 202°. – IR (KBr): 1677 (C=O), 1528, 1320 cm^{-1} (C-NO₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.32 (s; CH₃), 3.13 [m; N(CH₂)₂], 3.73 m; [O(CH₂)₂], 4.07 (s; OCH₃), 11.1 (s; OH). $C_{13}H_{15}N_3O_8$ (341.3) Ber. C 45.8 H 4.43 N 12.3; Gef. C 45.6 H 4.48 N 12.4.

4-Methyl-6-morpholino-3-nitro-salicylsäuremethylester (5a) und 4-Methyl-6-morpholino-5-nitro-salicylsäuremethylester (6a)

Zu einer Lösung von 2.51 g (10 mmol) **2a** in 30 ml Chloroform tropft man unter Rühren 1.00 g (10 mmol) 65proz. Salpetersäure und hält die Temp. auf 18–20°. Man rührt noch 20 h bei Raumtemp., schüttelt die rotgefärbte Lösung mit 30 ml verd. Natronlauge und anschließend mit Wasser aus. Den alkalisch-wäßrigen Auszug säuert man mit Salzsäure gerade an und ethert sodann aus. Nach dem Trocknen wird eingeeengt und der ölige Rückstand nach Zugabe von wenig Ether in Eis gestellt. Schon bald fallen hellgelbe Kristalle von **5a** aus, Schmp. 92° (Ethanol), Ausb.: 1.51 g (51 %). – IR (KBr): 1733 (C=O), 1560, 1350 cm⁻¹ (C-NO₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.52 (s; CH₃), 3.22 [m; N(CH₂)₂], 3.85 [m; O(CH₂)₂], 3.97 (s; OCH₃), 6.35 (m; 1 arom. H), 11.9 (s; OH). C₁₃H₁₆N₂O₆ (296.3) Ber. C 52.7 H 5.44 N 9.5; Gef. C 52.7 H 5.41 N 9.5.

Die nach Abtrennen von **5a** verbleibende Mutterlauge liefert bei weiterem Einengen 0.30 g (10 %) **6a** als gelblichstichige Kristalle vom Schmp. 171–173° (Ethanol). – IR (KBr): 1733 (C=O), 1515, 1350 cm⁻¹ (C-NO₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.27 (s; CH₃), 3.14 [m; N(CH₂)₂], 3.73 [m; O(CH₂)₂], 4.07 (s; OCH₃), 6.73 (m; 1 arom. H), 10.6 (bs; OH). C₁₃H₁₆N₂O₆ (296.3) Ber. C 52.7 H 5.44 N 9.5; Gef. C 52.6 H 5.51 N 9.3.

4-Methyl-3,5-dinitro-6-(propyl-1-nitramino)-salicylsäuremethylester (4c)

Aus **7c** analog **3a** (Methode 1). Hellgelbe Kristalle, Schmp. 136° (Ethanol), Ausb.: 22 %. – IR (KBr): 1683 (C=O), 1540 (N-NO₂ und C-NO₂), 1320 (C-NO₂), 1275 cm⁻¹ (N-NO₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.93 (t; CH₃-CH₂), 1.57 (m; CH₃-CH₂-CH₂), (s; CH₃), 3.63 (m; CH₂-N), 4.02 (s; OCH₃), 12.2 (bs; OH). C₁₂H₁₄N₄O₉ (358.3) Ber. C 40.2 H 3.93 N 15.6; Gef. C 40.4 H 4.01 N 15.5.

4-Methyl-6-methylnitramino-3,5-dinitro-salicylsäuremethylester (4b)

Aus 6-Dimethylamino-4-methyl-salicylsäuremethylester (**2b**)¹⁾ analog **3a** (Methode 2). Hellgelbe Kristalle, Schmp. 165° (Acetonitril), Ausb.: 26 %. – IR (KBr): 1682 (C=O), 1550 (N-NO₂), 1540 (C-NO₂), 1325 (C-NO₂), 1300 cm⁻¹ (N-NO₂). – ¹H-NMR [(CD₃)₂SO]: δ (ppm) = 2.31 (s; CH₃), 3.22 (s; NCH₃), 3.77 (s; OCH₃), 9.1 (bs; OH). C₁₀H₁₀N₄O₉ (330.2) Ber. 36.4 H 3.05 N 17.0; Gef. C 36.3 H 3.11 N 17.0.

Literatur

- 1 H. Böhme, J. Grätzel von Grätz, F. Martin, R. Matusch und J. Nehne, Justus Liebigs Ann. Chem., im Druck.
- 2 Vgl. H. Krauch und W. Kunz, Reaktionen der organischen Chemie, 5. Aufl., S. 556, Hüthig-Verlag, Heidelberg 1976.
- 3 Vgl. G. Gallinani, B. Rindone und C. Scolastico, Synth. Commun. 5, 319 (1975).
- 4 H. Böhme und J. Nehne, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 462 (1980).