

Darstellung neuer Indandion-Analoga, 5. Mitt.:

Nitro- und Aminoderivate des Indandion-Analogons aus
Diphensäureanhydrid und Phenyllessigsäure*

Von

B. Aleksiev und M. Milošev

Aus dem Lehrstuhl für organische Chemie
des Höheren chemisch-technologischen Instituts, Sofia 56

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 30. Juli 1969)

Durch Nitrieren des Indandion-Analogons **1** mit konz. HNO_3 wurde das Mononitroderivat (**2b**) in sehr guter Ausbeute gewonnen, in dem das H-Atom in der Methingruppe des 7gliedrigen Diketonringes durch die Nitrogruppe substituiert ist. Bei Reduktion des Mononitroderivats geht dieses in ein Aminoderivat mit dimerer Struktur (**7**) über. Aus den Halogenderivaten von **1** wurde durch Ersetzen des Halogens gegen die Aminogruppe das entsprechende Ketimidoderivat (**5**) gewonnen.

Preparation of New Indandione Analogues, V.: Nitro and Amino Derivatives of the Indandione Analogue from Diphenic Anhydride and Phenylacetic Acid

The nitration of the indandione analogue **1** with conc. HNO_3 afforded a mononitro derivative (**2b**) in very good yield, the nitro group substituting the H atom in the methine group of the 7membered diketone ring. Upon reduction this nitro compound gave a dimeric amino derivative (**7**). When the halogenated derivatives of **1** were treated with NH_3 in order to replace the halogen by an amino group, a ketimino derivative (**5**) was isolated.

In vorangehenden Arbeiten¹⁻⁴ wurde festgestellt, daß bei der Kondensation von Diphensäureanhydrid mit Verbindungen, die eine reaktive

* 4. Mitt.: B. Aleksiev und M. Milošev¹.

¹ B. Aleksiev und M. Milošev, Mh. Chem. **100**, 1406 (1969).

² B. Aleksiev und M. Milošev, Chem. Ber. **100**, 701 (1967).

³ B. Aleksiev und M. Milošev, Pharmazie **24**, 291 (1969).

⁴ M. Milošev und B. Aleksiev, Chem. Ber. **102**, 2869 (1969).

Methylen- oder Methylgruppe enthalten, Indandion- und Phthalon-Analoga gewonnen werden, welche einen 7gliedrigen Ring aufweisen. So wurde aus dem erwähnten Anhydrid und Phenyllessigsäure das Diketon **1** isoliert, das beim Halogenieren und Rhodanieren in entsprechende Monoderivate (z. B. **2a**) durch Substituieren des Wasserstoffatoms der Methingruppe in 6-Stellung übergeht. Da bei den Indandion-Antikoagulantien die entsprechenden Nitro- und Aminoderivate Bedeutung haben, haben wir in vorliegender Arbeit versucht, solche Derivate des Analogons **1** zu gewinnen.

Das Nitrieren des Indan-(1,3)-dions und seiner Arylderivate ist eingehend studiert worden⁵⁻⁸ und wird mit Hilfe von Salpetersäure in Eisessig oder mittels Acetylnitrat durchgeführt. Das Nitrieren von **1** führten wir mit konz. Salpetersäure oder mit einem Gemisch von Eisessig und konz. Salpetersäure durch; dabei fiel ein und dasselbe kristalline stickstoffhaltige Produkt (**2b**) an, das sich als Mononitroderivat von **1** (s. Tab.) erwies. Untersuchungen über den Einfluß der Temperatur (von 20 bis 60°), der Erhitzungsdauer (von 1/2 bis 600 Min) und des Nitriermediums auf die Ausbeute an **2b** zeigten, daß das beste Ergebnis beim Nitrieren bei 60° innerhalb 2 Min mit konz. Salpetersäure allein erzielt wird. Die Zugabe von Eisessig zur Salpetersäure oder das vorherige Auflösen von **1** in Eisessig vermindert wegen der eintretenden Oxydationsprozesse die Ausbeute an **2b** bis auf 10%. Ein ähnlicher Einfluß des Eisessigs ist auch beim Nitrieren des Perinaphthindandions-(1,3) wahrnehmbar⁷.

Die Versuche, das Enolacetat² von **1** unter den bezeichneten Bedingungen zu nitrieren, führten gleichfalls wegen der schnellen hydrolytischen Umsetzung des Ausgangsacetats in **1** zu dem Mononitroderivat **2b**.

Das IR-Spektrum von **2b** weicht wesentlich von dem des Diketons **1** ab und ist demjenigen von **2a** ähnlich. Offensichtlich hat die Nitrogruppe das Wasserstoffatom in 6-Stellung substituiert, was das Enolisieren auch in diesem Falle vereitelt, so daß im Spektrum Absorptionsbanden bei 1692 und 1729/cm auftreten, die den symmetrischen und asymmetrischen Schwingungen der beiden Carbonylgruppen entsprechen. Die für **2b** angenommene Struktur wird auch durch einige charakteristische Abbaureaktionen dieses Produkts bestätigt. Es ist bekannt^{6, 9}, daß der 5gliedrige

⁵ G. Vanag, Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 408 (1935); **69**, 1066 (1936).

⁶ L. Zalukajew, Isv. Akad. Nauk Latv. SSR, Serie Chemie **1951**, 1303; **1952**, 147; J. obschtsch. Chim. **26**, 3115, 3125 (1956); Synthesen und Reaktionen von α -Nitroketonen, Riga 1958.

⁷ E. Gudriniece und G. Karlsons, Isv. Akad. Nauk Latv. SSR, Serie Chemie **1963**, 339; E. Gudriniece und G. Vanag, Chim. Nauka Promyschl. **1959**, 683.

⁸ T. Dumpis und G. Vanag, J. obschtsch. Chim. **31**, 911 (1961); Chem. Abstr. **55**, 27 229 (1961).

⁹ G. Vanag, V. Platpiere und M. Matskanova, J. obschtsch. Chim. **19**, 1535 (1949); Chem. Abstr. **44**, 1087 (1950).

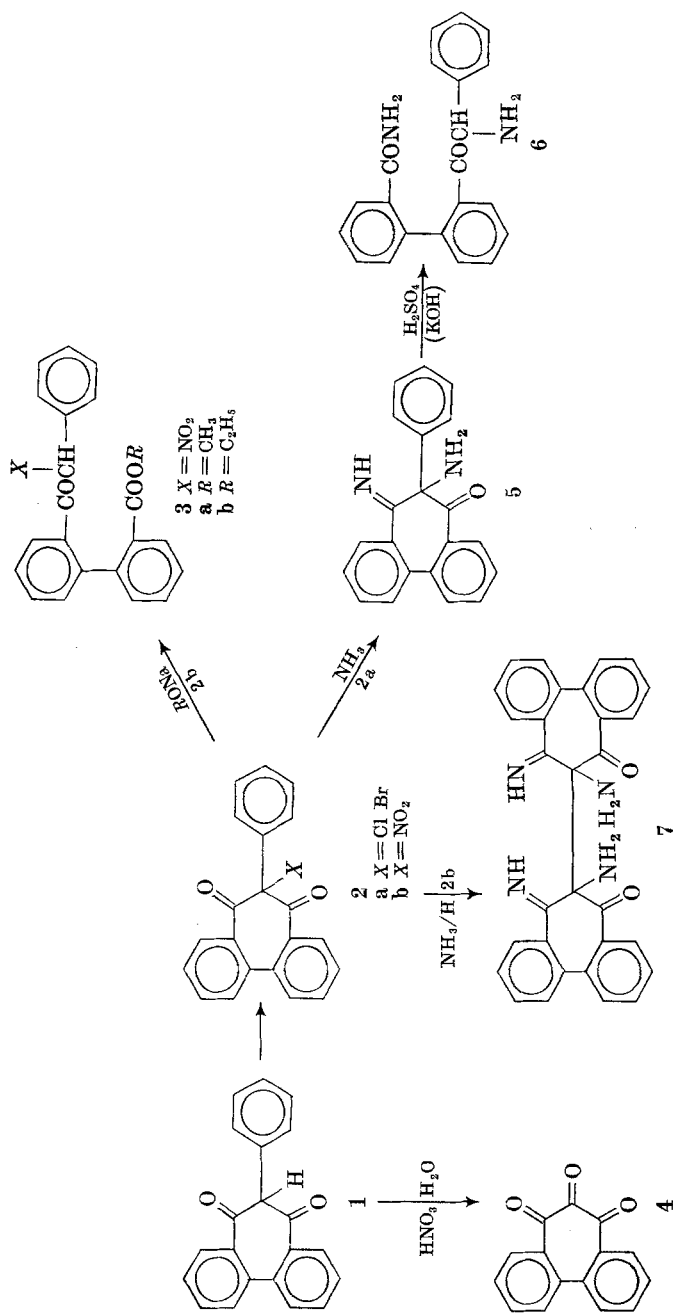
Tabelle 1. Kennzahlen und Analysendaten der gewonnenen Produkte

Verbindungen	Bruttoformel	Ausb., %	Schmp., °C	Elementaranalyse			
				C	H	N	
				ber.	gef.	ber.	gef.
2b , 5,7-Dioxo-6-nitro-6-phenyl-dibenzo[<i>a</i> , <i>c</i>]-cycloheptan	$C_{21}H_{13}NO_4$	82,0	148—149	—	—	4,08	3,93
3a , 2'-(α -Nitro- α -phenyl-acetyl)-diphenyl-2-carbonsäuremethylester	$C_{22}H_{17}NO_5$	75,0	123—124	70,39	4,57	3,73	3,68
3b , 2'-(α -Nitro- α -phenyl-acetyl)-diphenyl-2-carbonsäureäthylester	$C_{23}H_{19}NO_5$	59,0	116—118	—	—	3,59	3,80
4 , Dibenzo[<i>a</i> , <i>c</i>]cycloheptantrion-(5,6,7)	$C_{15}H_8O_3$	64,7	201—202	76,27	3,41	—	—
4a , Monosemicarbazon von 4	$C_{16}H_{11}N_3O_3$	30,0	223—224	—	—	14,33	14,50
5 , 5-Oxo-6-amino-7-ketimido-6-phenyl-dibenzo[<i>a</i> , <i>c</i>]cycloheptan	$C_{21}H_{16}N_2O$	83,3	162—164	—	—	8,97	8,70
7 , Bis-(5-oxo-6-amino-7-ketimido-dibenzo-[<i>a</i> , <i>c</i>]cycloheptyl)	$C_{30}H_{22}N_4O_4$	35,6	217—218	76,60	4,68	11,91	11,80
7a , Bis-(5-oxo-6-acetamino-7-ketimido-dibenzo[<i>a</i> , <i>c</i>]cycloheptyl)	$C_{34}H_{26}N_4O_4$	67,7	146—147	—	—	10,13	10,61

Ring der 2-Nitroindandione durch Einwirkung von Natriummethylat oder -äthylat unter Bildung von Estern substituierter α -Nitro-acetophenon-o-carbonsäuren gesprengt wird. Die Elementaranalyse und die IR-Spektren der Produkte (**3a**, **b**), die aus **2b** mit Natriummethylat und -äthylat gewonnen werden, zeigten, daß diese Produkte die erwarteten Ester von 2'-(α -Nitro- α -phenyl-acetyl)-diphenyl-2-carbonsäure darstellen.

Bei sämtlichen Versuchen zur Nitrierung von **1** wurde festgestellt, daß nach Abfiltrieren der abgeschiedenen Kristalle von **2b** und Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Wasser eine orangefarbige kristalline Substanz **4** ausfällt, die keinen Stickstoff enthält. Im Bereich 700—750/cm des IR-Spektrums dieses Produkts sind die für den monosubstituierten Benzolkern charakteristischen Banden nicht wahrzunehmen. Die einzigen kennzeichnenden Banden im Spektrum entsprechen der Carbonylgruppe (1685/cm) und den aromatischen Kernen (1458, 1600/cm). Im Einklang mit dem IR-Spektrum zeigt das NMR-Spektrum dieses Produkts ein Multiplett bei 7,20—8,25 ppm (Standard *TMS*), das den aromatisch gebundenen Protonen entspricht. Aus diesen Angaben geht klar hervor, daß bei der Nitrierung von **1** begleitenden Oxydationsprozeß oxydative Eliminierung des Phenylrestes in 6-Stellung bis zur Carbonylgruppe stattgefunden hat; folglich stellt **4** Dibenzo[α , c]cycloheptan-5,6,7-trion dar. Diese Struktur ist im Einklang mit den Daten der Elementaranalyse von **4** und von seinem Monosemicarbazon (**4a**).

Zur Darstellung des Aminoderivats von **1** wurde ein direkter Austausch des Halogenatoms in **2a** gegen die Aminogruppe durch Einwirkenlassen von Ammoniak versucht. Die Analysendaten der gewonnenen farblosen Kristalle zeigten das Vorhandensein von zwei Stickstoffatomen im Molekül dieser Verbindung (**5**) an. Das IR-Spektrum von **5** unterscheidet sich wesentlich von dem des Ausgangsprodukts **2a**. Außer in der Bande für die Aminogruppe gibt es einen Unterschied auch in der Anzahl der den Carbonylgruppen entsprechenden Maxima. Während man bei **2a** zwei Banden (1710 und 1730/cm), den beiden Carbonylgruppen entsprechend, beobachtet, ist im Spektrum von **5** (Nujol) nur eine Bande bei 1630 wahrzunehmen. Es ist daher anzunehmen, daß bei der Reaktion mit dem Ammoniak außer dem Austausch des Halogens in **2a** gegen eine Aminogruppe noch eine Umwandlung der einen von den beiden Carbonylgruppen in ein Ketimid stattgefunden hat. Die Versuche, die Ketimidogruppe in **5** in saurem oder alkalischem Medium zwecks Gewinnung des 6-Aminoderivats von **1** zu hydrolysieren, lieferten ölarartige Produkte, aus denen keine definierbare kristalline Substanz isoliert werden konnte. Die IR-Spektren dieser Produkte berechtigen zur Annahme, daß es sich in diesem Falle um eine Sprengung des 7gliedrigen Rings von **5** unter Bildung des entsprechenden Säureamids **6** handelt.



Zur Darstellung des Aminoderivats von **1** wurde die Reduktion von **2 b** untersucht. Nach Literaturangaben^{8, 10, 11} vollzieht sich bei Versuchen zur Reduktion einer Reihe von 2-Nitro-2-aryl(aralkyl)-1,3-in-

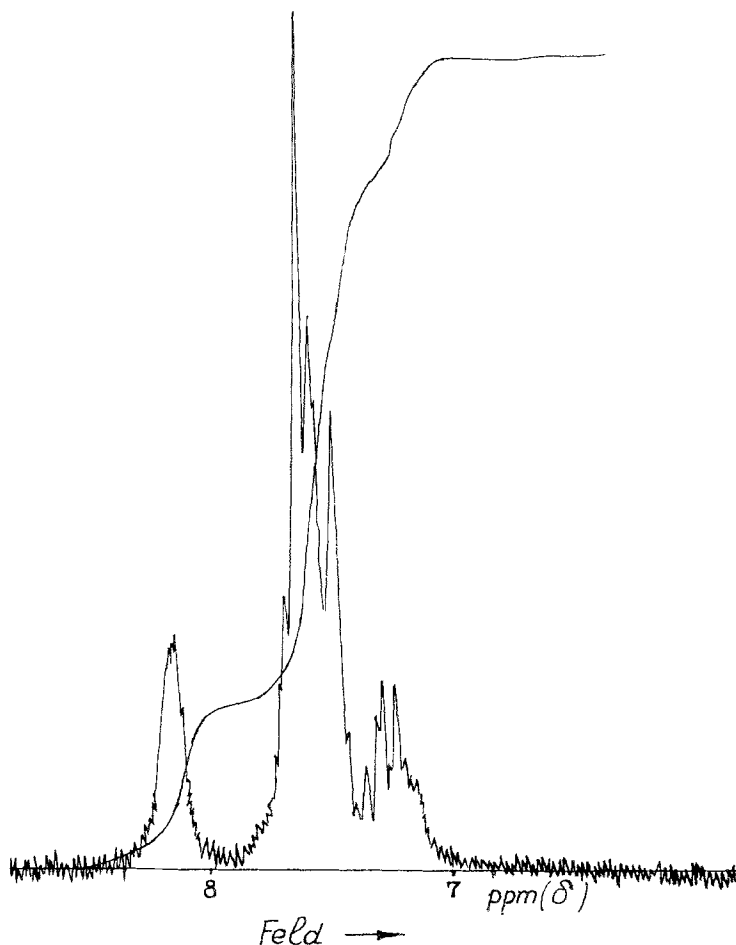


Abb. 1. NMR-Spektrum von Bis-(5-oxo-6-amino-7-ketimido-dibenzo[*a,c*]-cycloheptyl) (**7**) in *DMSO*

dandionen Eliminierung der Nitrogruppe, also Wiederherstellung der Ausgangsindandione.

Die Reduktion von **2 b** führten wir mit Eisen(II)-sulfat in ammoniakal. Medium unter den für die Umwandlung der Nitro- in die entsprechenden

¹⁰ J. Keimatsu, Chem. Zbl. **1934**, I, 2745.

¹¹ G. Vanag und L. Zalukajew, Isv. Akad. Nauk Latv. SSR, Serie Chemie **1951**, 753.

Amino-indenone beschriebenen Bedingungen¹² durch. Aus dem salzsauren Extrakt fielen nach Neutralisieren farblose Kristalle von **7** an, deren Analysedaten den für das Monoaminoderivat von **1** berechneten Werten nicht entsprachen. Die Bestimmung des Molekulargewichts von **7** zeigte, daß es sich um ein dimerisiertes Produkt handelt. Im IR-Spektrum von **7**, gleich wie bei **4**, fehlte die Bande, die dem monosubstituierten Benzolkern entspricht. Aus dem NMR-Spektrum von **7** (Abb. 1) ist das Vorhandensein von Multipletten bei 6,85—7,15 ppm (den Ketimid-Protonen entsprechend) und bei 7,20—7,55 ppm (aromatische Protonen) ersichtlich, während das Signal bei 7,80—8,05 ppm auf Protonen (Standard Dimethylsulfoxid, zentriert bei 2,50 ppm) einer Aminogruppe hinweist. Das Mengenverhältnis dieser drei Protonenarten weist auf Bis-(5-oxo-6-amino-7-ketimido-dibenzo[*a, c*]cycloheptyl) hin. Diese Struktur wurde durch Elementaranalysen von **7** und dessen Acetylderivat (**7 a**) bestätigt.

Wenn bei der Reduktion von **2 b** der Ferrosulfatlösung weniger NH₃ zugefügt wurde, wurde aus dem salzsauren Auszug eine öltartige, nicht durch Kristallisation definierbare Substanz erhalten. Da ihr IR-Spektrum auf das Vorhandensein einer Aminogruppe hindeutete, wurde mit Essigsäureanhydrid in ein Acetylderivat umgewandelt.

Dieses farblose kristallisierte Produkt **8** zeigte im IR-Spektrum keine Bande für den monosubstituierten Benzolkern, während bei 2225/cm die für die Nitrilgruppe charakteristische Absorptionsbande sehr intensiv erschien. Die Elementaranalyse und der Schmelzpunkt von **8** (174—175°) ermöglichte die Identifizierung dieses Produkts mit 2,2'-Dicyandiphenyl (Lit. Schmp. 172°¹³). Es entsteht unter der Einwirkung des Acetanhydrids, aller Wahrscheinlichkeit nach, aus dem Amid der Diphensäure, welches als Resultat der Aufspaltung des 7gliedrigen Rings von **2 b** durch Ammoniak entsteht. Ein ähnlicher Abbau zur Diphensäure wird bei der Behandlung der Sulfoderivate von **1** mit Lauge beobachtet¹⁴.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunktbestimmung erfolgte mit dem Kofler-Heizmikroskop. Die IR-Spektren (1% in CCl₄, CHCl₃ und Nujol) wurden mit dem Spektrometer UR-10, Carl Zeiss, Jena, und die NMR-Spektren mit Jeol C-60 S (10—15% CDCl₃ oder DMSO) aufgenommen.

5,7-Dioxo-6-nitro-dibenzo[*a, c*]cycloheptan (**2 b**)

Bei 60° wurden in 5 ml konz. HNO₃ (*d* 1,39) 0,50 g Diketon **1** eingetragen. Die erhaltene Suspension wurde umgerührt und nach 2 Min. filtriert (Mutter-

¹² Ch. Ivanov und B. Aleksiev, Dokl. Akad. Nauk SSSR **106**, 275 (1956).

¹³ H. Underwood und L. Clough, J. Amer. Chem. Soc. **51**, 583 (1929).

¹⁴ M. Milošev und B. Aleksiev, nicht publizierte Ergebnisse.

lauge A). Der Niederschlag (0,47 g) wurde nach Waschen mit Wasser zweimal aus Äthanol umkristallisiert (**2a**, s. Tab. 1).

IR-Absorption (CCl_4): 1729 und 1692/cm ($\text{C}=\text{O}$ -Gruppen), 1585 und 1345/cm (NO_2 -Gruppe).

*Methyl- und Äthylester der 2'-(α -Nitro- α -phenyl-acetyl)-diphenyl-2-carbonsäure (**3a**, **b**)*

0,30 g **2b** wurden mit 5 ml 3proz. NaOCH_3 -Lösung versetzt; die gelbe Lösung wurde nach 5 Min. angesäuert, der blaßgelbe Niederschlag (0,24 g) filtriert und 3mal aus Methanol umkristallisiert; farblose Kristalle, Schmp. 123—124° (**3a**).

IR-Absorption (CCl_4): 1730/cm ($\text{C}=\text{O}$ -Gruppe), 1580 und 1360/cm (NO_2 -Gruppe), 1292/cm ($\text{C}-\text{O}$ -Bindung).

Analog wurde aus 0,30 g **2b** und 5 ml 3proz. NaOC_2H_5 0,20 g **3b** erhalten und aus Äthanol umkristallisiert.

IR-Absorption (CCl_4): 1722/cm ($\text{C}=\text{O}$ -Gruppe), 1578 und 1360/cm (NO_2 -Gruppe), 1290/cm ($\text{C}-\text{O}$ -Bindung).

*Dibenzo[a,c]cycloheptantrion-(5,6,7) (**4**)*

Nach Verdünnen mit Wasser scheidet die Mutterlauge A einen orangefarbenen Niederschlag ab, dessen Menge bei Umsetzung in einem Gemisch gleicher Volumina Eisessig und konz. Salpetersäure den höchsten Wert erreicht (64,7%). Nach Umkristallisierung aus Äthanol wurden orange gefärbte Kristalle (**4**, s. Tab. 1) erhalten.

IR-Absorption (CCl_4): 1685, 1600 und 1458/cm.

NMR-Signale: 7,20—8,25 ppm.

Unter den in¹⁵ angeführten Bedingungen wird das Monosemicarbazon von **4** — hellbraune Kristalle, Schmp. 223—224° (**4a**) — erhalten.

*5-Oxo-6-amino-7-ketimido-6-phenyl-dibenzo[a,c]cycloheptan (**5**)*

0,20 g von **2a** ($\text{X}=\text{Cl}$) wurden mit 20 ml mit NH_3 gesätt. CCl_4 versetzt und 24 Stdn. bei 0° stehengelassen. Die abgeschiedenen farblosen Kristalle (0,15 g) wurden filtriert und mit Wasser gewaschen. Sie lösen sich schwer in den üblichen Lösungsmitteln, können aber aus Benzol umkristallisiert werden.

IR-Absorption (Suspension im Nujol): 3365/cm (NH_2 -Gruppe), 1630/cm ($\text{C}=\text{O}$ -Gruppe).

*Bis-(5-oxo-6-amino-7-ketimido-dibenzo[a,c]cycloheptyl) (**7**)*

200 ml von in der Hitze mit NH_3 gesätt. Äthanol wurden mit 1,50 g von **2b** versetzt; hierauf wurde eine in der Hitze mit NH_3 gesätt. Lösung von 15,0 g Ferrosulfat in 70 ml Wasser zugesetzt. Nach 1stdg. Erhitzung wurde filtriert, mit heißem Äthanol gewaschen und das Filtrat bis ca. 70 ml eingengt. Nach Eingießen in Wasser wurde mit Äther extrahiert und der Ätherauszug 3mal mit je 30 ml konz. HCl ausgezogen. Nach Neutralisieren der sauren Lösung wurde mit Äther extrahiert. Nach Entfernen des Äthers wurde

¹⁵ S. Veibel, Analytik organischer Verbindungen, Akademie-Verlag, Berlin 1960, S. 105.

der Rückstand (0,36 g) aus Benzol umkristallisiert, wobei farblose nadelige Kristalle (**7**) anfielen.

Molekulargewicht (nach Rast): Gef. 467,0. Ber. 470,5.

IR-Absorption (Suspension im Nujol): 3468/cm (NH₂-Gruppe,) 1680/cm (C=O-Gruppe).

NMR-Signale: s. Abb. 1.

Das Acetylderivat von **7** (**7a**) wird durch 4stdg. Erhitzen von 0,30 g von **7** in 5 ml Ac₂O auf 100—110° gewonnen. Nach Eingießen in Wasser wird der Niederschlag filtriert und aus Äthanol umkristallisiert; 0,21 g farblose Kristalle (**7a**, s. Tab. 1).