

NITRONE VON 2-FORMYLPHENYLBORONSÄUREESTERN

WOLFGANG KLIEGEL* und DIERK NANNINGA

*Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstrasse 55,
 D-3300 Braunschweig (B.R.D.)*

(Eingegangen den 3. Dezember 1982)

Summary

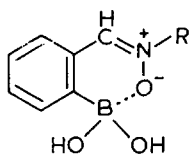
Reactions of 2-formylphenylboronic acid with *N*-substituted hydroxylamines lead to nitrones which undergo partial anhydride formation at the boronic acid group. The crystallized intermediates of variable composition are converted by esterification with catechol or ethylene glycol into stable defined arylboronate complexes with a cyclic *B,N*-betaine structure.

Zusammenfassung

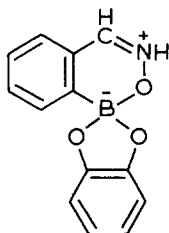
Die Reaktion von 2-Formylphenylboronsäure mit *N*-substituierten Hydroxylaminen ergibt Nitrone, die partiellen Anhydridbildungen an der Boronsäuregruppe unterliegen. Die kristallisierten uneinheitlich zusammengesetzten Zwischenprodukte werden durch Veresterung mit Catechol oder Ethylenglykol in stabile definierte Arylboronatkomplexe mit einer cyclischen *B,N*-Betainstruktur überführt.

Einleitung

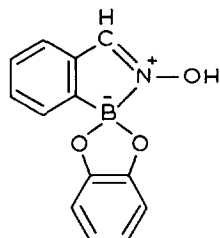
In der Reihe unserer Untersuchungen von Nitronfunktionen als Liganden in Borkomplexen vom *B,N*-Betain-Typ [1] sollten auch die in der Literatur bislang noch nicht beschriebenen Nitrone der 2-Formylphenylboronsäure (1) synthetisiert werden. Bei diesen Verbindungen war eine intramolekulare Komplexbildung durch Aufnahme von freien Elektronen des Nitronsauerstoffs in das unbesetzte Bor($2p_z$)-Orbital zu erwarten. Die daraus resultierende Sechsring-Struktur würde ein Argument für die Formulierung 2 liefern, die für den Catecholatkomplex des Oxims der 2-Formylphenylboronsäure gewählt wurde [2]. Andererseits erscheint eine Fünfring-Struktur 3, die sich von der bei aromatischen Aldoximen vorherrschenden *E*-Form ableitet, durchaus plausibel und entspricht den vergleichbaren Fünfring-Formulierungen für andere Azomethinderivate der 2-Formylphenylboronsäure [2]. Durch eine *N*-Substitution des Oxims sollte nun die Möglichkeit der intramolekularen N → B-Koordination zum Fünfring 3 ausgeschlossen und die Bildung einer Struktur vom Typ 2 mit O → B-Koordination begünstigt werden.



(1)



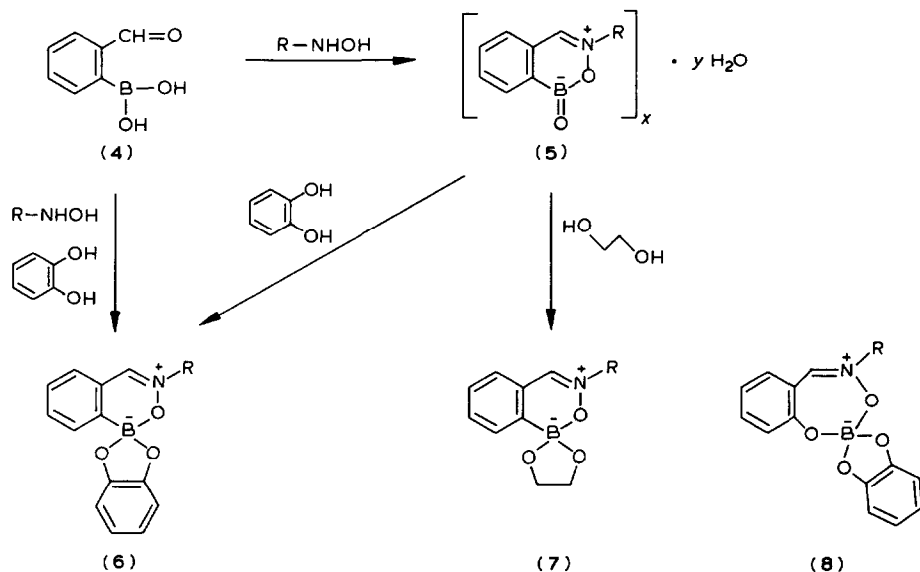
(2)



(3)

Ergebnisse und Diskussion

Bei dem Versuch, Nitrone vom Typ 1 aus 2-Formylphenylboronsäure (4) und *N*-substituierten Hydroxylaminen darzustellen, erhielten wir in allen Fällen Kondensationsprodukte, deren Elementaranalysen auf Boronsäureanhydride 5 mit wechselndem Wassergehalt deuteten. Ein reines Anhydrid [3] von 5 ($x = 3$, $y = 0$) wurde ebensowenig erhalten wie ein intaktes Boronsäurederivat 1 (entsprechend 5, $x = 1$, $y = 1$). Der durchschnittliche Wassergehalt liegt bei 0.5 mol [4].



(5a, 6a : $R = \text{CH}_3$; 5b, 6b : $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; 5c, 6c : $R = \text{C}_6\text{H}_{11}$;
5d, 6d : $R = \text{C}_6\text{H}_5$; 7 : $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)

Die IR-Spektren der schwerlöslichen, hochschmelzenden, uneinheitlichen Zwischenprodukte 5 besitzen ausser O-H-Absorptionsbanden von unterschiedlicher Intensität deutliche Absorptionsbanden im Bereich von C=N-Valenzschwingungen, die eine Verschiebung der Nitron-C=N⁺-Bande [5] in den höherfrequenten Bereich der C=N⁺-Banden von Nitronsalzen und damit den verstärkten Iminiumsalz-Charakter in 5 anzeigen.

Um die als Mischprodukte isolierten Anhydridkomplexe 5 in Verbindungen mit

definierter Zusammensetzung, zu überführen, wurden sie mit Catechol (Brenzkatechin) verestert. Dabei erhielt man in guten Ausbeuten die gelblich gefärbten kristallisierten Chelate **6**, die sich auch durch "Eintopfreaktion" aus den drei Komponenten 2-Formylphenylboronsäure (**4**), *N*-substituiertem Hydroxylamin und Catechol gewinnen liessen. Die Veresterung der Anhydridkomplexe **5** gelingt auch mit anderen 1,2-Diolen wie Ethylenglykol, nachgewiesen am Beispiel des *N*-Benzyl-derivates **7**. Die Substanzen sind bemerkenswert stabil und konnten auch an der Luft monatelang unzersetzt aufbewahrt werden.

In der IR-Spektren von **6** und **7** fehlen die O–H-Absorptionsbanden wie sie in den Zwischenprodukten **5** beobachtet werden. Die C=N⁺-Banden finden sich bei den *N*-Alkylderivaten **6a**, **6b**, **6c** und **7** gegenüber **5** nochmals um 10–20 cm^{−1} zu höheren Frequenzen verlagert (siehe Tabelle 1). Dies deutet auf die Zunahme des Iminiumsals-Charakters und damit auch auf eine Erhöhung der Akzeptorstärke (Lewisacidität) der Boronsäurefunktion in **6** und **7**. Interessant scheint eine Gegenüberstellung von **6** und den vergleichbaren Siebenring-Catecholatorat-komplexen von Salicylaldehydnitrone (**8**) [1g], bei denen der Verbindungstyp **6** formal durch Einschub eines Sauerstoffatoms in die B–C-Bindung ringerweitert ist. IR-spektroskopisch wird der Unterschied zwischen den Sechsring-Boronsäurederivaten **6** und den Siebenring-Borsäurederivaten **8** in der schwächeren Hochfrequenzverschiebung der Nitron-C=N⁺-Banden bei **6** deutlich (siehe Tabelle 1). Als Ursache dafür kommt sowohl eine geringere Akzeptorstärke am Bor als auch der kleinere Ring [7] von **6** in Frage.

Die ¹H-NMR-Spektren entsprechen ebenfalls den postulierten cyclischen *B,N*-Betain-Strukturen **6** und **7**. Die Methinprotonen-Signale der Nitrongruppen fallen jeweils in den gleichen Resonanzbereich wie die Multipletts der Arylprotonen der Boronsäurekomponente und werden von diesen verdeckt. Im Spektrum des *N*-Methylderivats **6a** fällt eine geringe Tieffeldverschiebung des Methylprotonen-Signals (δ 3.94 ppm) gegenüber dem Methylsignal des Anhydridkomplexes **5a** (δ 3.76 ppm) auf. Beide Verschiebungswerte sind typisch für *N*-Methylnitrone und ihre Borkomplexe [1g,9].

Bei der massenspektrometrischen Untersuchung von **6c** zeigte sich die hohe thermische Stabilität des Verbindungstyps **6**. Trotz der erhöhten Einlasstemperatur von 220°C wurde ein intaktes Molekülion *M*⁺ mit 55% relativer Intensität registriert. Die Fragmentierung lieferte durch Abspaltung von Sauerstoff (*M* – O)⁺, durch Abspaltung des *N*-Alkylrestes (*M* – C₆H₁₀)⁺ und durch Abspaltung beider Strukturelemente ein (*M* – C₆H₁₀ – OH)⁺-Bruchstück als besondere Kennzeichen.

TABELLE 1

LAGE DER C=N⁺-ABSORPTIONSBANDEN IN DEN IR-SPEKTREN VON **5**, **6**, **7** UND **8**^a

R	5	6	7	8
CH ₃	a 1635	a 1645	–	1668 ^b
CH ₂ C ₆ H ₅	b 1625	b 1632	1635	1652 ^b
C ₆ H ₁₁	c 1620	c 1640	–	1650 ^b
C ₆ H ₅	d 1610	d 1610	–	1630 ^b

^a KBr-Pressling, cm^{−1}. ^b nach Lit. [1g].

TABELLE 2. AUSBEUTEN, PHYSIKALISCHE DATEN UND ELEMENTARANALYSEN DER VERBINDUNGEN 5, 6 UND 7^a

R	Reaktions- zeit bzw. Methode	Ausbeute (%)	Schmp. (°C) (umkrist.aus)	Summenformel (Molmasse)	Analysen (Gef. (Ber.) (%))		
					C	H	N
5a CH ₃ ^b	3 h	96	239 ^c	(C ₈ H ₈ BN ₂ O ₂ + 0.15 H ₂ O) _n ^d (163.7)	58.68 (58.70)	5.11 (5.11)	6.60 (6.61)
5b CH ₂ C ₆ H ₅	30 min	90	183 ^c	(C ₁₄ H ₁₂ BN ₂ O ₂ + 0.2 H ₂ O) _n ^d (240.7)	69.88 (69.87)	5.01 (5.19)	5.56 (5.82)
5c C ₆ H ₁₁ ^e	2 h	72	177 (Benzol/Petrolether)	(C ₁₃ H ₁₆ BN ₂ O ₂ + 0.5 H ₂ O) _n ^d (238.1)	65.70 (65.58)	7.21 (7.20)	5.72 (5.88)
5d C ₆ H ₅	30 min	60	194–195 ^f (CHCl ₃ /Petrolether)	(C ₁₃ H ₁₀ BN ₂ O ₂ + 0.7 H ₂ O) _n ^d (235.7)	66.29 (66.26)	4.41 (4.88)	5.53 (5.94)
6a CH ₃ ^g	A	93	275–276 (CHCl ₃)	C ₁₄ H ₁₂ BN ₂ O ₃ (253.1)	66.45 (66.45)	5.09 (4.78)	5.48 (5.54)
6b CH ₂ C ₆ H ₅	B	81	205 (THF/Petrolether)	C ₂₀ H ₁₆ BN ₂ O ₃ (329.2)	73.00 (72.98)	4.20 (4.90)	3.14 (3.28)
6c C ₆ H ₁₁ ^h	A	87	212 (THF/Hexan)	C ₁₉ H ₂₀ BN ₂ O ₃ (321.2)	71.08 (71.05)	6.23 (6.28)	3.43 (3.37)
6d C ₆ H ₅	B	63	236–237 (THF/Hexan)	C ₁₉ H ₁₄ BN ₂ O ₃ (315.1)	72.43 (72.42)	4.53 (4.48)	3.48 (3.43)
7 CH ₂ C ₆ H ₅ ⁱ	B	75	145 (THF/Petrolether)	C ₁₈ H ₁₆ BN ₂ O ₃ (281.1)	68.32 (68.36)	6.04 (5.74)	3.88 (3.85)
	–	78					(4.98)

^a IR-Spektren (C=N-Absorption) siehe Tabelle 1. ^b ¹H-NMR (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) 3.76 (s, CH₃), 7.2–8.0 (m, C₆H₄, N=CH). MS (70 eV, 320°C): m/e = 304 (33%), 303 (32%), 302 (13%), 275 (27%), 274 (13%), 247 (9%), 246 (8%), 219 (13%), 161 (90%, monomeres Anhydrid), 160 (100%), 133 (25%), 132 (21%), 117 (13%), 105 (33%), 104 (22%), 103 (21%), 77 (38%). ^c Rohprodukt, nicht umkristallisiert. Beginnt bereits vor dem Schmelzen zu sintern. ^d Mischprodukte von oligomeren Anhydriden. Die Summenformel gibt das monomere Anhydrid und den Wassergehalt an. ^e MS (70 eV, 210°C): m/e = 281 (8%), 277 (11%), 262 (16%), 257 (41%), 256 (13%), 229 (17%, monomeres Anhydrid), 214 (89%), 207 (16%), 203 (13%), 188 (20%), 186 (54%), 183 (16%), 176 (37%), 163 (13%), 160 (20%), 148 (29%), 133 (27%), 131 (24%), 125 (16%), 123 (22%), 122 (19%), 111 (26%), 109 (32%), 105 (43%), 104 (27%), 103 (29%), 97 (39%), 95 (43%), 91 (23%), 85 (22%), 83 (40%), 81 (50%), 78 (42%), 77 (49%), 43 (100%). ^f Die Schmp. verschiedener Kristallfraktionen mit annähernd gleichen IR-Spektren variieren zwischen 150 und 195°C. ^g ¹H-NMR (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) 3.94 (s, CH₃), 6.63 (s, C₆H₄O₂), 7.3–7.8 (m, C₆H₄B, N=CH). ^h ¹H-NMR (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) 0.8–2.2 (m, (CH₂)₅), 3.8–4.4 (m, N-CH<), 6.57 (s, C₆H₄O₂), 7.3–7.8 (m, C₆H₄B, N=CH). MS (70 eV, 220°C): m/e = 321 (55%, M⁺), 305 (11%, M – 0), 239 (39%, M – C₆H₁₀), 221 (100%, M – C₆H₁₀ – OH), 136 (13%), 132 (9%), 110 (11%), 104 (13%), 103 (15%), 102 (17%), 77 (15%). ⁱ ¹H-NMR (CDCl₃/TMS): δ (ppm) 4.00 (s, CH₂CH₂), 5.03 (s, N-CH₂), 7.03–7.93 (m, C₆H₄, C₆H₅, N=CH).

Die Molmasse von **6c** wurde auch durch dampfdruckosmometrische Bestimmung in Chloroform bestätigt. Dabei wurde im Gegensatz zu vielen anderen Borchelaten [1d,f,h,10] keine Dissoziation beobachtet.

Experimentelles

Schmelzpunkte: Linström-Block, nicht korrigiert. IR-Spektren: Leitz-Unicam SP 200 G und Hilger & Watts Infragraph H 1200. ¹H-NMR-Spektren: Varian HA 60, XL 100 und EM 390. Massenspektren: Varian MAT CH-7. Elementaranalysen: C, H, N, O Elemental Analyzer Erba 1102 und 1104; Bor-Bestimmung nach oxidativem "Schöniger-Aufschluss" titrimetrisch. Petrolether vom Siedebereich 35–75°C. δ -Werte in ppm.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Nitrone von 2-Formylphenylboronsäure bzw. deren Partialanhydride (5)

Äquimolare Mengen von 2-Formylphenylboronsäure, die nach Lit. [11] synthetisiert wird, und einem *N*-substituierten Hydroxylamin werden in Benzol unter Rückfluss und kontinuierlicher Abscheidung des entstehenden Wassers erhitzt. Der bereits während des Erhitzens oder nach Abkühlung und Zugabe von Petrolether ausfallende amorphe farblose Niederschlag wird abgetrennt und getrocknet oder umkristallisiert. Reaktionszeiten, Ausbeuten, physikalische Daten und Elementaranalysen siehe Tabelle 2.

Allgemeine Vorschriften zur Darstellung von 3-substituierten 1,1-(1,2-Phenylendioxy)-2-oxa-3-azonia-1-borata-1,2-dihydronaphthalinen (6)

Methode A: Äquimolare Mengen von **5** und Catechol (Brenzkatechin) werden in Benzol oder einer Benzol/Ethanol-Mischung 5–30 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung oder nach Zugabe von Ether oder Petrolether kristallisieren gelblich gefärbte Substanzen, die umkristallisiert werden. Ausbeuten, physikalische Daten und Elementaranalysen siehe Tabelle 2.

Methode B ("Eintopf-Verfahren"): Äquimolare Mengen von 2-Formylphenylboronsäure, Catechol und einem *N*-substituierten Hydroxylamin werden in Benzol oder Ethanol einige Minuten lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung kristallisiert, gegebenenfalls nach Ether-Zusatz, eine Substanz, die umkristallisiert wird.

Die nach den Methoden A und B gewonnenen Verbindungen sind nach Schmp. und IR identisch.

3-Benzyl-1,1-(ethyldendioxy)-2-oxa-3-azonia-1-borata-1,2-dihydronaphthalin (7)

0.48 g (2 mmol) **5b** und 0.13 g (2 mmol) Ethylenglykol werden in Benzol unter Rückfluss am Wasserabscheider 30 min erhitzt. Nach dem Abkühlen und Zusatz von Ether kristallisiert eine farblose Substanz, die umkristallisiert wird. Ausbeute, physikalische Daten und Elementaranalysen siehe Tabelle 2.

Dank

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Unterstützung, dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig und der

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH Braunschweig-Stöckheim für die Aufnahme von NMR- und Massen-Spektren.

Literatur und Anmerkungen

- 1 (a) W.Kliegel, Organometal.Chem.Rev.A,8 (1972) 153; (b) W.Kliegel, Tetrahedron Lett., (1969) 223; (c) W.Kliegel, Chem.-Ztg.,100 (1976) 236; (d) W.Kliegel und H.Becker, Chem.Ber., 110 (1977) 2067; (e) W.Kliegel und H.Becker, Chem.Ber., 110 (1977) 2090; (f) W. Kliegel, B.Enders und H.Becker, Liebigs Ann.Chem., (1982) 1712; (g) W.Kliegel und D.Nanninga, J.Organometal.Chem., 243 (1983) 373; (h) W.Kliegel, B.Enders und H.Becker, Chem.Ber., 116 (1983) 27.
- 2 H.E.Dunn, J.C.Catlin und H.R.Snyder, J.Org.Chem., 33 (1968) 4483.
- 3 Da monomere Boronsäureanhydride nach allgemeiner Kenntnis unter Normalbedingungen nicht stabil sind, wäre auch hier ein trimeres (Boroxin)-Derivat zu erwarten.
- 4 Bei dem *N*-Cyclohexylderivat **5c** beträgt der Wassergehalt ziemlich genau 0.5 mol ($x = 1, y = 0.5$), was einem Semianhydrid entspräche, wie es vom *O*-Methyloxim der 2-Formylphenylboronsäure bekannt ist [2].
- 5 Die C=N-Absorption von Benzaldehydnitrone wird je nach *N*-Substituent zwischen 1550 und 1585 cm^{-1} gefunden [6].
- 6 H. Shindo und B. Umezawa, Chem.Pharm.Bull., 10 (1962) 492.
- 7 Eine Abnahme der Valenzschwingungsfrequenz von endocyclischen Doppelbindungen wird auch bei der Ringverkleinerung von Cycloalkenen beobachtet [8].
- 8 M.Hesse, H.Meier und B.Zeeh, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1979, S.79.
- 9 Weitere Literaturangaben siehe bei: S.J.Rettig, J.Trotter, W.Kliegel und D.Nanninga, Can.J.Chem., 55 (1977) 1.
- 10 W.Kliegel und D.Nanninga, Chem.Ber., im Druck.
- 11 M.J.S.Dewar und R.C.Dougherty, J.Am.Chem.Soc., 86 (1964) 433.