

249. Die Reaktion von Phthalaldehyden mit 3-Nitropropionsäureestern. Ein einfacher Zugang zu 3-Nitro-2-naphthoesäuren

von Frank Kienzle

Pharmazeutische Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, CH-4002 Basel

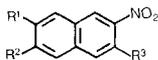
(29. X. 80)

The Reaction of Phthalaldehydes with 3-Nitropropionates. A Simple Route to 3-Nitro-2-naphthoic Acids

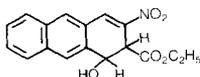
Summary

3-Nitro-propionates condense with phthalaldehydes and related compounds in the presence of a base to give 3-nitro-2-naphthoic acids.

Die gezielte Herstellung von zweifach substituierten Naphthalinderivaten ist schwierig. So sind zwar alle vierzehn isomeren Nitronaphthoesäuren bekannt [1] [2], viele davon sind jedoch nur in niederer Ausbeute erhältlich. Die 3-Nitro-2-naphthoesäure (**1**) kann z. B. aus der entsprechenden Aminoverbindung über ein Diazoniumsalz und Reaktion mit Natriumnitrit nur in weniger als 25% Ausbeute hergestellt werden [2]. Von den vierzehn möglichen Nitro-chloräthyl- oder Nitrohydroxymethylnaphthalinen sind nur je zwei Vertreter beschrieben. Noch krasser ist das Verhältnis bei höher substituierten Naphthalinderivaten. Von den 84 möglichen Nitro-methyl-naphthoesäuren sind nur fünf, von den entsprechenden Nitro-methoxynaphthoesäuren nur vier bekannt.

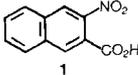
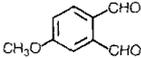
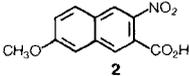
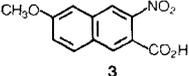
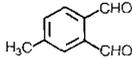
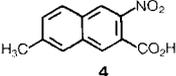
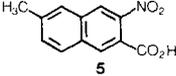
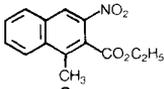
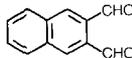
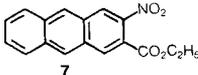


- 8**, R¹ = R² = H, R³ = CH₂OH
9, R¹ = R² = H, R³ = CHO
10, R¹ = R² = H, R³ = CH₂Cl
11, R¹ = H, R² = OCH₃, R³ = CH₂OH
12, R¹ = H, R² = OCH₃, R³ = CHO
13, R¹ = H, R² = OCH₃, R³ = CH₂Cl
14, R¹ = H, R² = CH₃, R³ = CH₂OH
15, R¹ = H, R² = CH₃, R³ = CH₂Cl
16, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂OH
17, R¹ = OCH₃, R² = H, R³ = CH₂OH
18, R¹ = R² = H, R³ = COOC₂H₅
20, R¹ = H, R² = CH₃, R³ = CHO



19

Tabelle. Umsetzung von Phthalaldehyden mit 3-Nitropropionsäureestern

Ausgangsmaterial	Ausbeute [%]	Produkt
	80	
	85 ^{a)}	 
	85 ^{b)}	 
	20	
	30	

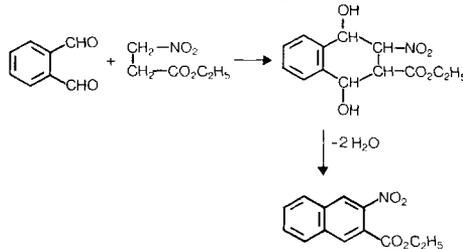
^{a)} 2/3 = 10:1. ^{b)} 4/5 = 4:1.

Wir haben nun gefunden, dass sich Phthalaldehyde und verwandte Verbindungen in Anwesenheit von Base mit 3-Nitropropionsäureestern zu Nitronaphthoesäureestern kondensierten, aus denen durch Hydrolyse die entsprechenden Säuren meist in hoher Ausbeute entstanden (s. 1–5 sowie 6 und 7, Tab.). Die Verbindungen 1–5 liessen sich dann leicht in die verschiedenen Derivate 8–18 umwandeln. Die Struktur der Produkte liess sich eindeutig spektroskopisch bestimmen (s. exper. Teil).

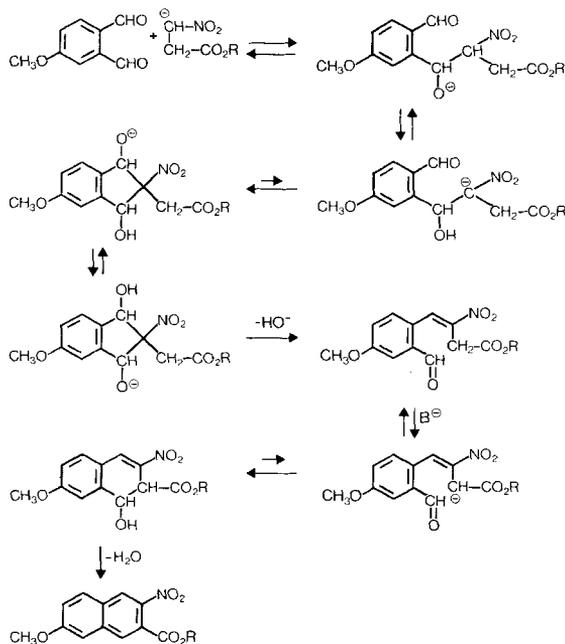
Die Reaktion von Phthalaldehyd und 3-Nitropropionsäureester verläuft nicht, wie man vielleicht annehmen könnte, über eine doppelte Kondensation mit anschliessender Wasserabspaltung wie in *Schema 1*, sondern wahrscheinlich über eine Reihe von untereinander im Gleichgewicht stehenden Zwischenprodukten, darunter auch Indanderivaten (*Schema 2*). Folgende Tatsachen sprechen für diese Annahme: a) Alle bis jetzt bekannten Kondensationen von Phthalaldehyd und aliphatischen Nitroverbindungen führten zu Indanderivaten, so z. B. die Reaktion mit Nitromethan [3] [4], mit Nitroäthan [5], mit Nitroessigsäure-äthylester [6] und anderen Nitrofettsäureestern [7]; b) Die Reaktion von 4-Methoxyphthalaldehyd mit 3-Nitropropionsäureester gab überwiegend 7-Methoxy-3-nitro-2-naphthoesäure (2). Da die Aldehydgruppe in *p*-Stellung zur Methoxygruppe aufgrund des mesomeren Effekts weniger aktiviert ist [8], sollte aber, falls der in *Schema 1* gezeigte Weg vorliegt, die isomere Säure 3 als Hauptprodukt entstehen, denn wie auch durch basenkatalysierten H \rightleftharpoons D Austausch gezeigt wurde, bildet sich in 3-Nitropropionsäureester das Anion ausschliesslich an der NO₂-tragenden Methy-

lengruppe. Dieses Anion¹⁾ wird dann auch zuerst die aktiviertere, nämlich die Aldehydgruppe in *m*-Stellung zur Methoxygruppe angreifen. Der in *Schema 2* vorgeschlagene Weg trägt diesen Argumenten Rechnung. Das intermediär auftretende Indanderivat öffnet sich wieder – ein Vorgang, der durch die elektronenziehende Carboxylgruppe erleichtert wird – und spaltet HO- vom zur Methoxygruppen *p*-ständigen C-Atom, da dort die zumindest teilweise Entstehung einer positiven Ladung begünstigt ist. Versuche, Zwischenprodukte zu isolieren oder abzufangen, waren bis jetzt erfolglos. Beim Umsatz von 2,3-Naphthalindicarbaldehyd zum entsprechenden Anthracenderivat **7** wurde eine Verbindung der Struktur **19** isoliert, ihr Auftreten ist jedoch sowohl nach *Schema 1* wie auch nach *Schema 2* möglich.

Schema 1



Schema 2



¹⁾ Unter anderen Reaktionsbedingungen, nämlich in Anwesenheit von 2 Moläquiv. Base in THF/HMPT, liegt der 3-Nitropropionsäureester als Dianion vor [10].

Für die Aufnahme und Interpretation der Spektren danke ich Herrn Dr. G. Englert. Den Herren A. Kuhn und J.-Y. Fellmann danke ich für ihre experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Vgl. [9]. Die Zuordnung der Spektren wurde durch NOE-Messungen gesichert.

Allgemeine Vorschrift zur Kondensation. Zu einer Lösung von 0,4 mol 3-Nitropropionsäure-äthylester in 300 ml Äthanol wurden innert 10 Min. unter Rühren bei 0–5° 400 ml 1M Natriumäthylat-Lösung in Äthanol gegeben. Dann wurden 0,1 mol Phthalaldehyd in 100 ml Äthanol unter Kühlen zuge tropft und 16 Std. bei RT. gerührt. Mit Amberlite IR-120 (H⁺) wurde neutralisiert, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in 4N H₂SO₄ aufgenommen und 20 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Danach wurde mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt, die Hydrogencarbonatlösung mit Schwefelsäure angesäuert und wiederum mit Essigester extrahiert. Die 3-Nitro-2-naphthoesäure (1) kristallisierte nach dem Eindampfen. Im Falle der Methoxy- und Methyl-derivate wurden die Isomeren chromatographisch an Kieselgel getrennt (Laufmittel: Hexan/Essigester/Essigsäure 8:2:0,1).

Falls nicht die freie Säure, sondern der Äthylester gewünscht wird, erfolgt die Aufarbeitung direkt nach der Behandlung mit Amberlite IR-120 (H⁺).

Die folgende Produkte wurden so hergestellt: 3-Nitro-2-naphthoesäure (1): Smp. 214–216°.

C₁₁H₇NO₄ (217,18) Ber. C 60,83 H 3,25 N 6,45% Gef. C 60,60 H 3,35 N 6,32%

3-Nitro-2-naphthoesäure-äthylester (18): Smp. 55°.

C₁₃H₁₁NO₄ (245,23) Ber. C 63,67 H 4,52 N 5,71% Gef. C 63,59 H 4,48 N 5,69%

7-Methyl-3-nitro-2-naphthoesäure (4): Smp. 211–214°. - ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 2,56 (s, 3 H); 7,70 (*d* × *d*, *J* = 2 und 9, H–C(6)); 8,01 (*d*, *J* = 2, H–C(8)); 8,18 (*d*, *J* = 9, H–C(5)); 8,43 (s, H–C(1)); 8,69 (s, H–C(4)).

C₁₂H₉NO₄ (213,20) Ber. C 62,34 H 3,92 N 6,06% Gef. C 62,10 H 4,13 N 5,84%

6-Methyl-3-nitro-2-naphthoesäure (5): Smp. 198–199°. - ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 2,56 (s, 3 H); 7,70 (*d* × *d*, *J* = 2 und 9, H–C(7)); 8,01 (*d*, *J* = 2, H–C(5)); 8,18 (*d*, *J* = 9, H–C(8)); 8,52 (s, H–C(1)); 8,60 (s, H–C(4)).

C₁₂H₉NO₄ (231,20) Ber. C 62,34 H 3,92 N 6,06% Gef. C 62,37 H 3,95 N 5,98%

7-Methoxy-3-nitro-2-naphthoesäure (2): Smp. 215–217°. - ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 3,96 (s, 3 H); 7,47 (*d* × *d*, *J* = 9 und 2,5, H–C(6)); 7,68 (*d*, *J* = 2,5, H–C(8)); 8,16 (*d*, *J* = 9, H–C(5)); 8,32 (s, H–C(1)); 8,67 (s, H–C(4)).

C₁₂H₉NO₅ (247,50) Ber. C 58,30 H 3,67 N 5,67% Gef. C 58,26 H 3,63 N 5,70%

6-Methoxy-3-nitro-2-naphthoesäure (3): Smp. 237–239°. - ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 3,96 (s, 3 H); 7,49 (*d* × *d*, *J* = 9 und 2,5, H–C(7)); 7,68 (*d*, *J* = 2,5, H–C(5)); 8,20 (*d*, *J* = 9, H–C(8)); 8,52 (s, 2 H, H–C(1) und H–C(4)).

C₁₂H₉NO₅ (247,50) Ber. C 58,30 H 3,67 N 5,67% Gef. C 58,60 H 3,86 N 5,59%

1-Methyl-3-nitro-2-naphthoesäure-äthylester (6): Smp. 72–73°. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,40 (*t*, 3 H); 2,65 (s, 3 H); 4,42 (*qa*, 3 H); 8,47 (s, H–C(4)).

C₁₄H₁₃NO₄ (259,26) Ber. C 64,86 H 5,05 N 5,40% Gef. C 64,83 H 4,88 N 5,41%

3-Nitro-2-anthracencarbonsäure-äthylester (7): Smp. 138°.

C₁₇H₁₃NO₄ (295,30) Ber. C 65,15 H 4,44 N 4,74% Gef. C 68,61 H 4,42 N 4,69%

Als Nebenprodukt wurde nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester der 1-Hydroxy-3-nitro-1,2-dihydro-2-anthracencarbonsäure-äthylester (19), Smp. 146–148°, isoliert.

C₁₇H₁₃NO₅ (313,3) Ber. C 65,55 H 4,78 N 4,37% Gef. C 65,37 H 4,88 N 4,54%

Durch kurzes Behandeln mit basischem *Alox* (Aktivitätsstufe I) in Äther bildete sich aus **19** quantitativ **7**.

Allgemeine Vorschrift zur Reduktion der Säuren. Eine Lösung von 1 g der entsprechenden Säure in 10 ml trockenem 1,2-Dimethoxyäthan wurde mit 200 mg NaBH_4 versetzt. Dann wurden bei 0° unter Rühren 0,7 ml BF_3 -ätherat in 2 ml Dimethoxyäthan zugetropft. Es wurde 30 Min. bei RT. gerührt, auf Eiswasser gegossen, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Essigester/Hexan umkristallisiert. Folgende Produkte wurden so hergestellt: *3-Nitro-2-naphthalinmethanol (8)*: Smp. 118–119°.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$ (203,2) Ber. C 65,02 H 4,46 N 6,89% Gef. C 64,84 H 4,38 N 6,91%

7-Methyl-3-nitro-2-naphthalinmethanol (14): Smp. 112–114°. – $^1\text{H-NMR}$. ($\text{DMSO-}d_6/\text{C}_6\text{D}_6$): 2,375 (s, 3 H); 5,21 (d, 2 H); 8,34 (s, H–C(1) (vgl. H–C(1) von **16** bei 8,38)); 8,69 (s, H–C(4) (vgl. H–C(1) von **16** bei 8,62)).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (217,2) Ber. C 66,35 H 5,10 N 6,45% Gef. C 66,18 H 5,01 N 6,39%

6-Methyl-3-nitro-2-naphthalinmethanol (16): Smp. 110–112°. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 2,37 (s, 3 H); 5,19 (d, 2 H); 8,38 (s, H–C(1)); 8,62 (s, H–C(4)).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (217,2) Ber. C 66,35 H 5,10 N 6,45% Gef. C 66,48 H 5,14 N 6,24%

7-Methoxy-3-nitro-2-naphthalinmethanol (11): Smp. 166–167°. – $^1\text{H-NMR}$. ($\text{DMSO-}d_6$): 3,92 (s, 3 H); 5,05 (d, $J=6$, 2 H); 8,25 (s, H–C(1)); 8,76 (s, H–C(4)).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (233,2) Ber. C 61,80 H 4,75 N 6,01% Gef. C 61,60 H 4,81 N 5,96%

6-Methoxy-3-nitro-2-naphthalinmethanol (17): Smp. 112–113°. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 3,93 (s, 3 H); 4,98 (s, 2 H); 7,97 (s, H–C(1)); 8,55 (s, H–C(4)).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (233,2) Ber. C 61,80 H 4,75 N 6,01% Gef. C 61,62 H 4,83 N 5,84%

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Chloride. Eine Lösung von 5 g des entsprechenden Alkohols in 90 ml trockenem THF/DMF 8:1 wurde bei 5° innert 15 Min. unter Rühren mit 3 ml Thionylchlorid versetzt. Dann wurde 3 Std. bei 5° gerührt, auf Eiswasser gegossen und mit Methylchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äther/Hexan umkristallisiert. Auf diese Weise wurden folgenden Produkte hergestellt: *2-Chlormethyl-3-nitronaphthalin (10)*: Smp. 106–107°.

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}_2$ (221,6) Ber. C 59,61 H 3,64 N 6,32% Gef. C 59,53 H 3,64 N 6,30%

2-Chlormethyl-7-methoxy-3-nitronaphthalin (13): Smp. 127–129°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$ (251,68) Ber. C 57,54 H 3,98 N 5,57% Gef. C 57,48 H 4,06 N 5,50%

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Aldehyde. Eine Lösung von 1 g des entsprechenden Alkohols in 100 ml Methylchlorid wurde mit 10 g aktiviertem MnO_2 versetzt und 3 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde das MnO_2 abfiltriert, gut mit Methylchlorid gewaschen, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Essigester/Hexan umkristallisiert. Die Ausbeuten lagen generell um 80%. *3-Nitro-2-naphthaldehyd (9)*: Smp. 120–121°.

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}_3$ (201,4) Ber. C 65,67 H 3,51 N 6,96% Gef. C 65,88 H 3,69 N 6,97%

7-Methoxy-3-nitro-2-naphthaldehyd (12): Smp. 185°.

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_4$ (231,2) Ber. C 62,34 H 3,92 N 6,06% Gef. C 62,20 H 3,92 N 6,08%

7-Methyl-3-nitro-2-naphthaldehyd (20): Smp. 141°.

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_3$ (215,2) Ber. C 66,97 H 4,22 N 6,51% Gef. C 66,84 H 3,99 N 6,44%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *E. Berliner & E. H. Winicor*, *J. Am. Chem. Soc.* *81*, 1630 (1959).
- [2] *R. D. Topsom & J. Vaughan*, *J. Chem. Soc.* *1961*, 2253.
- [3] *H. H. Baer & B. Achmatowicz*, *J. Org. Chem.* *29*, 3180 (1964).
- [4] *F. W. Lichtenhaler*, *Tetrahedron Lett.* *1963*, 775.
- [5] *F. W. Lichtenhaler, H. Leinert & H. K. Yahya*, *Z. Naturforsch.* *21b*, 1004 (1966).
- [6] *S. Zen, Y. Takeda, A. Yasuda & S. Umezawa*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* *40*, 431 (1967).
- [7] *F. Kienzle*, unveröffentlicht.
- [8] *C. K. Ingold*, in 'Structure and Mechanism in Organic Chemistry', Cornell University Press, Ithaca, N.Y. 1953.
- [9] *F. Kienzle & R. E. Minder*, *Helv.* *58*, 439 (1976).
- [10] *D. Seebach, R. Henning, F. Lehr & J. Gonnermann*, *Tetrahedron Lett.* *1977*, 1161.