

## 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

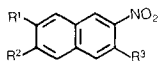
(29.X.80)

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

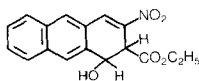
#### Summary

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 Nitro-hydroxymethylnaphthalinen 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**,  $R^1 = R^2 = H$ ,  $R^3 = CH_2OH$   
**9**,  $R^1 = R^2 = H$ ,  $R^3 = CHO$   
**10**,  $R^1 = R^2 = H$ ,  $R^3 = CH_2Cl$   
**11**,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = OCH_3$ ,  $R^3 = CH_2OH$   
**12**,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = OCH_3$ ,  $R^3 = CHO$   
**13**,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = OCH_3$ ,  $R^3 = CH_2Cl$   
**14**,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$ ,  $R^3 = CH_2OH$   
**15**,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$ ,  $R^3 = CH_2Cl$   
**16**,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = CH_2OH$   
**17**,  $R^1 = OCH_3$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = CH_2OH$   
**18**,  $R^1 = R^2 = H$ ,  $R^3 = COOC_2H_5$   
**20**,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$ ,  $R^3 = CHO$



19

Tabelle. Umsetzung von Phthalaldehyden mit 3-Nitropropionsäureestern

| Ausgangsmaterial | Ausbeute [%]     | Produkt |
|------------------|------------------|---------|
|                  | 80               |         |
|                  | 85 <sup>a)</sup> | <br>    |
|                  | 85 <sup>b)</sup> | <br>    |
|                  | 20               |         |
|                  | 30               |         |

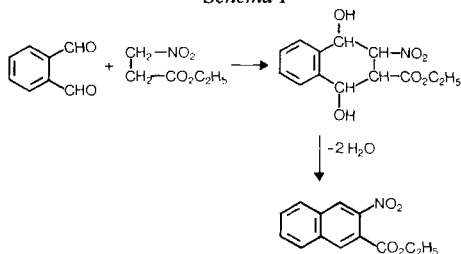
<sup>a)</sup> 2/3 = 10:1.    <sup>b)</sup> 4/5 = 4:1.

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*).

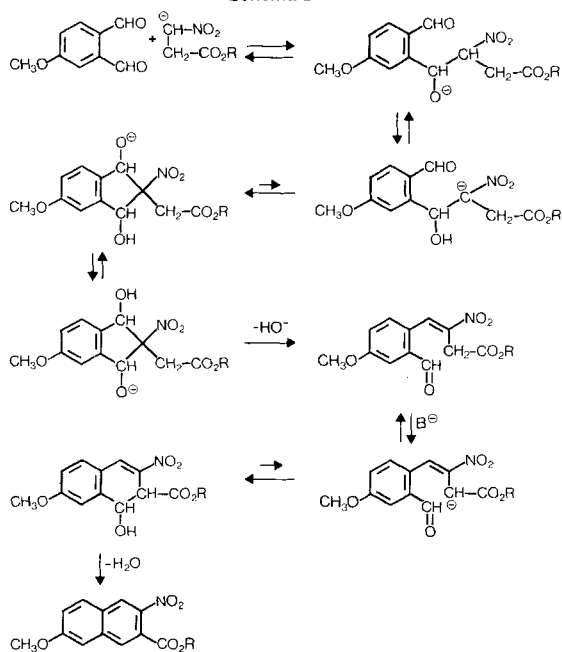
Die Reaktion von Phthalaldehyd und 3-Nitropropionsäureester verläuft nicht, wie man vielleicht annehmen könnte, über eine doppelte Kondensation mit anschliessender Wasserabspaltung wie in *Schema 1*, sondern wahrscheinlich über eine Reihe von untereinander im Gleichgewicht stehenden Zwischenprodukten, 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 NO<sub>2</sub>-tragenden Methy-

lengruppe. Dieses Anion<sup>1)</sup> 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



<sup>1)</sup> 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 Natriumäthylatlösung in Äthanol gegeben. Dann wurden 0,1 mol Phthalaldehyd in 100 ml Äthanol unter Kühlen zutropft und 16 Std. bei RT. gerührt. Mit *Amberlite* IR-120 (H<sup>+</sup>) wurde neutralisiert, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in 4N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> aufgenommen und 20 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Danach wurde mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit NaHCO<sub>3</sub>-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 Methylderivate 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<sup>+</sup>).

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

C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub> (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°.

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> (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°. – <sup>1</sup>H-NMR. (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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)).

C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub> (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°. – <sup>1</sup>H-NMR. (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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)).

C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub> (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°. – <sup>1</sup>H-NMR. (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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)).

C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub> (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°. – <sup>1</sup>H-NMR. (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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)).

C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub> (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°. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (t, 3 H); 2,65 (s, 3 H); 4,42 (qa, 3 H); 8,47 (s, H–C(4)).

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> (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°.

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> (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.

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> (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  $\text{NaBH}_4$  versetzt. Dann wurden bei 0° unter Rühren 0,7 ml  $\text{BF}_3$ -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°. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 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°. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 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 Methylenchlorid 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 Methylenchlorid wurde mit 10 g aktiviertem  $\text{MnO}_2$  versetzt und 3 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde das  $\text{MnO}_2$  abfiltriert, gut mit Methylenchlorid 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.