

Studien zur Entstehung organischer Nitroverbindungen unter abweichenden Bedingungen der Vitali-Reaktion*

Myung Eun Su

Kyung Hee Universität, Institut für Pharmazie, Seoul, Korea

Vitali 反應의 온도변화에 따른 영향

徐 明 殷

경희대학교 약학대학

The effects of temperature on Vitali test for tropane alkaloids were investigated. At low temperatures, after nitration occurred at para-position, the electron force of the nitro group caused hydrolysis of ester and oxidation, *p*-nitrobenzoic acid being produced. At 140°C (high temperature), pyrolytic des-terification first took place and then nitration followed, yielding 2,4-dinitrobenzoic and 3,5-dinitrobenzoic acids.

Alle früheren Versuche zur Vitali-Reaktion erfolgten in einer Abdampfschale, und auch die Anfangsversuche dieser Arbeit wurden mit sehr kleinen Mengen vorgenommen. Dabei fiel aber der unterschiedliche Verlauf auf.

Aus den dabei erhaltenen Rückständen war das Endprodukt sehr schwierig zu isolieren und auch das violette Reaktionsprodukt war aus einem Säulenchromatogramm mit Methanol schwierig zu erhalten. Die Kristalle dieser violetten Substanz verflüssigten sich schon auf dem Filter während des Auswaschens.

Für weitere Untersuchungen wurden daher größere Mengen an Ausgangssubstanz eingesetzt und der Umsatz bei gleicher Temperatur, bei der sich die Reaktion zur Identitätsprüfung der Belladonna Alkaloide vollzieht, im Erlenmeyerkolben durchgeführt.

Bisher wurde die Vitali-Reaktion nur als q u a l i t a t i v e r Nachweis auf Tropa-Alkaloide ausgeführt. Nur gelegentlich verwendete man sie

auch q u a n t i t a t i v).

Über eine Isolierung der Endprodukte dieser reaktion, wie sie zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus erfolgen sollte, war vor dem Beginn eigener Arbeiten kaum etwas bekannt geworden.

Das gab uns Veranlassung, den Abdampfrückstand der Vitali Reaktion im Dünnschichtchromatogramm zu untersuchen.

S_{HIBINI} beobachtete, daß die Phenylgruppe der Tropasäure bei dieser Reaktion in Dinitrobenzoesäure bzw. Dinitrobenzaldehyd überführt wird. Dadurch hat er gemeinsam mit W. A_{WE} klar- gestellt, daß der Tropinanteil der Tropaalkaloide durch die Reaktion nicht beeinflusst wird, sondern nur der Tropasäureanteil.

Hierzu gibt S_{CHWENKER}, der neuerdings die Re- aktion ebenfalls untersuchte, an, daß zunächst ein- mal ein Salpetrigsäure-Ester entsteht, indem die Hydroxylgruppe der Tropasäure verestert wird.

Wir lösten den Abdampfrückstand im Falle des Einsatzes von Atropin in Aceton. Diese Lösung

* Die erste Teil der Vitali-Reaktion siehe Kor. J. Pharmacog., I (2): 57 (1970).

trugen wir auf Kieselgel Dünnschichtplatten nach STAHL (E. STAHL: Dünnschichtchromatographie, Springer-Verlag, Berlin, 1962) auf und ließen bis 15cm vom Startpunkt entfernt aufsteigen. Nach dem Trocknen detektierten wir mit konz. Kalilauge und im neuen Ansatz mit Dragendorff's Reagens und prüften weiter unter der UV-Lampe. Hierbei fanden wir zwei Flecken, von denen der erste am Startpunkt hängen geblieben war und der andere einen R_f -Wert von 0,12 zeigte. Der am Startpunkt verbliebene Fleck gab mit konz. Kalilauge eine Violettfärbung und reagierte mit Dragendorff's Reagens positiv. Nach dem Übertragen auf eine Kieselgel Säule eluierten wir mit Methanol und untersuchten das Elut spektrophotometrisch im UV. Ebenso verfahren wir mit dem zweiten Fleck (R_f -Wert=0,12).

Es fiel uns auf, daß beide Elute mit Kalilauge eine Violettfärbung zeigten.

1. Elut(R_f -Wert=0,12) λ Maxima 239u. 263m μ
 λ Minima 216u. 243m μ
2. Elut(Startpunkt) λ Maxima 220 u. 265 m μ
 λ Minimum 235 m μ

Als Vergleichssubstanzen maßen wir Atropin, Tropasäure, 3,5-Dinitrobenzoesäure, 2,4-Dinitrobenzoesäure und die *o*-, *m*-, *p*-, -Mono-Nitrobenzoesäuren.

Das erste Elut stimmte in Dünnschichtchromatogramm mit dem R_f -Wert von 2,4-Dinitrobenzoesäure überein.

Jedoch ergaben unsere UV-Messungen an 2,4-Dinitrobenzoesäure Abweichungen. Daraufhin versuchten wir, die beiden Elute zur Kristallisation zu bringen.

Studien an Nitroverbindungen im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Einwirkung von Salpetersäure auf Atropin

Atropin verhält sich gegen Oxydationsmittel verschiedenartig. Während beim Erwärmen mit wäßriger Kaliumpermanganat-Lösung Atropin zu Benzaldehyd und Benzoesäure oxydiert¹⁾ wird,

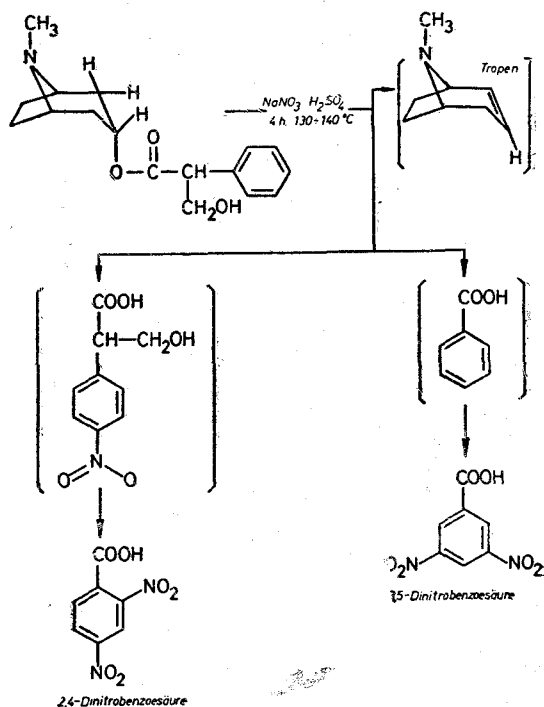
ergibt Atropin nach mehrstündigem Erhitzen bei 120° mit Salzsäure Tropin, Tropasäure, Atropasäure, und Isatropasäure, beim Stehenlassen bei Raumtemperatur(8 Tage lang) mit überschüssiger rauchender Salzsäure wirdes nur zu Tropasäure und Tropin gespalten²⁾.

Nach SCHWENKERS Untersuchungen wurde Atropin mit rauchender Salpetersäure nach mehrstündigem Stehen bei -15° zu *p*-Nitroatropin nitriert.

Normalerweise wird der Tropinester leicht gespalten. Durch Einführung der *p*-Nitrogruppe wird die Hydrolyse noch wesentlich beschleunigt³⁾. Dabei wird es auch infolge der stark elektronenziehenden Nitrogruppe leicht zu einer Dekarboxylierung kommen können.

Daraufhin untersuchten wir Atropin mit rauchender Salpetersäure bei 80° wie bei der Vitali-Reaktion. Nach einstündigem Erhitzen bei 80° erhielten wir aus Atropin mit rauchender Salpetersäure als Endprodukt *p*-Nitrobenzoesäure. s.S.⁵⁾

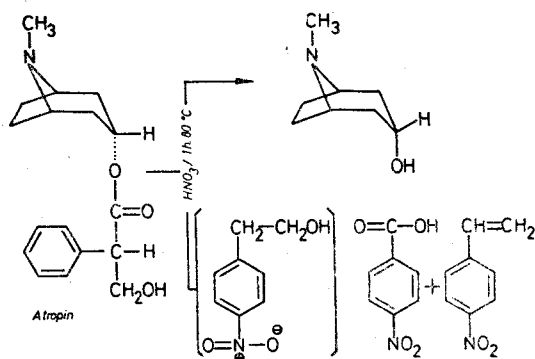
Nach vierstündigem Erhitzen bei 130-140° bil-



deten sich aus Atropin 2,4-Dinitrobenzoesäure, 3,5-Dinitrobenzoesäure und eine unbekannte Substanz.

Atropin reagierte also hier nach dem Mechanismus der pyrolytischen Esterspaltung. Es entstanden in intramolekularer Spaltung Tropen(=Tropidin) und Tropasäure. Der Mechanismus der pyrolytischen Esterspaltung zu Olefinen ist wahrscheinlich der gleiche wie der für die Tschungaeff-Reaktion⁴⁾.

Tropasäure wurde zu 2,4-Dinitrobenzoesäure und 3,5-Dinitrobenzoesäure weiter nitriert.



Experimentell Teil

Verhalten von Atropin gegenüber Salpetersäure

a) Wir brachten 11.4g Atropin in einen Dreihalskolben unter einem Rückflußkühler und ließen bei 40° durch die eine Öffnung mittels eines Tropftrichters tropfenweise 30ml rauchende Salpetersäure hinzu. Die sich entwickelnden Gase wurden durch den Rückflußkühler in ein geschlossenes Gefäß mit 100ml gesättigtem Barytwasser übergeleitet. Alle übrigen Öffnungen wurden für diese quantitative Bestimmung luftdicht abgeschlossen. Wir erhitzen auf dem Wasserbad bei 80° das Reaktionsgemisch eine Stunde. Nach dem Erkalten gössen wir in Eiswasser und brachten zur Kristallisation.

Wir konnten so keine Kristalle erhalten. Darauf unterwarfen wir die Mutterlauge einer Wasserdampfdestillation, schüttelten dreimal mit Aether

aus und destillierten den Aether ab.

Ausbeute 3.16g (Rohprodukt)

Im Dünnschichtchromatogramm fanden wir zwei Substanzen, von denen der erste Fleck den R_f -Wert 0.43 und der zweite Fleck den R_f -Wert 0.13 hatte.

Adsorptionsmittel: Kieselgel G "Merck"

Lösungsmittel: Toluol: Pyridin: Eisessig

(45 : 5 : 2)

Aus 2.15 g dieses Rohproduktes eluierten wir mit Methanol kieselgelsäulenchromatographisch zuerst 0.96g *p*-Nitrobenzoesäure (Schmp. 238°) und darauf 0.64 g einer Substanz, die bei 27~28° schon schmolz.

Wir identifizierten die Substanz vom Schmp.238° als *p*-Nitrobenzoesäure und die Substanz vom Schmp. 27~28° als *p*-Nitrostyrol.

Schmp. 28° (Lit. Schmp. 29°)⁵⁾

$C_8H_7NO_2$ (149.152) 0.4258g Sub. 0.7940g CO_2
0.1452g H_2O

Ber.: C=64.36 H=4.69

Gef.: C=64.15 H=4.98

Schmp. 238° (Lit. Schmp. 240°)⁶⁾

$C_7H_5NO_4$ (167.125) 0.4725g Sub. 0.8685g CO_2
0.1325g H_2O

Ber.: C=50.29 H=2.99

Gef.: C=50.03 H=3.15

b) Wir gaben 1.07g Atropin bei 80° in eine Lösung, die aus 20g Natriumnitrat mit 35ml konz. Schwefelsäure erhalten worden war und erhitzen vier Stunden bei 140°. Nach dem Erkalten gössen wir in Eiswasser. Es ergab sich zwar eine Ausscheidung, aber kein kristallines Produkt.

Als wir die Mutterlauge wie die bei 80° erhaltene noch weiter untersuchten bekamen wir 0.1g eines Rohproduktes.

Bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung der Mutterlauge fanden wir 4 Substanzen.

Die erste hatte einen R_f -Wert von 0.233.

Es folgt ein einheitlicher Fleck mit dem R_f -Wert von 0.14.

Daran schließt sich eine Substanz mit dem R_f -

0.06. Letztere läuft zusammen mit einem Salz, das zum Teil am Startpunkt hängen bleibt.

Adsorptionsmittel: Kieselgel G (Merck), Lösungsmittel: Toluol: Pyridin: Eisessig (45:5:2), Detektion: UV-Lampe

Für diese Untersuchungen trugen wir das Rohprodukt auf das Dünnschichtchromatogramm auf, ließen die Lösungsmittel bis 15cm vom Startpunkt entfernt ansteigen, nahmen die Platten aus dem Trog heraus und trockneten bei Raumtemperatur bis kein Pyridingeruch mehr wahrzunehmen war.

Nach dem Trocknen suchten wir unter der UV-Lampe die Flecken, kratzten diejenigen mit dem R_f 0.233 mit dem Messer aus, die von den anderen Flecken getrennt waren und lösten in Methanol (p.A.). Die Lösung wurde durch einen Filtertiegel G4 filtriert.

Für den Blindwert ließen wir eine entsprechende Menge Methanol über die Kieselgel G Merck-Säule laufen.

Die UV-Messung identifizierte die Substanz als 3,5-Dinitrobenzoesäure.

Substanz $R_f=0.233$

λ max. 211, 251 u. 257 $m\mu$; λ min. 218, 254 u. 261 $m\mu$

3,5-Dinitrobenzoesäure

λ max. 211, 251 u. 257 $m\mu$; λ min. 218, 254 u. 261 $m\mu$

Der Fleck mit dem R_f -Wert von 0.06 wurde nach der gleichen Methode wie oben beschrieben bestimmt und ergab 2,4-Dinitrobenzoesäure.

Substanz

λ max. 211, 251 u. 257 $m\mu$; λ min. 224, 254 u. 261 $m\mu$

2,4-Dinitrobenzoesäure.

λ max. 211, 251 u. 257 $m\mu$; λ min. 224, 254 u. 261 $m\mu$

Wir haben den zweiten Fleck mit dem R_f -Wert 0.14 und vierten Fleck, der am Startpunkt hängen blieb, nicht identifizieren können.

Zusammenfassung

Aus Atropin erhielten wir mit rauehender salpetersäure bei 80° wie bei der Vitali-Reaktion als Endprodukt *p*-Nitrobenzoesäure und nach viertündigem Erhitzen bei 130~140° bildeten sich aus Atropin 2,4-Dinitrobenzoesäure, 3,5-Dinitrobenzoesäure.

국 문 초 록

Tropane alkaloid에 관한 Vitali 반응을 온도변화에 따라 실험한 결과 저온에서는 먼저 *p* 위치에서 nitro 화합 후 nitro 기의 강한 電子引力에 의하여 쉽게 ester의 가수 분해가 진행하면서 산화당하여 *p*-nitrobenzoic acid가 생성되었다. 그러나 고온인 140°에서는 pyrolytic 에스텔 분해가 먼저 일어난 후 nitro 화합으로서 2,4-dinitrobenzoic acid와 3,5-dinitrobenzoic acid가 생성되었다.

<1971. 4. 10 접수>

Literatur

- 1) A. LADENBUG: *Bur. dtsh. Chem. Ges.* 13, 254(1880)
- 2) K. KRAUT: *Liebigs Ann. Chem.* 148, 240(1868)
- 3) J.A. LEISTEN: *J. Chem. Soc.*(London) 1956, 1572
- 4) E.S. GOULD: *Mechanismus und Struktur in der Organischen Chemie. Verlag GmbH Weinheim*, 598 (1962)
- 5) A. BASLER: *Ber. dtsh. Chem. Ges.* 16, 3303(1883)
- 6) E. WIDMANN: *Liebigs Ann. Chem.* 193, 226(1878)