

THEODOR SEVERIN, REINOLD SCHMITZ  
und HANS-LUDWIG TEMME

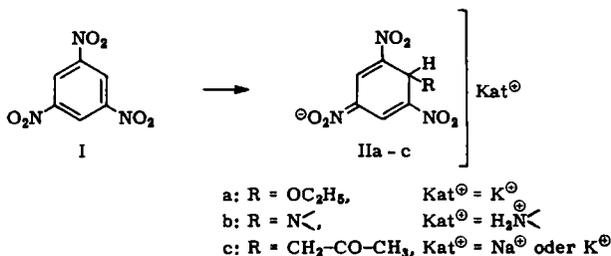
Anlagerung von Ketonen an Nitroaromaten<sup>1)</sup>

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg

(Eingegangen am 9. Oktober 1963)

Die Umsetzung des Adduktes IIc aus 1.3.5-Trinitro-benzol, Aceton und Alkali mit Natriumborhydrid führt zur Reduktion der Carbonylgruppe und Anlagerung von Hydridionen an den aromatischen Kern. Das so gebildete Salz VI geht bei der Einwirkung von Brom unter Rückoxydation des Kerns und Abspaltung einer Nitrogruppe in 4.6-Dinitro-2-methyl-cumaran (VII) über. Analoge Umsetzungen von I mit Cyclohexanon, Cyclopentanon und Acetophenon ergaben die Verbindungen XIV, XV und XVI.

Nach den grundlegenden Untersuchungen von J. MEISENHEIMER<sup>2)</sup>, die später ergänzt wurden<sup>3)</sup>, reagiert 1.3.5-Trinitro-benzol (I) mit Kaliumäthylat zu einem Addukt der Struktur IIa.

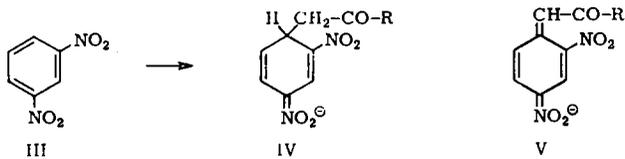


Die Ergebnisse der Titration von I mit Natrium-[β-amino-äthylat] in Äthylendiamin führten H. BROCKMANN<sup>4)</sup> zu der Annahme, daß Verbindungen des Typs II weitere Alkoholat-Anionen an die im Kern verbliebenen Doppelbindungen anzulagern vermögen. Auch aus Aminen und I bilden sich nach G. BRIEGLER<sup>5)</sup> Addukte der Formel II b. Die Zuordnung der Strukturen geschah größtenteils auf Grund physikalischer, vorwiegend optischer Untersuchungen. Daneben wird die Bildung von Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexen diskutiert<sup>5,6)</sup>.

Auch CH-acide Verbindungen lagern sich bei Gegenwart von Alkalien an den Kern aromatischer Polynitroverbindungen an; so entsteht aus I und Aceton das Addukt II c<sup>7)</sup>.

- 1) Vorläufige Mitteil.: TH. SEVERIN und R. SCHMITZ, *Angew. Chem.* **75**, 420 [1963].
- 2) *Liebigs Ann. Chem.* **323**, 205 [1902].
- 3) R. FOSTER und R. K. MACKIE, *J. chem. Soc. [London]* **1963**, 3796, hier weitere Literatur.
- 4) H. BROCKMANN und E. MEYER, *Chem. Ber.* **87**, 81 [1954].
- 5) G. BRIEGLER, *Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe*, S. 189–193, Springer-Verlag, Berlin 1961.
- 6) J. B. AINSCOUGH und E. F. CALDIN, *J. chem. Soc. [London]* **1956**, 2528 und 2540.
- 7) A. HANTZSCH und N. PICTON, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **42**, 2119 [1909]; M. KIMURA, *J. pharmac. Soc. Japan* **73**, 1219 [1953].

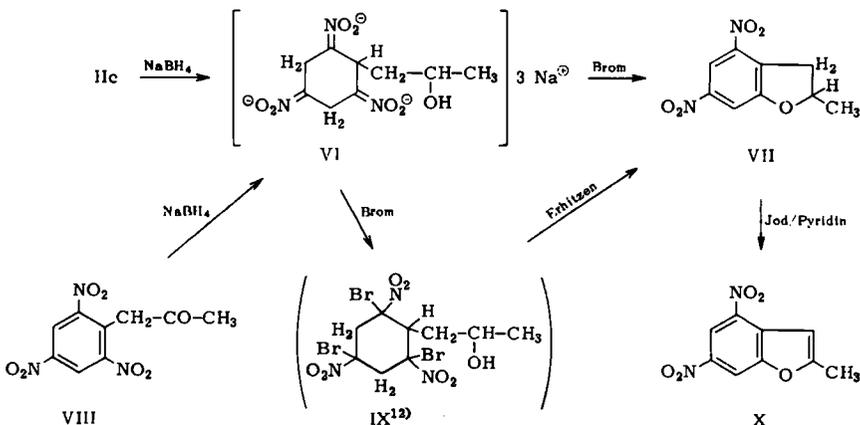
Als Beispiel für die schon lange als JANOVSKI-ZIMMERMANN-Reaktion bekannte Rotfärbung von *m*-Dinitrobenzol (III) und seinen Derivaten mit CH-aciden Verbindungen in Gegenwart von Alkalien sei die Bildung von IV aus III und einem Keton formuliert:



Neuere Untersuchungen ergaben, daß bei derartigen Umsetzungen auch die Dehydrierungsprodukte V entstehen<sup>8)</sup>. Als Oxydationsmittel wirkt dabei ein Teil der Nitroverbindungen. Nach R. FOSTER und R. K. MACKIE<sup>9)</sup> ist es vom Lösungsmittel abhängig, ob IV oder V entsteht.

Verbindungen der Typen II und IV zerfallen bei Zugabe von Säuren wieder in die Ausgangskomponenten, so daß der durch die Anlagerung des Anions eingeleitete Übergang in die hydroaromatische Reihe nicht durchgeführt werden konnte.

Einen anderen Reaktionsverlauf erreichten wir durch Anlagerung von Hydrid- bzw. Alkylat-Ionen an den aromatischen Kern. So konnten wir I und Derivate des *m*-Dinitrobenzols durch Umsetzung mit Natriumborhydrid und anschließende Zugabe von Säuren zu Trinitrocyclohexan bzw. Derivaten des Dinitrocyclohexens umsetzen<sup>10)</sup>. Analog erhielten wir aus I und III mit Alkylmagnesiumhalogeniden Trinitro-trialkyl-cyclohexane bzw. Derivate des Dinitro-dialkyl-cyclohexens<sup>11)</sup>.



8) O. NEUNHOEFFER, K. THEWALT und W. ZIMMERMANN, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 323, 116 [1961]; T. J. KING und C. E. NEWALL, J. chem. Soc. [London] 1962, 367.

9) Tetrahedron [London] 18, 1131 [1962], hier Literaturangaben über vorhergehende Untersuchungen.

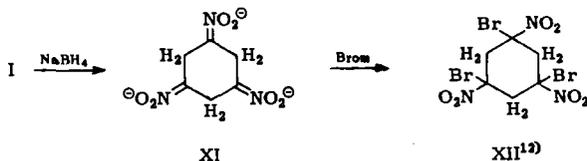
10) TH. SEVERIN und R. SCHMITZ, Chem. Ber. 95, 1417 [1962]; TH. SEVERIN und M. ADAM, ebenda 96, 448 [1963].

11) TH. SEVERIN und R. SCHMITZ, Chem. Ber. 96, 3081 [1963]; TH. SEVERIN und M. ADAM, ebenda 97, 186 [1964].

12) Die räumliche Anordnung der Substituenten ist willkürlich; wahrscheinlich entsteht ein Isomerengemisch.

Die unterschiedliche anionische Austrittstendenz des Wasserstoffes und der Alkylgruppen einerseits und des Ketonylrestes andererseits dürfte auf die elektronenziehende Wirkung der Carbonylgruppe in II und IV zurückzuführen sein. Um der Austrittstendenz des Acetonylrestes in IIc entgegenzuwirken, haben wir daher versucht, vor der weiteren Umsetzung die Carbonylgruppe zur Hydroxygruppe zu reduzieren. Dies gelingt mit Natriumborhydrid. Dabei lagern sich gleichzeitig Hydridionen an die im Kern verbliebenen Doppelbindungen an, und man erhält das Salz VI. Durch anschließende Einwirkung von Säuren konnten wir bisher nicht zu einem Reaktionsprodukt definierter Zusammensetzung gelangen. Die Umsetzung von VI mit Brom hingegen führt zur Rearomatisierung des Ringes, gleichzeitig entsteht unter Austritt einer Nitrogruppe ein Furanring, man isoliert das Cumaran-Derivat VII.

Die Struktur des nicht isolierten Salzes VI nehmen wir auf Grund der schon früher beschriebenen<sup>10)</sup> gleichartigen Umsetzung von I mit Natriumborhydrid zum Salz des Trinitrocyclohexans (XI) an; bei der stufenweise verlaufenden Anlagerung der Hydridionen an den aromatischen Kern treten bei beiden Umsetzungen die gleichen Farbänderungen ein. XI ist auf Grund der durch Säuren bewirkten Umwandlung in Trinitrocyclohexan in seiner Struktur gesichert<sup>10)</sup>. Möglicherweise entsteht bei der Umsetzung von VI zu VII als Zwischenprodukt eine Tribromverbindung IX; man erhält zunächst ein gelbes Öl, das sich erst bei etwa 80° zu VII zersetzt. Eine analog gebaute Substanz XII konnten wir nach Umsetzung von XI mit Bromwasser isolieren.



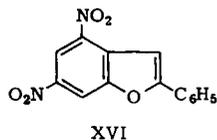
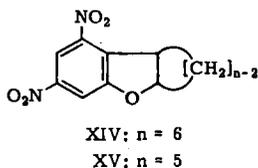
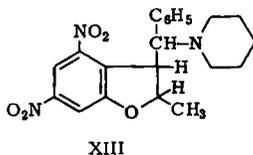
Die Konstitution von VII ergibt sich aus der Elementaranalyse, den Spektren und chemischen Reaktionen. Das UV-Spektrum von VII ist dem des 3,5-Dinitro-anisols sehr ähnlich (nähere Angaben im experimentellen Teil). Das IR-Spektrum zeigt eine starke NO<sub>2</sub>-Bande bei 1530/cm und enthält in Übereinstimmung mit der angenommenen Ätherbindung keine Carbonyl-Bande. Als *m*-Dinitrobenzol-Derivat reagiert VII mit Natriumborhydrid unter Blaufärbung<sup>10)</sup>. Die CH<sub>2</sub>-Gruppe des Dihydrofuranringes ist durch die Nitrogruppen so stark aktiviert, daß mit Piperidin und Benzaldehyd eine Aminoalkylierung zu XIII durchgeführt werden konnte.

Jod in Pyridin bewirkt Dehydrierung zum 4,6-Dinitro-2-methyl-cumaron (X). Schließlich wurde VII auch durch Umsetzung von Pikrylacetone (VIII) mit Natriumborhydrid und Brom erhalten.

Ganz entsprechend läßt sich I mit Cyclohexanon und Cyclopentanone in guten Ausbeuten zu den Cumarane-Derivaten XIV und XV umsetzen. Mit Acetophenone erhält man sofort das Cumarone-Derivat XVI.

Die geschilderten Umsetzungen liefern zugleich ein Argument für die Struktur der aus I, Ketonen und Alkalien erhaltenen Addukte. Sie zeigen, daß der Ketonrest, wie in IIc formuliert, mit einer  $\sigma$ -Bindung an den aromatischen Kern gebunden ist. Läge

dagegen z. B. ein Elektronen-Donator-Acceptor-Komplex vor, so wäre zu erwarten, daß die Umsetzung mit Natriumborhydrid zur Bildung des unsubstituierten Trinitro-cyclohexan-Salzes XI führen sollte.



Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 4,6-Dinitro-2,3-dihydro-benzofuran-Derivate VII und XIV–XV aus 1,3,5-Trinitro-benzol (I) und Ketonen:* In Anlehnung an die Vorschrift von A. HANTZSCH und N. PICTON<sup>7)</sup> werden 10 g I in 210 ccm Methanol mit einer Lösung von 6.0 g Kaliumhydroxyd in 25 ccm Wasser versetzt. Das auskristallisierende Anlagerungsprodukt von Kaliummethylat an I wird abgesaugt und, wie in den Einzelvorschriften angegeben, mit dem entsprechenden Keton umgesetzt. 5.0 g des so erhaltenen Keton-Adduktes gibt man in kleinen Anteilen innerhalb von 15–40 Min. unter Rühren zu einer mit Eis gekühlten Lösung von 2.5 g Natriumborhydrid in 50 ccm Wasser. Nach Beendigung der Reaktion ist das Reaktionsgemisch fast farblos. Durch Zugabe von 30 ccm Methanol wird überschüss. NaBH<sub>4</sub> zum Teil zerstört. Nach 15 Min. wird mit 200 ccm Wasser verdünnt und unter Rühren und Eiskühlung soviel methanol. Brom-Lösung hinzugefügt, bis kein Halogen mehr verbraucht wird. Ein geringer Bromüberschuß wird durch Ascorbinsäure reduziert und der entstandene Niederschlag mit Essigester aufgenommen. Man wäscht die organische Phase mehrfach mit Wasser, trocknet über CaCl<sub>2</sub> und verdampft das Lösungsmittel in einem Umlaufverdampfer bei 15 Torr. Anschließend wird noch i. Vak. erhitzt; bei etwa 80° beginnt lebhaftere Zersetzung (eingeleitet evtl. durch kurze Belüftung). Nach Beendigung der starken Gasentwicklung läßt man ca. 12 Stdn. bei 5° stehen. Dabei erfolgt meist teilweise Kristallisation. Die weitere Reinigung ist in den Einzelvorschriften angegeben.

*4,6-Dinitro-2-methyl-2,3-dihydro-benzofuran (VII):* a) Das aus 10 g I erhaltene Kaliummethylat-Addukt wird in 200 ccm Aceton gelöst. Aus der filtrierten Lösung fällt man das Keton-Addukt mit Äther und trocknet i. Vak. bei 20°. Die nach der weiteren Umsetzung mit NaBH<sub>4</sub> und Brom erhaltenen Kristalle werden an neutralem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> mit H<sub>2</sub>CCl<sub>2</sub> chromatographiert. Danach kristallisiert man zunächst unter Zusatz von Aktivkohle aus Ligroin, dann mehrfach aus wenig Äthanol. Schmp. 86°. Ausb. nach einmaliger Kristallisation 42% d. Th. (bez. auf das Keton-Addukt). λ<sub>max</sub> 350 mμ (log ε = 3.60), 253 (4.19), 210 (4.34) (in Methanol).

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (224.2) Ber. C 48.21 H 3.60 N 12.50 Gef. C 48.27 H 3.65 N 12.51

*3,5-Dinitro-anisol:* Schmp. 105°. λ<sub>max</sub> 338 mμ (log ε = 3.48), 246 (4.19), 208 (4.37) (in Methanol).

b) Zu einer Lösung von 2,4,6-Trinitro-phenylaceton in Tetrahydrofuran/Formamid gibt man unter Schütteln und Kühlen auf 15–20° nach und nach in kleinen Anteilen festes NaBH<sub>4</sub>. Am Ende der Reaktion soll die Lösung fast farblos sein. Die weitere Umsetzung mit Brom

und Aufarbeitung erfolgt, wie in der allgemeinen Vorschrift (s. oben) angegeben. Vor der Kristallisation wird bei 130°/1 Torr destilliert. Ausb. 22% d. Th., Schmp. und Misch-Schmp. mit dem aus I dargestellten Produkt 86°.

*7.9-Dinitro-1.2.3.4.4a.9b-hexahydro-dibenzofuran (XIV)*: Das aus 10 g I erhaltene Kalium-methylat-Addukt wird in 300 ccm Cyclohexanon gelöst. Danach filtriert man und engt i. Vak. auf etwa 200 ccm ein. Das Keton-Addukt ist dann mit Äther fällbar. Nach der weiteren Umsetzung mit  $NaBH_4$  und Brom chromatographiert man an neutralem  $Al_2O_3$  mit  $H_2CCl_2$  und kristallisiert aus Äthanol. Schmp. 120—121°. Ausb. nach einmaliger Kristallisation 62% d. Th. (bez. auf das Keton-Addukt).  $\lambda_{max}$  350 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 3.87$ ), 255 (4.26), 212 (4.38) (in Methanol).

$C_{12}H_{12}N_2O_5$  (264.2) Ber. C 54.54 H 4.58 N 10.60 Gef. C 54.48 H 4.63 N 10.54

*6.8-Dinitro-1.2.3.3a.8b-pentahydro-cyclopenta[b]benzofuran (XV)*: Die Darstellung erfolgt wie vorstehend. Schmp. 98°. Ausb. nach einmaliger Kristallisation 68% d. Th. (bez. auf das Keton-Addukt).

$C_{11}H_{10}N_2O_5$  (250.2) Ber. C 52.54 H 3.99 N 11.26 Gef. C 52.82 H 4.03 N 11.20

*4.6-Dinitro-2-phenyl-benzofuran (XVI)*: Die Darstellung erfolgt analog der von VII. Zur Reinigung jedoch wird das nach der thermischen Zersetzung erhaltene Öl bei 170°/1 Torr destilliert. Schmp. 180—181° (aus Isopropylalkohol). Ausb. nach einmaliger Kristallisation 28% d. Th. (bez. auf das Keton-Addukt).

$C_{14}H_8N_2O_5$  (284.2) Ber. C 58.74 H 2.82 N 9.79 Gef. C 59.00 H 2.82 N 9.70

*4.6-Dinitro-2-methyl-benzofuran (X)*: 0.60 g VII in 4 ccm Pyridin werden erst mit einer Lösung von 0.80 g Jod in 16 ccm Methanol, danach unter Eiskühlung mit 0.60 g Kaliumhydroxyd in 4 ccm Methanol versetzt. Man läßt 15 Min. in Eis, anschließend 15 Min. bei Raumtemperatur stehen, verdünnt mit 200 ccm Wasser und schüttelt mit  $H_2CCl_2$  aus. Die organische Phase wird mehrfach mit Wasser gewaschen und über  $CaCl_2$  getrocknet. Zur Reinigung chromatographiert man an neutralem  $Al_2O_3$  mit  $H_2CCl_2$  und kristallisiert die rasch wandernden Anteile mehrfach aus wenig Äthanol. Schmp. 140—141°. Ausb. 32% d. Th.

$C_9H_6N_2O_5$  (222.2) Ber. C 48.66 H 2.72 N 12.61 Gef. C 48.75 H 2.76 N 12.35

*4.6-Dinitro-2-methyl-3-[ $\alpha$ -piperidino-benzyl]-2.3-dihydro-benzofuran (XIII)*: 0.50 g VII, 0.50 g Benzaldehyd und 0.30 g Piperidin werden in 10 ccm absol. Benzol gelöst und 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach dampft man i. Vak. ein und kristallisiert aus Äthanol. Schmp. 176—177°. Ausb. 72% d. Th.

$C_{21}H_{23}N_3O_5$  (397.4) Ber. C 63.46 H 5.83 N 10.57 Gef. C 63.53 H 5.85 N 10.63

*1.3.5-Tribrom-1.3.5-trinitro-cyclohexan (XII)*: 2.0 g I in 20 ccm Tetrahydrofuran werden langsam in eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g  $NaBH_4$  in je 25 ccm Wasser und Methanol eingetropfelt. Sobald die zunächst entstehende Rotfärbung verschwunden ist, gießt man in 500 ccm Brom-Wasser ein, gibt 2 ccm konz. Salzsäure hinzu und schüttelt mit  $H_2CCl_2$  aus. Die organische Phase wird mit Ascorbinsäure-Lösung von überschüss. Brom befreit und über  $CaCl_2$  getrocknet. Man verdampft das Lösungsmittel i. Vak. und kristallisiert aus Isopropylalkohol. Schmp. 125—130°. Ausb. 42% d. Th.

$C_6H_6Br_3N_3O_6$  (455.9) Ber. C 15.80 H 1.33 Br 52.64 N 9.22  
Gef. C 15.72 H 1.38 Br 52.32 N 9.32