

Notizen

Zur Konstitution von *Meisenheimer*- und *Zimmermann*-Verbindungen

Karl-Artur Kovar*

Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen,
Auf der Morgenstelle 8, D-7400 Tübingen 1, und

Eberhard Breitmaier

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn

Eingegangen am 6. September 1977

Note to the Constitution of *Meisenheimer* and *Zimmermann* Compounds

The ^{13}C NMR spectra of *Meisenheimer* and *Zimmermann* salts with the polynitrophenylacetone backbone are assigned by means of shift increments and selective proton decoupling. The data illustrate that ^{13}C chemical shifts and coupling constants reflect the binding state of carbon in and adjacent to aromatic and quinoid systems.

Meisenheimer- und *Zimmermann*-Salze entstehen bei vielen gebräuchlichen Farbreaktionen zum Nachweis reaktiver Methyl- bzw. Methylenverbindungen mit Polynitroaromaten im alkalischen Medium. Sie waren für die mechanistische Klärung der Reaktion von Benzodiazepinen mit 2,4-Dinitrobenzol¹⁾, von Kreatinin und Hydantoin mit Pikrinsäure (*Jaffé*-Reaktion)²⁾, von Cardenoliden und β -Methyl- $\Delta^{2,\beta}$ -butenolid mit 2,4-Dinitrobenzol (*Raymond*-Reaktion), 3,5-Dinitrobenzoesäure (*Kedde*-Reaktion) und Pikrinsäure (*Baljet*-Reaktion)³⁾ sowie von Dihydro-morphinonen mit 2,4-Dinitrobenzol (*Canbäck*-Reaktion)⁴⁾ von entscheidender Bedeutung. Die Konstitution der *Meisenheimer*- und *Zimmermann*-Salze ergibt sich aus den ^{13}C -NMR-Spektren. Als Meßobjekte boten sich 2,4,6-Trinitro- und 2,4-Dinitrophenylacetone (**1** und **2**), deren *Zimmermann*-Farbsalze **3** und **4** sowie die 1-Acetyltri- (bzw. di-)nitro-cyclohexadienat-Addukte **5** und **6** (*Meisenheimer*-Verbindungen) an.

Die ^{13}C -Verschiebungen des 2,4,6-Trinitrophenylacetons **1** (Tab. 1) können aufgrund der Molekülsymmetrie mit Hilfe der Signalintensitäten zugeordnet werden (C-2,6:C-4 = 2:1). Dabei ergibt sich, daß das Kohlenstoffpaar C-2,6 in **1** (152.05 ppm) weniger abgeschirmt ist als der Kohlenstoff C-4 (147.5 ppm). Den ebenfalls quartären Kohlenstoff C-1 bei 132.0 ppm ordnet man

¹⁾ K.-A. Kovar und B. Biegert, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **309**, 522 (1976).

²⁾ A. Ellinger, R. Seidel und K.-A. Kovar, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **309**, 603 (1976).

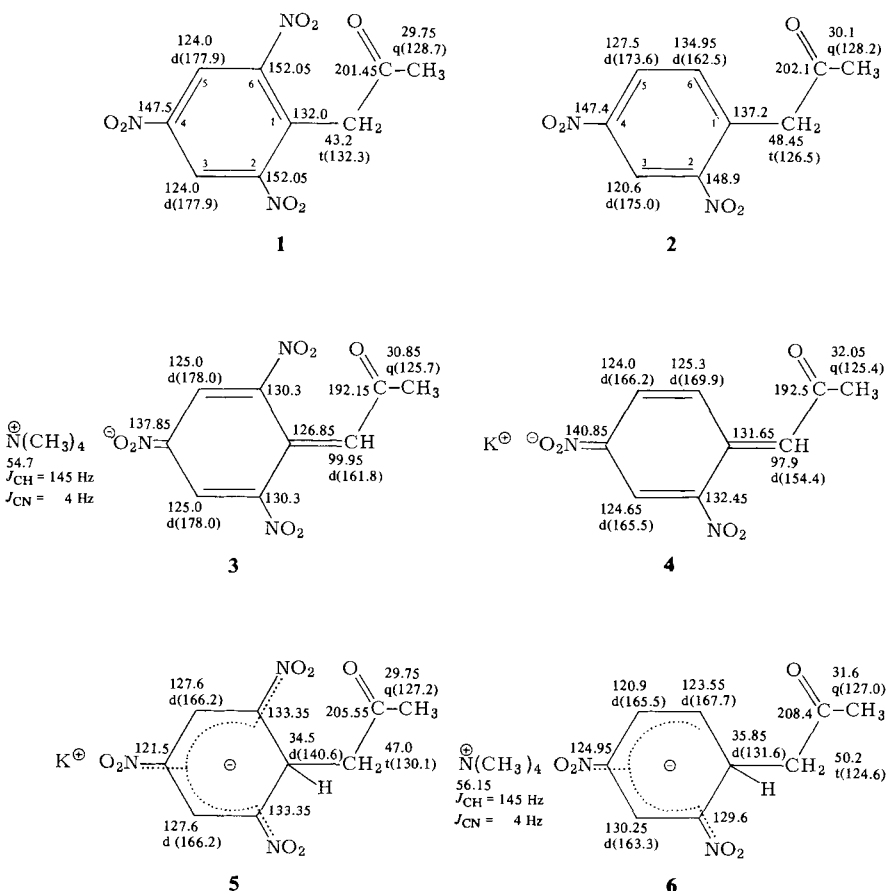
³⁾ K.-A. Kovar, G. Francas und R. Seidel, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **310**, 40 (1977).

⁴⁾ K.-A. Kovar und U. Schwiecker, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **307**, 384 (1974); K.-A. Kovar und F. Schielein, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **311**, 73 (1978).

aufgrund seiner Fernmultiplizität zu; Infolge der Kopplungen mit den benachbarten Methylen-Protonen ($^2J_{\text{CH}} = 5 \text{ Hz}$) und den *m*-Aryl-Protonen ($^3J_{\text{CH}} = 5 \text{ Hz}$) beobachtet man (wegen gleicher Kopplungskonstanten) eine Quintettaufspaltung. Die Zuordnung der Kohlenstoffe des Acetylrestes ist eindeutig (CH_2 : 43.2 ppm, Triplett mit 132.3 Hz; CO : 201.45 ppm, Fernsextett mit 6.2 Hz; CH_3 : 29.75 ppm, Quartett mit 128.7 Hz).

Die Kohlenstoff-Resonanzen des 2,4-Dinitrophenylacetons (**2**) lassen sich zuordnen, wenn man von den ^{13}C -Verschiebungen des 2,4,6-Trinitrophenylacetons (**1**) ausgeht und die Inkremente der Nitrogruppe auf die Benzolversechiebung⁵⁾ wie in Tab. 2 berücksichtigt. Die Zuordnung der Kohlenstoffe 3, 5 und 6 wurde zusätzlich durch selektive Protonenkopplung überprüft.

Tab. 1. ^{13}C -Chemische Verschiebungen (in ppm gegen int. TMS) und C-H-Direkt-Kopplungskonstanten (in Hz, eingeklammerte Zahlenwerte) des 2,4,6-Tri- und 2,4-Dinitrophenylacetons (**1** und **2**) und ihrer Zimmermann- bzw. Meisenheimer-Salze **3** und **4** bzw. **5** und **6**



⁵⁾ Vgl. z. B. E. Breitmaier und G. Bauer, Pharm. Unserer Zeit 5, 97 (1976).

Tab. 2. Abschätzung der ^{13}C -Verschiebungen des 2,4-Dinitrophenylacetons (2) aus den Daten des 2,4,6-Trinitrophenylacetons (1) (Tab. 1) und den Nitro-Inkrementen⁵⁾ ($Z_{11} = 19.6$, $Z_o = -5.3$, $Z_m = 0.8$, $Z_p = 6.0$ ppm; Bezifferung der C-Atome wie in Tab. 1)

Kohlenstoff	Inkrementrechnung	Meßwert ^{a)}
C-1	132.0 + 5.3 = 137.3 ppm	137.2 ppm
C-2	152.05 - 0.8 = 151.25 ppm	148.9 ppm
C-3	124.0 - 6.0 = 118.0 ppm	120.6 ^{b)} ppm
C-4	147.5 - 0.8 = 146.7 ppm	147.4 ppm
C-5	124.0 + 5.3 = 129.3 ppm	127.5 ^{b)} ppm
C-6	152.05 - 19.6 = 132.45 ppm	134.95 ^{b)} ppm

a) Zuordnung nach bester Übereinstimmung.

b) Zuordnung durch selektive Protonenentkopplung gesichert.

Die chinoiden Konstitution der *Zimmermann*-Salze 3 und 4 erkennt man an den Multiplizitäten (Dubletts), Verschiebungen (99.95 bzw. 97.9 ppm) und C-H-Kopplungskonstanten (162 Hz bzw. 155 Hz) der in Bezug auf den Phenylring α -ständigen Kohlenstoffe: Die Werte passen zu olefinischen Kohlenstoffatomen, was auch durch die Konjugationsverschiebung der Carbonyl-Resonanzen (192.15 bzw. 192.5 ppm) um etwa 9 ppm gegenüber den entsprechenden Kohlenstoffen der Aceton-Derivate 1 und 2 (201.45 bzw. 202.1 ppm) unterstrichen wird. Aus den ^{13}C -Verschiebungen der Ring-Kohlenstoffe des 2,4,6-Trinitrophenylacetone-*Zimmermann*-Salzes 3 ergibt sich eine Erhöhung der Elektronendichte in *o*-, *p*- und 1-Stellung, während die *m*-Stellung zum Acetonyl-Rest nahezu unbeeinflusst bleibt. Aufgrund dieses Befundes können auch die quartären C-Atome des *Zimmermann*-Salzes 4 zugeordnet werden, wogegen die Zuordnung der C-H-Kohlenstoffe sowohl durch die selektive als auch durch alternierend gepulste Protonen-Entkopplung erfolgt. C-3 (124.65 ppm) zeigt neben der direkten Kopplung mit 3-H (165.5 Hz) noch die *m*-Kopplung mit 5-H (9 Hz). Diese *m*-Kopplung ist auch für C-5 (124.0 ppm) zu beobachten, wegen Überlappung der Signale jedoch schwieriger auszumachen. Das Signal bei 125.3 ppm weist dagegen nur eine *o*-Kopplung von 4.4 Hz auf und gehört daher zu C-6.

In den ^{13}C -NMR-Spektren der *Meisenheimer*-Salze 5 und 6 fehlt im Bereich der Aromaten-Resonanzen je ein Signal. Dafür tritt im Aliphaten-Bereich je eine zusätzliche Resonanz auf, nämlich ein Dublett bei 34.5 ppm mit $J_{\text{CH}} = 140.6$ Hz in 5 bzw. bei 35.85 ppm mit $J_{\text{CH}} = 131.6$ Hz in 6. Daraus folgt die tetraedrische Bindungssymmetrie (sp^3) des Kohlenstoffes C-1, was als gewichtiger Konstitutionsbeweis der *Meisenheimer*-Salze zu werten ist. Die Zuordnung der restlichen Phenyl-Resonanzen im 2,4,6-Trinitrophenylacetone-*Meisenheimer*-Salz 5 gelingt wieder aufgrund der Signalintensitäten (C-2,6:C-4 = 2:1) und Multiplizitäten (C-3,5: Dublett, $J_{\text{CH}} = 166.2$ Hz, von Fern-doppeldubletts $^3J_{\text{CH}} = 4.4$ Hz mit 5(3)-H bzw. 1-H). Die Änderungen der Elektronendichte an den Kohlenstoffen C-2,6, C-3,5 und C-4 in *Meisenheimer*- und *Zimmermann*-Salzen sind qualitativ gleich. Es fällt jedoch auf, daß C-4 im *Meisenheimer*-Salz erheblich mehr abgeschirmt ist als im *Zimmermann*-Salz. Die in Tab. 1 getroffene Zuordnung der Kohlenstoffe des *Meisenheimer*-Salzes 6 ergibt sich durch Vergleich der ^{13}C -Verschiebungen entsprechender C-Atome in 1 und 5 sowie durch selektive Protonenentkopplung.

Die hier besprochenen Meßergebnisse illustrieren die Aussagekraft ^{13}C -chemischer Verschiebungen und Kopplungskonstanten zum Bindungszustand des Kohlenstoffes in und an aromatischen und chinoiden Systemen.

Experimenteller Teil

Alle ^{13}C - sowie die für Selektiventkopplungsexperimente erforderlichen ^1H -NMR-Spektren wurden mit einem Bruker-WP-80-FT-NMR-Spektrometer bei etwa 30°C gemessen (20 MHz für ^{13}C , 80 MHz für ^1H). Als Lösungsmittel wurden Hexadeuterioacetone (**1**, **2**) sowie Hexadeuterio-dimethylsulfoxid (**3**, **4**, **5**, **6**) verwendet.

2,4,6-Trinitrophenylacetone (**1**) und *2,4-Dinitrophenylacetone* (**2**) wurden nach *Borsche*⁶⁾ dargestellt, das *Tetramethylammoniumsalz* **3** aus **1** analog **6**. Die *Kaliumsalze* **4** und **5** wurden nach *Zitat*³⁾ und ⁷⁾ erhalten.

Tetramethylammoniumsalz des 1-Acetyl-2,4-dinitrocyclohexadienat-Addukts (**6**): Zu einer Lösung von 1.68 g (0.01 mol) *m*-Dinitrobenzol in 29 g (0.5 mol) absol. Aceton und 100 g absol. Ether läßt man unter schnellem Rühren 15 ml (0.015 mol) einer 0.1 N Tetramethylammoniumhydroxidlösung in Isopropylalkohol/Methanol tropfen. Der Ansatz färbt sich tiefblau. Nach vierstündigem Stehenlassen unter Luft- und Lichtausschluß bilden sich grüne, metallisch glänzende Kristalle, die nach Dekantieren der überstehenden Flüssigkeit mehrmals mit absol. Ether gewaschen werden. Ausb. 0.42 g (93.5%).

^1H -NMR (80 MHz in $[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 2.07\text{s}(\text{CH}_3)$; 2.40 dd ($J = 16/9\text{ Hz}$, 1H aus $-\text{CH}_2-\text{CO}-$); 2.93 dd ($J = 16/4\text{ Hz}$, 1H aus $-\text{CH}_2-\text{CO}-$); 4.28 m ($J = 9/5/4/1/0.5\text{ Hz}$, 1-H); 5.37 dd ($J = 10/5\text{ Hz}$, 6-H); 6.65 ddd ($J = 10/2/1\text{ Hz}$, 5-H); 8.45 dd ($J = 2/0.5\text{ Hz}$, 3-H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$ (299.3) Ber. C 52.16 H 7.07 N 14.04 Gef. C 52.25 H 7.03 N 13.92

⁶⁾ *M. Borsche*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **42**, 601 (1909).

⁷⁾ *M. Kimmura*, *M. Kawata*, *M. Nakadate*, *N. Obi* und *M. Kawazoe*, Chem. Pharm. Bull. **16**, 634 (1968).