

Regioselektiver Brom/Lithium-Austausch bei 2,5-Dibrom-1-nitrobenzol. – Eine einfache Synthese von 4-Brom-2-nitrobenzaldehyd und 6,6'-Dibromindigo

Gundula Voß und Hans Gerlach*

Laboratorium für Organische Chemie der Universität Bayreuth,
Postfach 101251, D-8580 Bayreuth

Eingegangen am 17. Januar 1989

Key Words: Dibromonitrobenzenes / Bromine-lithium exchange / Formylation, regioselective / Indigo, 6,6'-dibromo- / Tyrian purple

Die Reaktion von Phenyllithium mit 2,5-Dibrom-1-nitrobenzol (**1**) in Tetrahydrofuran bei -105°C ergibt mit ausgezeichneter Regioselektivität die Lithium-Verbindung **2**, die durch Umsetzung mit Dimethylformamid mit 92proz. Ausbeute den 4-Brom-2-nitrobenzaldehyd (**3**) liefert. Der isomere Aldehyd **4** wird nicht gebildet. In analoger Weise läßt sich auch der 5-Brom-2-nitrobenzaldehyd (**6**) aus 2,4-Dibrom-1-nitrobenzol (**5**) erhalten. Aus dem Aldehyd **3** und Nitromethan kann auf einfache Weise der Antike Purpur (**7**) synthetisiert werden.

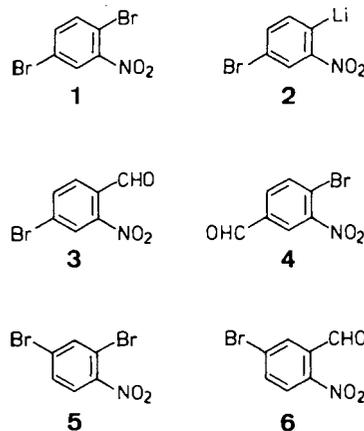
In seinen eingehenden Untersuchungen¹⁻³⁾ zum Nachweis lithierter Nitroaromaten konnte Köbrich zeigen, daß der Halogen/Lithium-Austausch durch eine Nitrogruppe in *ortho*-Stellung stark erleichtert wird. Die Umsetzung von 2-Brom-1-nitrobenzol mit Phenyllithium in THF bei -105°C ergab glatt 2-Lithio-1-nitrobenzol¹⁾, das durch Reaktion mit CO_2 abgefangen werden konnte. Die gebildete 2-Nitrobenzoesäure ließ sich mit 90proz. Ausbeute isolieren. Dies zeigt, daß so synthetisch nutzbare Intermediate erhalten werden können.

Wir fanden, daß bei der Reaktion von Phenyllithium mit 2,5-Dibrom-1-nitrobenzol (**1**) in THF bei -105°C das Brom in 2-Position innerhalb von 25 Minuten selektiv ausgetauscht wird. Die gebildete Lithioverbindung **2** ließ sich durch Reaktion mit Dimethylformamid bei -105 bis -78°C formylieren. Nach Aufarbeitung und Chromatographie wurde der 4-Brom-2-nitrobenzaldehyd (**3**) mit 92proz. Ausbeute isoliert. Wird sowohl der Br/Li-Austausch als auch die Formylierung bei -78°C vorgenommen, so sinkt die Ausbeute an **3** auf 64% (vgl. Exp. Teil). Der zu **3** isomere 4-Brom-3-nitrobenzaldehyd (**4**) ließ sich selbst durch GC nicht in den Reaktionsprodukten nachweisen. Wird der Austausch in **1** bei -105°C unter sonst gleichen Bedingungen mit *n*BuLi anstelle von Phenyllithium durchgeführt, lassen sich nach der Formylierung 64% des Aldehyds **3**, aber kein **4** isolieren. Schon Parham et al.⁴⁾ haben bei der Reaktion von **1** mit *n*BuLi bei -105°C in THF und anschließender Hydrolyse neben viel Kondensationsprodukt 30% 3-Brom-1-nitrobenzol, aber kein 2-Brom-1-nitrobenzol erhalten. Der regioselective Austausch des *ortho*-Bromsubstituenten mit Phenyllithium bei -105°C gelingt auch beim zu **1** isomeren 2,4-Dibrom-1-nitrobenzol (**5**). Nach der Zugabe von Dimethylformamid ließ sich der 5-Brom-2-nitrobenzaldehyd

Regioselective Bromine/Lithium Exchange in 2,5-Dibromo-1-nitrobenzene. – A Simple Synthesis of 4-Bromo-2-nitrobenzaldehyde and 6,6'-Dibromoindigo

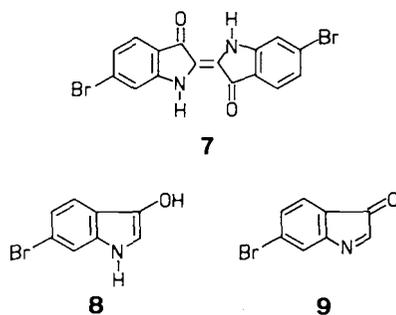
The reaction of phenyllithium with 2,5-dibromo-1-nitrobenzene (**1**) in tetrahydrofuran at -105°C leads to the lithium derivative **2** with high regioselectivity. By reaction with dimethylformamide **2** is converted into 4-bromo-2-nitrobenzaldehyde (**3**) in 92% yield. The isomeric aldehyde **4** is not formed. With the same reaction sequence 2,4-dibromo-1-nitrobenzene (**5**) can be transformed into 5-bromo-2-nitrobenzaldehyde (**6**). From aldehyde **3** and nitromethane Tyrian purple (**7**) is easily accessible.

(**6**) in 88% Ausbeute isolieren. Diese Experimente zeigen klar, daß nur die Bromsubstituenten in *ortho*-Stellung zur Nitrogruppe leicht ausgetauscht werden, nicht aber diejenigen in *meta*- oder *para*-Stellung. Dies weist daraufhin, daß die Steigerung der Austauschgeschwindigkeit primär auf einem Chelateffekt und nur sekundär auf einem induktiven oder gar konjugativen Effekt beruht. Die Nitrogruppe wirkt bei der Austauschreaktion anscheinend als Ligand und dirigiert das Li-Reagenz zum *ortho*-ständigen Bromsubstituenten. Die neu gebildete Li-Verbindung, z. B. **2**, wird dann noch zusätzlich durch Chelatisierung mit der Nitrogruppe stabilisiert. Schon Köbrich konnte in einer früheren Arbeit⁵⁾ zeigen, daß beim 4-Brom-1-nitrobenzol bei der Reaktion mit Phenyllithium kein Br/Li-Austausch erfolgt. Hier wird die Nitrogruppe, wie auch beim unsubstituierten Nitrobenzol durch Phenyllithium reduziert und das Reagenz zum Lithiumphenoxid oxidiert (vgl. Lit.⁵⁾).



Die Ausgangsverbindung **1** für diese einfache Synthese des Aldehyds **3** läßt sich durch Nitrieren^{6,7)} von 1,4-Dibrombenzol ohne Nebenprodukte leicht herstellen. Aus dem Aldehyd **3** ist der 6,6'-Dibromindigo (**7**) auf einfache Weise zugänglich.

Tyrischer oder Antiker Purpur wurde schon im Altertum aus Drüsen der Meeresschnecken *Murex brandaris* und *M. trunculus* gewonnen und als kostbarer Küpenfarbstoff benutzt⁸⁾. Die chemische Untersuchung durch Friedländer⁹⁾ zeigte, daß es sich bei dem Farbstoff um 6,6'-Dibromindigo (**7**) handelte. Erst in neuerer Zeit ist es drei Arbeitsgruppen^{10–12)} gelungen, die Vorläufer des Antiken Purpurs in den hypobranchialen Drüsen verschiedener Arten von Meeresschnecken zu charakterisieren. Es hat nicht an Versuchen gefehlt, eine einfache Synthese für den Antiken Purpur zu finden. Alle in der Literatur beschriebenen Synthesen von **7** verlaufen entweder über 6-Bromindoxyl¹³⁾ (**8**) oder über das Indolon **9**^{12,14–17)}, das spontan zu **7** dimerisieren soll. Das Indolon **9** wird dabei aus **3** und Aceton in alkalischer Lösung gebildet. Der für diese Synthese benötigte Aldehyd **3** wurde über viele Stufen aus 2,4-Dinitrotoluol^{14,15)}, bzw. aus *p*-Toluidin über 4-Brom-2-nitrotoluol^{16,17)} hergestellt. Bisher war der Antike Purpur nur über diese vielstufigen Verfahren, welche die klassischen Methoden zur Herstellung substituierter Aromaten ausschöpfen, zugänglich.



In einem Verfahren, das der klassischen Methode zur Herstellung von Indigo nach v. Baeyer^{18,19)} entspricht, wird der Aldehyd **3** in alkalischer Lösung mit Aceton kondensiert. Das Aldolprodukt disproportioniert intramolekular und bildet schließlich Acetat und die Zwischenstufe **9**, die zu **7** dimerisiert. Die Ausbeute an **7** beträgt nach Lit.¹²⁾ 42%. Höhere Ausbeuten an reinem Purpur erzielt man beim Arbeiten nach der Methode von Harley-Mason^{20,21)}. Hier wird der Aldehyd **3** zuerst in Natriummethoxid/Methanol mit Nitromethan umgesetzt und das gebildete Natriumnitrat anschließend mit Natriumdithionit reduziert. Über mehrere Zwischenstufen bildet sich vermutlich zuerst **9** und dann **7** mit 66proz. Ausbeute als dunkelviolette feine Kristalle (vgl. Exp. Teil). Durch Reduktion mit Natriumdithionit entsteht analog wie beim Indigo (vgl. Lit.¹⁹⁾) das in Wasser lösliche Enolat der Leukoverbindung des Purpurs. Ein in diese Küpe getauchter Baumwollstreifen entwickelt an der Luft die prachtvolle rotviolette Farbe des Antiken Purpurs.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit. Den Herren *Dag Kappes*, *Wolf-Rüdiger Scheible* und *Dirk Scholz* aus dem Praktikum für Organische Chemie danken wir für experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Ether und THF wurden vor Gebrauch über ICN Aluminiumoxid B (Aktivität I) filtriert. — Chromatographie: Kieselgel 60 (Merck). — DC: Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck). — GC: Carlo-Erba-Fractovap 4160, Flammenionisationsdetektor, 25-m-*Glaskapillare* mit OV-1-CB-0.5, H₂ als Trägergas, Ofentemperatur 80–260°C, Aufheizgeschwindigkeit 4°C/min. — Schmelzpunkte: Apparat 510 (Büchi). — IR: Perkin-Elmer-297-Spektrometer. — ¹H- und ¹³C-NMR: Spektrometer AC-300-FT (Bruker). — MS: Spektrometer MAT 312 (Varian-MAT).

2,5-Dibrom-1-nitrobenzol (1): Hergestellt nach Lit.^{6,7)} durch Nitrieren von 1,4-Dibrombenzol; umkristallisiert aus der vierfachen Menge Methanol, Schmp. 82.4–85.3°C (Lit.⁶⁾: 82–84°C). Für die Synthese von **3** wurde **1** durch Lösen in Benzol und Eindampfen der Lösung i. Vak. getrocknet.

2,4-Dibrom-1-nitrobenzol (5): Hergestellt nach Lit.⁶⁾ durch Nitrieren von 1,3-Dibrombenzol; umkristallisiert aus der zweifachen Menge Cyclohexan/Ethylacetat (9:1), Schmp. 59.6–61.0°C (Lit.⁶⁾: 61°C).

4-Brom-2-nitrobenzaldehyd (3). Eine Lösung von 1.492 g (5.31 mmol) **1** in 100 ml THF unter N₂ wurde auf –105°C abgekühlt (Zweihalskolben, Blasenähler mit Paraffinöl und N₂-Zuleitung, Kühlbad mit Ether und flüssigem N₂). Dann wurden innerhalb von 1–2 min aus einer Spritze 2.9 ml (5.8 mmol) 2 M Phenyllithium in Benzol/Ether (70:30) [Fluka] zugetropft, und es wurde 25 min bei –105°C gerührt. Anschließend wurden auf einmal 1.5 ml (20 mmol) Dimethylformamid zugegeben, und das Kühlbad wurde gegen ein solches mit Isopropylalkohol/Trockeneis ausgetauscht. Nach 30 min. Rühren bei –78°C wurden 10 ml 1 N H₂SO₄ zugegeben, das Kühlbad wurde entfernt und das Gemisch im Wasserbad auf ca. 0°C erwärmt. Nach Zugabe von 100 ml Toluol wurde i. Vak. auf ca. 1/4 Volumen eingengt. 200 ml Ether wurden zugegeben, und die Lösung wurde dreimal mit 30 ml Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (Na₂SO₄), i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Cyclohexan/Ethylacetat (9:1) an 200 g Kieselgel chromatographiert. Der Rückstand muß gelöst in ca. 20 ml CH₂Cl₂ aufgetragen werden. Fraktionen von 40 ml wurden getrennt aufgefangen. Die Fraktionen 6–20 enthielten 1.130 g (92%) **3**, R_f = 0.35 [Cyclohexan/Ethylacetat (9:1)], Schmp. 92–96°C; umkristallisiert aus 10 ml Cyclohexan/Ethylacetat (9:1), Schmp. 95.5–97.0°C; sublimiert i. Hochvak. Schmp. 95.2–97.1°C, gelbe Kristalle (Lit.¹⁵⁾: 97–98°C). Die polaren Fraktionen 21–30 enthielten nach DC und GC neben anderen Verbindungen nur **3** aber kein (<1%) **4**. Eine Vergleichsprobe von **4**, R_f = 0.25 [Cyclohexan/Ethylacetat (9:1)], wurde auf unabhängige Weise synthetisiert (vgl. unten).

Ein Versuch mit 2.880 g (10.25 mmol) **1**, 5.8 ml (11.6 mmol) 2 M Phenyllithium und 3.0 ml Dimethylformamid in 200 ml THF, unter den gleichen Bedingungen wie voranstehend, ergab einen Eindampfrückstand von 2.4 g, der direkt aus 19 ml Cyclohexan/Ethylacetat (9:1) umkristallisiert wurde; Ausb. 2.140 g (91%) **3** als gelbbraune Kristalle mit Schmp. 95.3–96.9°C; sublimiert i. Hochvak. 2.063 g (88%) **3** als hellgelbe Kristalle mit Schmp. 95.5–97.0°C.

Ein Versuch mit 1.406 g (5.01 mmol) **1**, unter den gleichen Bedingungen wie oben, aber mit 3.6 ml (5.6 mmol) 1.55 M *n*BuLi anstelle von Phenyllithium, ergab nach der Chromatographie 0.733 g (64%) **3** mit Schmp. 90–94°C, das nach GC kein (<1%) **4** enthielt.

Ein Versuch mit 1.446 g (5.15 mmol) **1** und 2.9 ml (5.8 mmol) 2 M Phenyllithium, bei dem der Br/Li-Austausch 10 min bei –78°C durchgeführt wurde, sonst aber unter gleichen Bedingungen wie oben, ergab nach der Chromatographie 0.756 g (64%) **3**. — IR (CCl₄): ν = 1705 cm⁻¹ (C=O). — UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 260

nm (3.978), 236 (4.276). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.82$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.91 (d, d, $J = 8.3$; $J = 1.8$; $J = 0.6$ Hz, 1H, 5-H), 8.33 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 3-H), 10.38 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H, H—C=O). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 127.6$ (d), 128.2 (s), 129.7 (s), 130.9 (d), 137.2 (d), 149.0 (s), 187.0 (d). — MS (70 eV): m/z (%) = 231, 229 (0) [M^+], 201 (90), 199 (90), 173 (50), 171 (50), 145 (40), 143 (40), 75 (100).

5-Brom-2-nitrobenzaldehyd (6): Analog hergestellt wie **3** aus 1.440 g (5.13 mmol) **5**, 2.9 ml (5.8 mmol) 2 M Phenyllithium in Benzol/Ether (70:30) [Fluka] und 1.5 ml (20 mmol) Dimethylformamid; Ausb. 1.045 g (88%) **6**, $R_f = 0.40$ [Cyclohexan/Ethylacetat (9:1)], nach Sublimation Schmp. 68.8–70.8°C, zitronengelbe Kristalle; umkristallisiert aus 7 ml Cyclohexan/Ethylacetat (9:1), Schmp. 69.1–70.8°C (Lit.²²): 77–78°C). — IR (CCl_4): $\nu = 1700$ cm^{-1} (C=O). — UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) = 276 nm (3.519), 230 (4.107), 218 (4.131). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.88$, (d, d, $J = 8.6$; $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 10.4 (s, 1H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 126.1$ (d), 129.5 (s), 132.55 (s), 132.6 (d), 136.5 (d), 148.0 (s), 186.7 (d). — MS (70 eV): m/z (%) = 231 (5) [M^+], 229 (5) [M^+], 201 (75), 199 (75), 173 (80), 171 (70), 145 (25), 143 (25), 75 (100).

4-Brom-3-nitrobenzaldehyd (4): Hergestellt nach Lit.²³ durch Nitrieren von 4-Brombenzaldehyd (Fluka): schwachgelbe Kristalle mit Schmp. 102–105°C (Lit.²³): 106°C). — IR (CCl_4): $\nu = 1710$ cm^{-1} (C=O). — UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) = 295 nm (3.134), 245 (4.245). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.93$ (d, d, $J = 8.2$; $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 10.04 (s, 1H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 121.2$ (d), 126.1 (s), 132.6 (s), 136.1 (d), 136.3 (d), 148.0 (s), 188.6 (d). — MS (70 eV): m/z (%) = 231 (96) [M^+], 230 (60), 229 (100) [M^+], 228 (55), 75 (84).

6-Brom-2-(6-brom-1,3-dihydro-3-oxo-2H-indol-2-yliden)-1,2-dihydro-3H-indol-3-on [6,6'-Dibromindigo] (7): Zu einer auf 0°C abgekühlten Lösung von 460 mg (2.00 mmol) **3** und 0.14 ml (160 mg, 2.6 mmol) Nitromethan in 2.0 ml Methanol wurden unter Rühren innerhalb von 3 min 1.30 ml (2.64 mmol) 2.03 M NaOCH_3 in Methanol getropft. Gegen Ende der Zugabe beginnt das gelbe Nitronat auszukristallisieren. Nach 20 min bei 0°C und weiteren 50 min bei Raumtemp. wurde das Gemisch i. Vak. bei 20°C eingedampft. Der Rückstand wurde in 8 ml 0.5 M KOH gelöst, die Lösung auf 0°C gekühlt und innerhalb von 5 min unter Rühren 1.12 g (5.6 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (90proz., Merck) portionsweise zugegeben, so daß die Temp. der Mischung 15°C nicht überstieg. Die Lösung färbte sich dunkel und es schied sich ein tiefvioletter Feststoff ab. Nach 10min.

Rühren wurde das Gemisch mit 15 ml Wasser in zwei Zentrifugengläser übergeführt und zentrifugiert. Das Einleiten von Luft in die dekantierte Lösung ergab entgegen den Angaben in Lit.^{20,21} kein weiteres Produkt. Der Niederschlag wurde zweimal mit 20 ml Wasser, dreimal mit 25 ml Ethanol und zweimal mit 20 ml Ether gewaschen und die Suspension jedesmal zentrifugiert; Ausb. nach dem Trocknen i. Hochvak. 278 mg (66%) **7**. — IR (KBr): $\nu = 3380$ cm^{-1} (m), 1635 (vs), 1605 (vs), 1580 (s), 1440 (s), 1385 (m), 1310 (s), 1280 (m), 1245 (w), 1200 (m), 1160 (s), 1105 (w), 1080 (m), 1040 (m), 900 (m). — MS (70 eV): m/z (%) = 418 (50) [M^+], 420 (100) [M^+], 422 (50) [M^+].

CAS-Registry-Nummern

1: 3460-18-2 / **3:** 5551-12-2 / **5:** 51686-78-3 / **6:** 20357-20-4 / **7:** 19201-53-7

- ¹) G. Köbrich, P. Buck, *Chem. Ber.* **103** (1970) 1412.
- ²) P. Buck, G. Köbrich, *Chem. Ber.* **103** (1970) 1420.
- ³) P. Buck, R. Gleiter, G. Köbrich, *Chem. Ber.* **103** (1970) 1431.
- ⁴) W. E. Parham, R. M. Piccirilli, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 257.
- ⁵) G. Köbrich, P. Buck, *Angew. Chem.* **78** (1966) 1062; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **5** (1966) 1044.
- ⁶) R. B. Moodie, K. Schofield, J. B. Weston, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 1089.
- ⁷) E. Klumpp, *Magy. Kem. Foly.* **89** (1983) 333.
- ⁸) J. T. Baker, *Endeavour* **33** (1974) 11.
- ⁹) P. Friedländer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **42** (1909) 765.
- ¹⁰) J. T. Baker, M. D. Sutherland, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 43.
- ¹¹) H. Fouquet, H. J. Bielig, *Angew. Chem.* **83** (1971) 856; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **10** (1971) 816.
- ¹²) C. Christophersen, F. Wätjen, O. Buchart, U. Anthoni, *Tetrahedron* **34** (1978) 2779.
- ¹³) P. Friedländer, B. Bruckner, G. Deutsch, *Liebigs Ann. Chem.* **388** (1912) 23.
- ¹⁴) F. Sachs, R. Kempf, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **36** (1903) 3299.
- ¹⁵) F. Sachs, E. Sichel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **37** (1904) 1861.
- ¹⁶) W. Rottig, *J. Prakt. Chem.* **142** (1935) 35.
- ¹⁷) J. M. Pinkey, J. A. Chalmers, *Educ. Chem.* **16** (1979) 144.
- ¹⁸) A. v. Baeyer, V. B. Drewsen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **15** (1882) 2856.
- ¹⁹) Th. Wieiand, W. Sucrow, *Gattermann-Wieland — Die Praxis des Organischen Chemikers*, 43. Aufl., S. 652, Walter de Gruyter, Berlin—New York 1982.
- ²⁰) J. Harley-Mason, *J. Chem. Soc.* **1950**, 2907.
- ²¹) L.-F. Tietze, Th. Eicher, *Reaktionen und Synthesen*, 1. Aufl., S. 348, Thieme, Stuttgart 1981.
- ²²) R. Danieli, G. Maccagnani, F. Taddei, *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna* **26** (1968) 45 [*Chem. Abstr.* **69** (1968) 106403 y].
- ²³) H. H. Hodgson, H. G. Beard, *J. Chem. Soc.* **1927**, 20.

[13/89]