

37. Nukleophile Alkylierung aromatischer Nitroverbindungen

von Frank Kienzle

Pharmazeutische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., 4002 Basel

(24.XI.77)

Nucleophilic alkylation of aromatic nitro compounds

Summary

Aromatic nitro compounds may be alkylated in *o*- or *p*-position by treatment with alkyl lithium or alkyl *Grignard* reagents.

Der aktivierende Einfluss der Nitrogruppe auf den nukleophilen Austausch von Substituenten einer aromatischen Verbindung ist seit langem bekannt [1]. Einige wenige Beispiele eines Wasserstoffaustausches durch Alkoxygruppen, oder durch von Ketonen abgeleiteten Carbanionen, sind ebenfalls beschrieben [1]. Im letzteren Fall, der besonders leicht an Di- und Tri-nitroaromaten verläuft, ist die Anwesenheit eines Oxydationsmittels zur Entfernung des Wasserstoffes vom ziemlich stabilen Addukt notwendig.


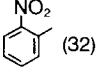
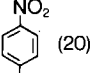
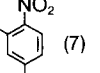

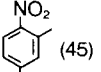
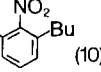
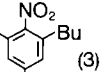
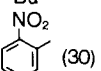
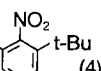

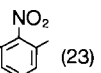

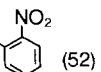

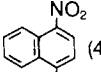
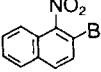

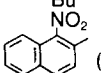
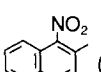
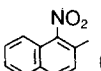
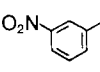
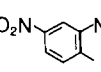

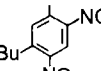
Wir haben nun gefunden, dass sich aromatische Nitroverbindungen in *o*- und *p*-Stellung durch Reaktion mit einer Alkyl-Lithium-Verbindung, gefolgt von einer Behandlung mit einem Oxydationsmittel, leicht alkylieren lassen. Ähnlich reagieren Alkyl-*Grignard*-Verbindungen, wenn auch mit etwas niedriger Ausbeute. Die Ergebnisse sind in der *Tabelle* zusammengefasst.

Mechanismus. Obwohl wir keine genauen kinetischen Untersuchungen durchgeführt haben, schlagen wir aufgrund unserer Beobachtungen den in *Schema 1* wiedergegebenen Mechanismus für den Ablauf dieser Reaktion vor.

In einem ersten, reversiblen Schritt wird die Alkylgruppe in *o*- oder *p*-Stellung zur Nitrogruppe addiert (1,4- bzw. 1,6-Addition). Eine intensive Farbvertiefung (z. B. von Gelb nach Rot-Blau) direkt bei der Zugabe des Lithiumalkyls, der manchmal nach einiger Zeit eine Farbaufhellung (Rot-Blau nach Rot-Gelb) folgt, deutet auf eine Komplexbildung vor der eigentlichen Addition hin. Die Reversibilität des ersten Reaktionsteils wird unterstützt durch die Tatsache, dass für *o*-Nitrotoluol nach 1 Std. das Verhältnis von *o*- zur *p*-Substitution 1:4, nach 5 Std. 3:4 ist. Auch bei Einsatz von mehr als 1 Mol-Äquiv. RLi gewinnen wir immer nicht alkyliertes Ausgangsmaterial zurück.

Das intermediäre Addukt kann dann direkt durch eine Hydridübertragung auf das Oxydationsmittel (z. B. Br₂ oder DDQ) zum Endprodukt oxydiert werden. Wird als Oxydationsmittel Brom verwendet, so ist die Bildung eines bromierten Zwischenproduktes mit nachfolgender Aromatisierung durch Abspaltung von

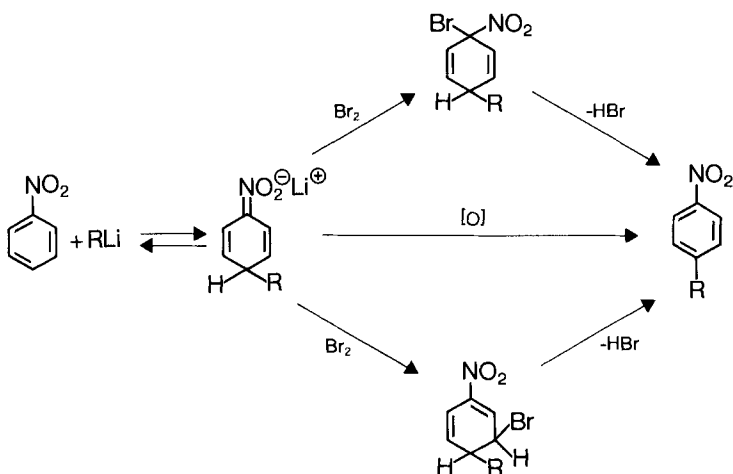
Tabelle 1. Zusammenstellung der mit *RLi* bzw. *RMgBr* umgesetzten Nitroverbindungen und der erhaltenen Produkte (in Klammern die Ausbeuten)

| Nitroverbindung | Reagens ^{a)} | Produkte (Ausbeute %) ^{b)} |
|---|-----------------------|--|
|  | MeLi/A |  (32)  (20)  (7) |
|  | BuLi/A |  (45)  (10)  (3) |
| | t-BuLi/A |  (30)  (4) |
|  | BuLi/B |  (23) |
|  | MeLi/A |  (52) |
|  | BuLi/A |  (48)  (25) |
|  | MeLi/A |  (66) |
| | BuLi/A |  (70) |
| | BuLi/B | dto (75) |
| | BuMgBr/A | dto (60) |
| | OctylMgBr/A |  (15) |
|  | MeLi/B |  (5) |
|  | BuLi/B |  (12) |

a) A = nach 1 Std. 1 Mol-Äquiv. Br₂ gefolgt von Et₃N-Zusatz.
B = nach 1 Std. 1 Mol-Äquiv. DDQ.

b) Zurückgewonnenes Ausgangsmaterial nicht berücksichtigt.

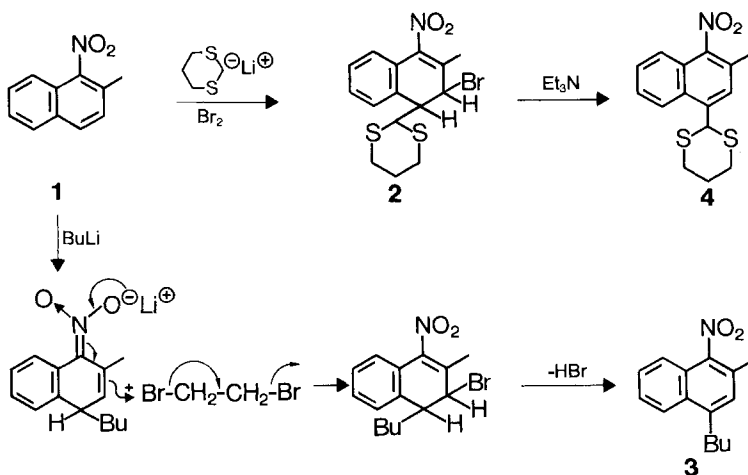
Schema 1



HBr ebenfalls denkbar (s. *Schema 1*). Für einen zumindest teilweisen Ablauf der Reaktion auf diesem Weg sprechen die Isolierung von **2** in 50% Ausbeute aus der Reaktion von **1** mit Lithium-dithian und Brom, und die Umwandlung von **1** zu **3** durch Butyllithium und 1,2-Dibromäthan (*Schema 2*).

Die Bildung von Verbindungen des Typs **2** könnte als präparativer Weg zur Einführung eines Halogensubstituenten ausgenutzt werden, doch scheint dies vorläufig nicht möglich, da wir trotz sofortigem Zusatz von DDQ nach erfolgter Behandlung der meisten lithiumalkylierten Verbindungen mit Brom bei -70° nur wenige Prozent einer im Kern bromierten Substanz nachweisen konnten.

Schema 2



Für die Oxydation des intermediären Adduktes hat sich DDQ oder Brom am besten bewährt. Andere Oxydationsmittel, wie z. B. Luftsauerstoff, führen ebenfalls, wenn auch mit niedriger Ausbeute, zum gewünschten Produkt (*Tabelle 2*).

Tabelle 2. Ausbeuten der Reaktion von 2-Methyl-1-nitronaphthalin mit Butyllithium unter verschiedenen Bedingungen

| Oxydationsmittel und Reaktionsbedingungen | Ausbeute an 3 % | Oxydationsmittel und Reaktionsbedingungen | Ausbeute an 3 % |
|--|---------------------------|---|---------------------------|
| DDQ, Äther | 75 | Na ₂ [Fe(CN) ₆], Äther | 40 |
| Br ₂ , Äther, Et ₃ N | 70 | BrCH ₂ CH ₂ Br, Hexan | 26 |
| O ₂ , Hexan (2 Tage) | 30 | keines, Äther | 5 |

Experimenteller Teil

Allgemeine Vorschrift. Zu einer Lösung von 0,01 mol Nitroverbindung in 50–100 ml Lösungsmittel (Äther, THF, Hexan) wurden unter Rühren bei –30° 0,01 mol einer Alkyl-Lithiumlösung (in Hexan oder Äther), beziehungsweise Alkyl-Grignard-Lösung, im Laufe von 5 Min. getropft. Nach 1 Std. bei –30° wurden 0,01 mol eines Oxydationsmittels (Brom oder DDQ) gegeben und 1 Std. bei RT. gerührt. Bei Verwendung von Brom wurden nach 1 Std. noch 0,05 mol Triäthylamin zugegeben und 1 Std. weitergerührt. Dann wurde das Gemisch auf Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknete Ätherphase wurde eingedampft und der Rückstand nach Lösen in Essigester/Hexan 1:2 durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und die Zusammensetzung des Produktes mittels kombinierter GC./MS.-Analyse und NMR.-Spektroskopie auf seine Zusammensetzung untersucht. In vielen Fällen wurden die Produkte durch Kristallisation oder Säulenchromatographie gereinigt. Nach dieser Vorschrift wurden folgende Substanzen hergestellt, die alle die richtigen spektralen Daten und Elementaranalysen aufwiesen: 4-Butyl-2-methyl-1-nitronaphthalin, Smp. 76–77°; 2-Methyl-4-octyl-1-nitronaphthalin, Smp. 26–27°; 2-Brom-2-(m-dithian-2-yl)-3-methyl-4-nitro-1,2-dihydronaphthalin (**2**), Smp. 118–119°; 1-(m-Dithian-2-yl)-3-methyl-4-nitro-naphthalin (**4**); Smp. 174–175°.

Aus **2** kann HBr durch 12stdg. Kochen unter Rückfluss in Triäthylamin abgespalten werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *Th. J. De Boer & I. P. Dirks*, Kapitel 8, in 'The chemistry of the nitro and nitroso groups, Part 1'. H. Feuer, Editor, Interscience Publishers, New York, N.Y. 1962.