

Halogennitrobutadiene

Wertvolle Molekülbausteine für die organische Synthesechemie

Von Viktor A. Zapol'skii und Dieter E. Kaufmann

Organohalogenverbindungen stellen eine wichtige Verbindungsklasse der organischen Chemie dar; sie finden breite Anwendung in sehr unterschiedlichen Bereichen. So werden sie eingesetzt als Wirkstoffe für Arzneimittel und den Pflanzenschutz, als Ausgangsmaterialien zur Herstellung von Polymeren und als Reinigungs- und Lösungsmittel. Viele hochchlorierte Verbindungen werden beim Ausbringen in die Umwelt nur sehr langsam abgebaut. Eine Reihe natürlich vorkommender organischer Halogenverbindungen sind Stoffwechselprodukte mariner und terrestrischer Organismen. Die große synthetische Bedeutung von Organohalogenverbindungen als wertvolle Molekülbausteine beruht auf der im Vergleich zum Kohlenstoff unterschiedlichen Elektronegativität der Halogene und damit einer stärkeren Polarität der C-Halogen- im Vergleich zur C-H-Bindung, die dadurch eine selektive Angreifbarkeit des Moleküls an dieser Stelle gestattet, z.B. zur Synthese von Metallorganika.

Während z. B. das Vinylchlorid als PVC- und das *p*-Dichlorbenzen als PPS-Vorläufer bereits seit langem wichtige industrielle Produkte sind, gibt es bisher erst wenige Untersuchungen zu Chemie und Eigenschaften von Halogenbutadienen. Das dürfte damit zusammenhängen, dass Halogenderivate von Alkenen eine deutlich geringere Reaktionsfähigkeit in nucleophilen Substitutionsreaktionen aufweisen als die entsprechenden Halogenalkane. Die Anzahl der halogenaktivierten Austauschpositionen lässt jedoch eine reiche, steuerbare Folgechemie erwarten, wenn es gelingt, zusätzlich eine selektiv aktivierende Gruppe in das Molekül einzuführen, die eine Veränderung in der Elektronen-dichteverteilung hervorruft und damit für die Bildung von aktiven Reaktionszentren im Substratmolekül verantwortlich ist. Einer der besten Aktivatoren ist die stark elektronenziehende Nitrogruppe. Aus diesem Grund sollten nitrosubstituierte Halogen-1,3-butadiene eine hohe Reaktionsfähigkeit besitzen und sich als aussichtsreiche, selektiv modifizierbare C₄-Molekülbausteine erweisen.

Strukturell gesehen befinden sich Halogennitrobutadiene zwischen den äußerst reaktionsfähigen Nitrobutadienen (NIKOLINSKI, SPASOW 1960; STARTSEV ET AL. 1988; BLOOM, MEL-LOR 1986), die instabil und leicht polymerisierbar sind, und dem chemisch wenig reaktiven, stabilen Hexachlorbutadien, das nur unter harten Bedingungen zur Reaktion zu bringen ist und dabei meist Produktmischungen ergibt

(PAINE 1984; MIZUNO, CAVA 1980; CHAMBERS ET AL. 1996; BOSMA ET AL. 1994) (**Bild 1**).

Die Synthese von Halogennitrobutadienen

Mit dem Ziel, einfache und damit kostengünstige Synthesewege für Halogenbutadiene und ihre Nitroderivate auszuarbeiten, wurden als Ausgangprodukte leicht zugängliche Dimere der industriellen Lösungsmittel 1,2-Dichlorethylen

und Trichlorethylen ausgewählt, die sich durch radikalische Dimerisierung dieser Chloralkene leicht herstellen lassen (KABERDIN, POTKIN 1991, 1994).

Es gelang, durch unterschiedliche Kombination der Reaktionsschritte Halogenierung, Dehydrohalogenierung und Dehalogenierung speziell unter Phasentransferkatalysierten Bedingungen die bisher unbekannten oder schwer zugänglichen Trichlor-, Tetrachlor-, Pentachlor-, Bromtrichlor-, Bromtetrachlor- und Dibromtrichlorbutadiene leicht und in guten Ausbeuten zu synthetisieren (ZAPOL'SKII ET AL. 1993; ZAPOL'SKII ET AL. 1994; KABERDIN ET AL. 1985; POTKIN ET AL. 1995). Bei der Nitrierung der Halogenbutadiene mit konzentrierter Salpetersäure oder Nitriergemischen mit Schwefel- oder Phosphorsäure erhält man die entsprechenden Halogennitrobutadiene in Ausbeuten von 20 bis 60% (ZAPOL'SKII ET AL. 1994; OL'DEKOPP, KABERDIN 1976) (**Bild 2**).

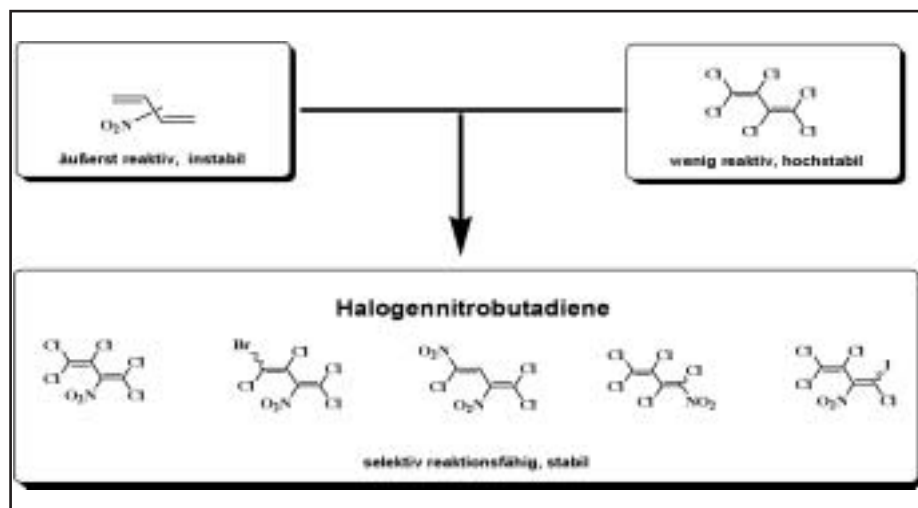


Bild 1: Gezielte Entwicklung eines Synthesebausteins

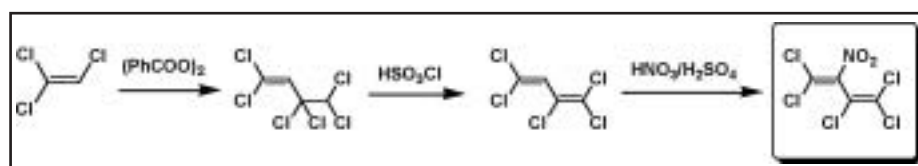


Bild 2: Synthese von 2-Nitroperchlorbutadien

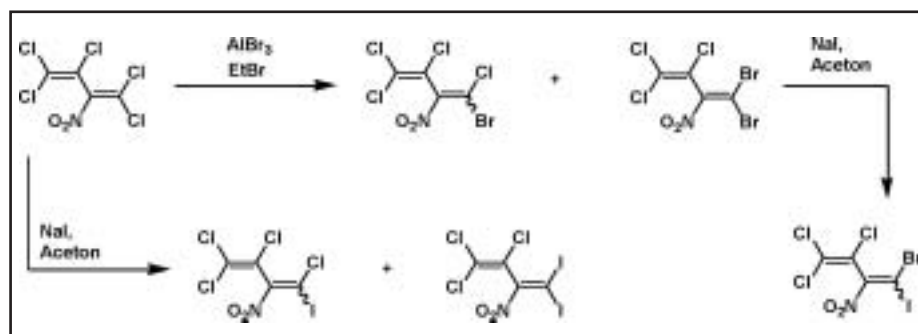


Bild 3: Halogenaustauschreaktionen an Nitropentachlorbutadien

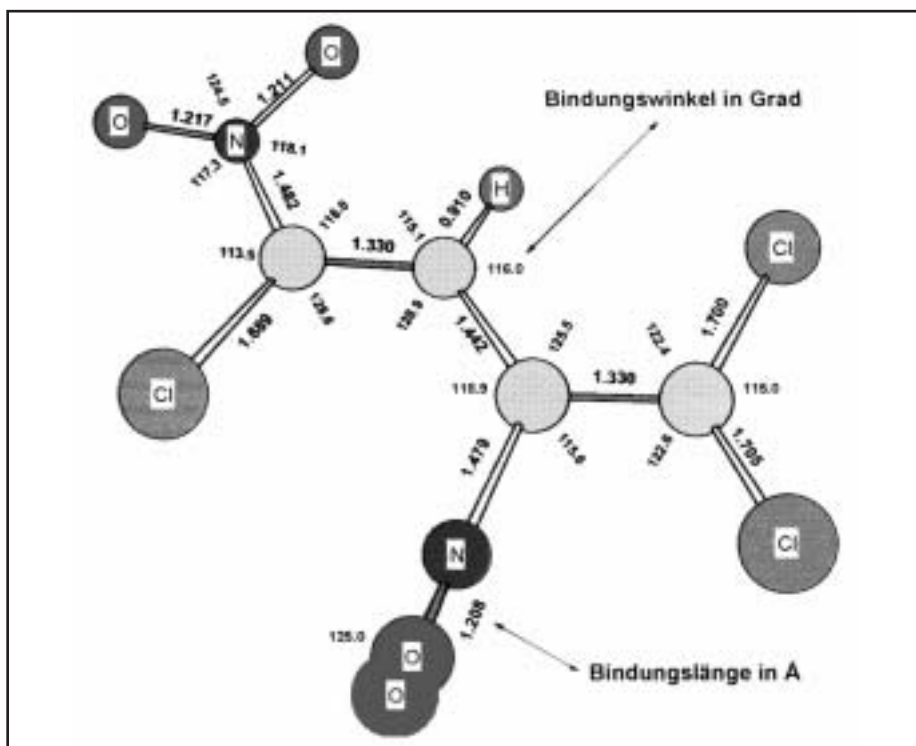


Bild 4: Röntgenstrukturanalyse des 1,3-Dinitro-1,4,4-trichlor-1,3-butadiens

Durch Halogenaustauschreaktionen mit wasserfreiem Aluminiumbromid oder Natriumiodid ist es möglich, aus 2-Nitroperchlorbutadien gemischte Brom-, Chlor- und Iodnitrobutadiene zu synthetisieren (KABERDIN ET AL. 1997) (**Bild 3**) und damit in den Folgereaktionen noch höhere Selektivitäten zu erzielen.

Chemische Eigenschaften der Nitrohalogenbutadiene

Mit dem Ziel, das chemische Verhalten von Nitrohalogenbutadienen zu erklären, wurden quantenchemische Berechnungen (MINDO/3) ihrer Molekülgeometrie und elektronischen Struktur durchgeführt (KOKOREV ET AL. 1989). Danach liegt das 1,3-Dinitro-1,4,4-trichlor-1,3-butadien-Molekül in der Gasphase in der *s-trans*-Konformation mit einem Torsionswinkel von 142,8° vor (Z-Isomer). Die wichtigsten geometrischen Parameter dieses Diens, die parallel experimentell aus einer Röntgenstrukturanalyse (**Bild 4**) gewonnen wurden, befinden sich in guter Übereinstimmung mit den berechneten Werten (POTKIN ET AL. 1995).

Im 2-Nitroperchlorbutadien ergibt sich laut Rechnung eine besonders niedrige Elektronendichte am endständigen C-Atom der Nitrodichlorvinylgruppe, das damit der primäre Angriffsort von (weichen) Nucleophilen sein sollte.

Cycloadditions-Reaktionen

Einige klassische chlororganische Insektizide wie das Aldrin werden durch Diels-Alder-Reaktionen von Perchlorcyclopentadien synthetisiert,

wobei die Einführung einer Nitrogruppe in das Molekül häufig zu einer Steigerung der Aktivität führt. Aus sterischen und elektronischen Gründen sind die Chlornitrobutadiene nicht mehr zu Dienreaktionen fähig; dagegen kann das 1,3-Dinitro-1,4,4-trichlor-1,3-butadien als Dienophil in regio- und stereoselektiven [4+2]-Cycloadditionen mit 2,3-Dimethylbutadien bzw. Cyclopentadien eingesetzt werden (**Bild 5**).

Heterocyclen-Synthesen durch Reaktionen mit Bis-nucleophilen

Aus den Ergebnissen der quantenchemischen Berechnungen geht hervor, dass Halogensnitrobutadiene in nucleophilen Substitutionsreaktionen regioselektiv angreifbar sein sollten. Tatsächlich stellt die Reaktion zwischen diesen Nitrodienen und O,N-, O,S-, S,S-, N,S- und N,N-*Bis*-nucleophilen einen allgemeinen Weg für die Synthese von Fünf- und Sechsringheterocyclen dar: Imidazolidin-, Oxazolidin-, Thiazolidin-, Oxathiolan-, Dithiolan-, Dithian-, Thiazinan-, Hexahydropyrimidin-, Benzimidazolin-, Benzoxazolin-, Benzthiazolin- und Benzdithiol-Derivate wurden in guten Ausbeuten synthetisiert (**Bild 6**) (KABERDIN ET AL. 1997; KOKOREV ET AL. 1989).

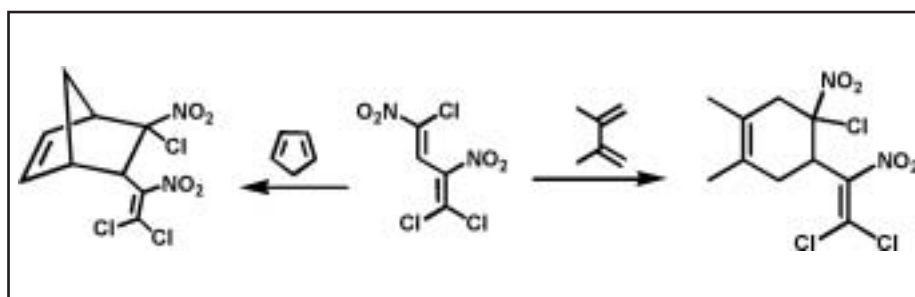


Bild 5: Cycloadditionsreaktionen des 1,3-Dinitro-1,4,4-trichlor-1,3-butadiens

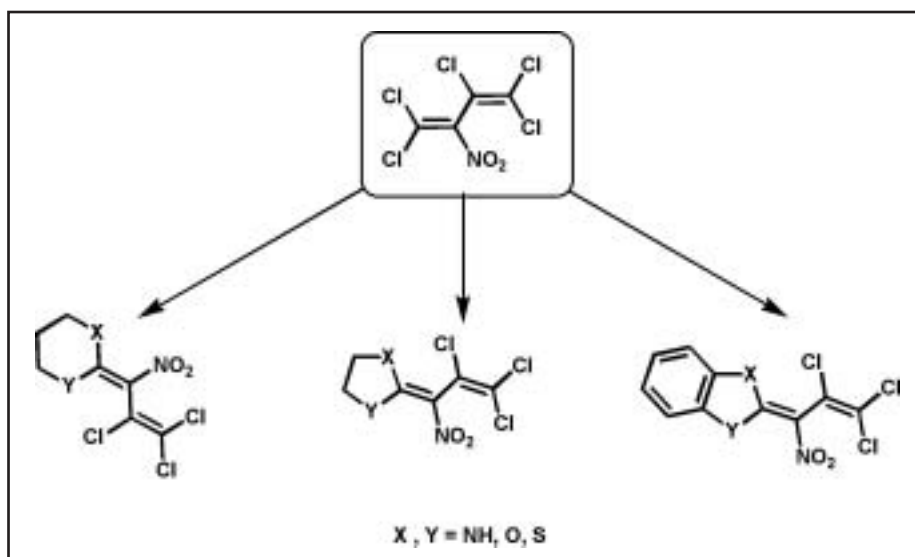


Bild 6: Heterocyclensynthese durch nucleophile Substitutionsreaktionen

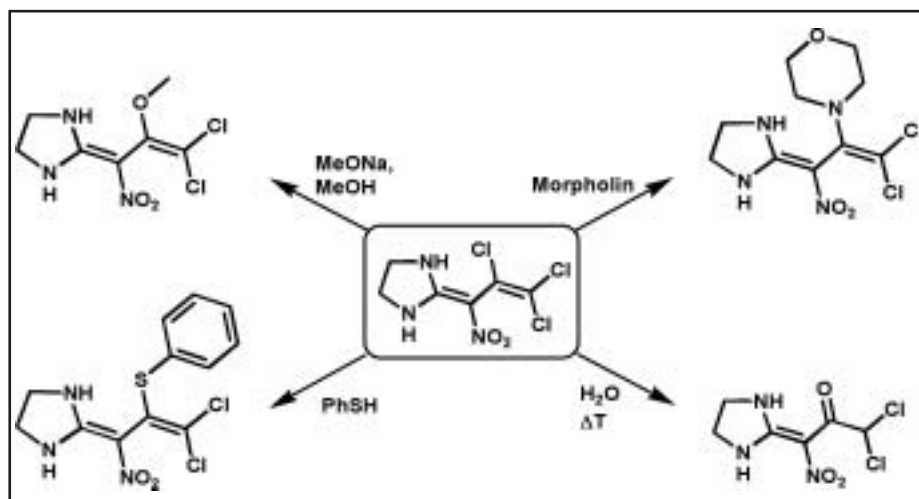


Bild 7: Folgeumwandlung der Trichlorvinylgruppe

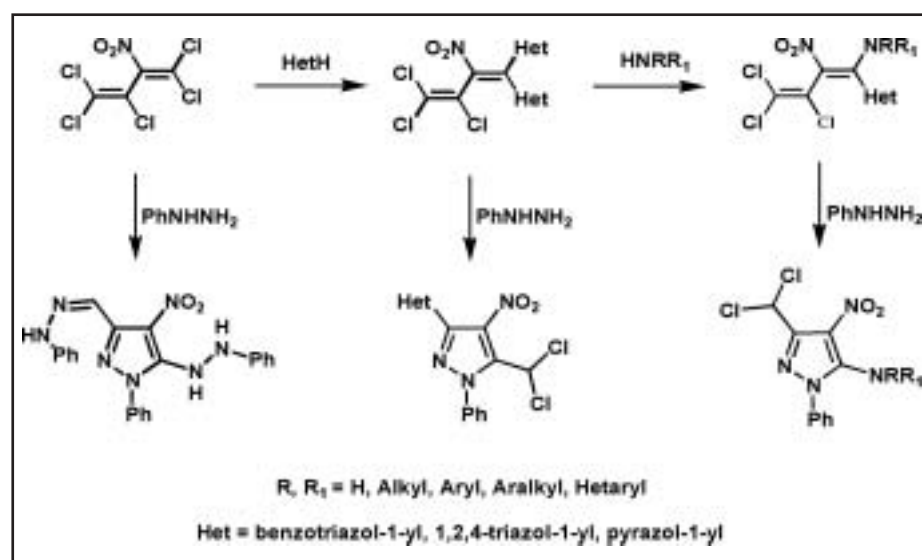


Bild 8: Darstellung von Aminonitropyrazolen

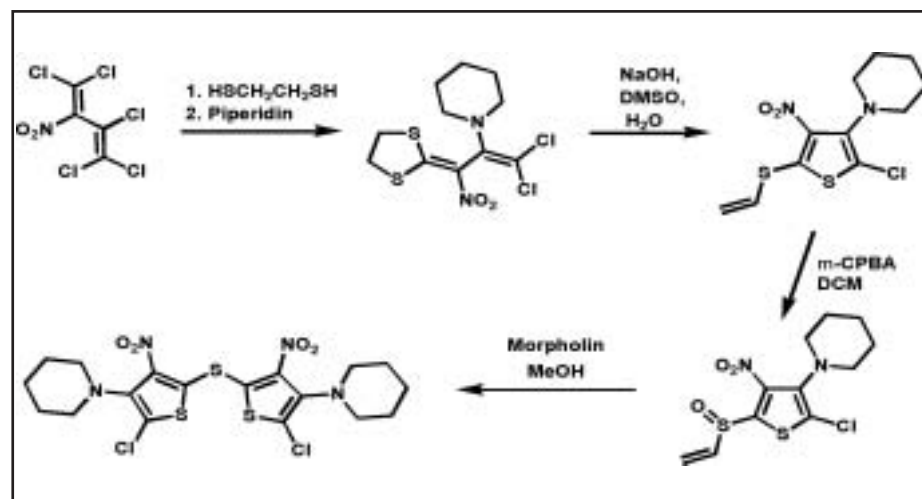


Bild 9: Synthese tetrasubstituierter Thiophene

Die angewandte Bedeutung der Heterocyclenchemie ist überaus groß. Heterocyclische Verbindungen sind als Pharmaka, in Pflanzenschutzmitteln und in der Veterinärmedizin stark verbreitet. Darüber hinaus werden sie z. B. als optische Aufheller, als Antioxidantien und Korrosionsinhibitoren eingesetzt. Viele Farbstoffe und Pigmente enthalten ebenfalls heterocyclische Strukturen. In der Natur stellt ein Heterocyclus häufig die Schlüsselverbindung biochemischer Prozesse dar, z. B. der Energiespeicherung. Zunehmend finden heterocyclische Verbindungen ebenfalls Anwendung als Zwischenprodukte in organischen Synthesen.

Die in **Bild 6** dargestellten Verbindungsklassen decken einen weiten Bereich biologischer Aktivitäten ab. Die Folgereaktionen dieser Heterocyclen mit S-, O- oder N-*mono*-nucleophilen Reagenzien verlaufen unter regioselektiver Substitution an der Trichlorvinylgruppe. Durch Aminierung sind derart z. B. hoch wirksame, aber natürlich leicht abbaubare Insektizide zugänglich (KAUFMANN, ZAPOL'SKII 2001). Unter Hydrolysebedingungen ist die Umwandlung in einen interessanten Synthesebaustein, ein ungesättigtes Dichlormethylketon möglich (**Bild 7**).

Intramolekulare Cyclisierung unter Heteroaromatisierung: Neue Synthesewege für

Pyrazole

Auf der Grundlage von 2-Nitropentachlor-1,3-butadien wurde eine neue, vielfältig anwendbare Methode für die Synthese von 4-Nitropyrazolen, die zusätzliche funktionelle Gruppen enthalten, entwickelt (ZAPOL'SKII, KAUFMANN 2002). Bei der Reaktion dieses Diens bzw. seiner geminalen Substitutionsprodukte (**Bild 6**) mit Phenylhydrazinen in Methanol wurden 1-Phenyl-4-nitropyrazol-Derivate mit guten Ausbeuten (40-70%) erhalten (**Bild 8**). Pyrazol-Derivate spielen eine wichtige Rolle als Wirkstoffe in Arzneimitteln, als Bestandteil gelber Farbstoffe und als selektive Komplexbildner von Übergangsmetall-Ionen.

Thiophene

Durch Umsetzung eines an der Seitengruppe funktionalisierten 1,3-Dithiolans mit sekundären Aminen bilden sich in guten Ausbeuten die entsprechenden Aminodithiolan-Derivate. Bei der anschließenden Reaktion mit verdünnter Natronlauge in Dimethylsulfoxid fragmentiert der Dithiolanring unter Enthiolbildung, gefolgt von einer intramolekularen nucleophilen Substitutionsreaktion unter Bildung vierfach funktionalisierter Thiophene. Diese Reaktion stellt einen neuen Syntheseweg für diesen wichtigen Heteroaromatentyp dar. Durch selektive Oxidation des Schwefels gelingt die Aktivierung der Vinylgruppe und eröffnet damit einen Weg für weitere Derivatisierungen (**Bild 9**).

Thiophene kommen im tierischen Metabolismus nicht vor. Das Interesse der Wirkstoff- ▶

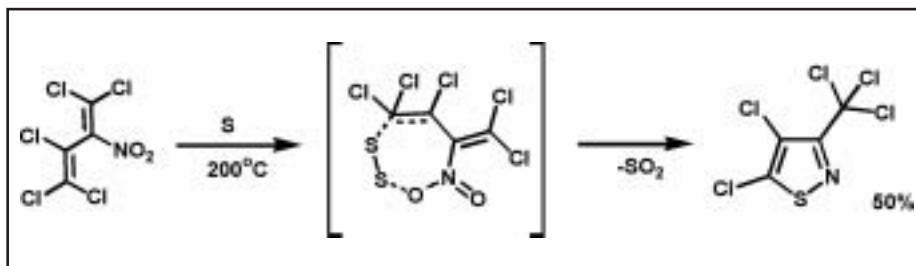


Bild 10: Neue Synthese von Isothiazol-Derivaten

Chemiker an Thiophen-Derivaten wurde jedoch durch den Nachweis von Thiophenen in Pilzen und höheren Pflanzen geweckt. Thiophene haben Bedeutung als Bestandteile von Pharmazeutika und Farbstoffen.

Isothiazole

Es ist bekannt, dass sich bei der Reaktion von Halogenbutadienen mit elementarem Schwefel Halogenthioephene bilden (GEERING 1959). Die Einwirkung von Schwefel auf 2-Nitropentachlorbutadien verläuft dagegen ganz anders und führt zur Bildung eines Isothiazol-Derivats. Dieser ungewöhnliche Reaktionsverlauf ist mit dem besonderen elektronischen und strukturellen Aufbau des 2-Nitropentachlorbutadiens zu erklären. Berechnungen zeigen, dass die Atome C-4 und N räumlich näher beieinander liegen als C-4 und C-1. Am Anfang dürfte der Angriff eines unter den Reaktionsbedingungen (200°C) vorliegenden Dischwefel-Biradikals auf das Atom C-4 stehen, gefolgt von einer Wechselwirkung mit dem Sauerstoff der Nitrogruppe, Reduktion unter SO₂-Abspaltung, S,N-Cyclisierung und Isomerisierung (**Bild 10**).

Das derart synthetisierte Isothiazol-Derivat ist ein wertvolles Ausgangsmaterial für die Synthese vieler, auf andere Weise nur schwer zugänglicher Isothiazolderivate (KABERDIN ET AL.

1997) wie die 4,5-Dichlorisothiazol-3-carbonsäure. Ähnlich wie Benzimidazole zeigen viele Isothiazol-Derivate ein breites Spektrum biologischer Aktivität in den Bereichen Pharmazie und Pflanzenschutz.

Zusammenfassung

In diesem Artikel konnte anhand ausgewählter Synthesebeispiele gezeigt werden, dass die leicht zugänglichen Nitrohalogenbutadiene interessante und breit einsetzbare Molekülbausteine darstellen zum stufenweisen, selektiven Aufbau heterocyclischer Schlüssel-moleküle und bioaktiver Wirkstoffe.

Auf Wunsch können über die Verfasser die vollständigen Literaturangaben bezogen werden (Anm. d. Red.).

Prof. Dr. rer. nat. habil. Dieter E. Kaufmann
Institut für Organische Chemie
Leibnizstraße 6
38678 Clausthal-Zellerfeld
Tel.: 05323/72-2027
Fax: 05323/72-2839
E-Mail: dieter.kaufmann@tu-clausthal.de
<http://www.ioc.tu-clausthal.de>

Anzeige

Wer schnell nach oben will, braucht ein Finanzkonzept ohne Geschwindigkeitsbeschränkung.

MLP Geschäftsstelle Clausthal-Zellerfeld I Unser intelligentes Private Finance-Konzept geht jedes Entwicklungs-
Kronenplatz 14 tempo mühelos mit. Dafür sorgen unsere Berater, die sich auf die
38678 Clausthal-Zellerfeld Betreuung von jeweils etwa 200 Kunden konzentrieren, und unsere
Telefon: 0 53 23/98 24-0 informative Internetplattform.
Fax: 0 53 23/98 24-24 Trainieren von Vorstellungsgesprächen, Karriereseminar für werdende
E-Mail: clausthal-zellerfeld1@mlp-ag.com Akademiker, Assessmentcentertraining.

MLP PRIVATE FINANCE

