

ADDITIONSREAKTIONEN DER NITROSOGRUPPE—III¹

HALOGENIERUNG DER ADDUKTE AUS NITROSOBENZOLEN UND DIENEN SOWIE IHRER REDUKTIONSPRODUKTE

G. KRESZE, G. SCHULZ and H. ZIMMER

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität
Berlin-Charlottenburg*

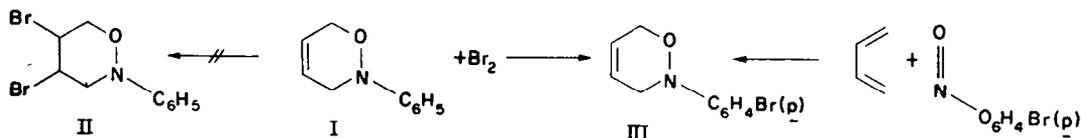
(Received 21 December 1961)

Abstract—The halogenation of the adducts of nitrosobenzenes with dienes (Δ^4 -dihydro-1,2-oxazines) proceeds anomalously. Also, the halogenation of the O,N-diacetyl-4-aminobut-2-en-1-ols, the reduction products of the 1,2-oxazines, is anomalous; in both cases, there is no simple addition to the C=C bond. The oxazines add halogens to form intermediate N-halogeno compounds, which may react further in various ways. The butenolamino derivatives are brominated, with neighbouring-group-participation, to give the 2-bromo-4-aminobutan-1,3-diols.

Zusammenfassung—Die Halogenierung sowohl der Addukte aus Nitrosobenzolen und Dienen, der Δ^4 -Dihydro-1,2-oxazine, als auch der Diacetyl-derivate der 1,4-Aminoalkohole, die aus diesen Oxazinen durch Reduktion entstehen, verläuft anomal; in beiden Fällen tritt keine einfache Addition an die C=C Doppelbindungen ein. Im ersten Fall entsteht primär wahrscheinlich eine N-Halogenverbindung, die in verschiedener Weise weiter reagieren kann. Bei den Butenolaminderivaten werden bei der Bromierung unter Nachbargruppenteilnahme 2-Brom-4-amino-butandiole-(1,3) gebildet.

DIE 3,6-Dihydro-1,2-oxazine, die durch Diels-Alder-Reaktionen von Nitrosoverbindungen mit Dienen zugänglich sind,² besitzen eine C=C Bindung, die im Prinzip für Additionsreaktionen zugänglich sein sollte. Wir haben als erste solcher Reaktionen die Halogenierung untersucht. Die Umsetzung verläuft jedoch nicht als Addition, sondern anomal:

Die Bromierung von N-Phenyl-3,6-dihydroorthoxazin (I) in Methylenchlorid bei 0° führt nicht zum N-Phenyl-4,5-di-brom-tetrahydroorthoxazin (II), man erhält vielmehr in 91.5% Ausbeute das Hydrobromid des N-*p*-Bromphenyl-3,6-dihydroorthoxazins (III). Die daraus gewonnene freie Base ist nach Schmelzpunkt und IR-Spektrum identisch mit der durch Addition von *p*-Bromnitrosobenzol an Butadien erhaltenen Verbindung.



Analog bildet sich bei der Bromierung von 3-Phenyl-2-oxa-3-aza-bicyclo-[2.2.2]-octen-(5) (IV) in Chloroform das Hydrobromid des 3-*p*-Bromphenyl-2-oxa-3-aza-bicyclo-[2.2.2]-octens-(5) (V) in 85% Ausbeute. Intermediär tritt dabei eine grüne, in

* neue Anschrift: Organisch-chemisches Institut der T.H. München.

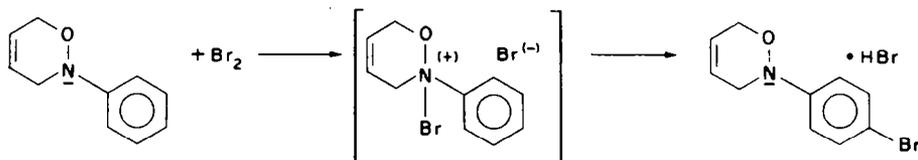
¹ 2. Mitteilung vgl. *Tetrahedron* **12**, 7 (1961).

^{2a} O. Wichterle, *Coll. Trav. Chem. Tchech.* **12**, 292 (1947);

^b Y. U. A. Arbusow, *Nachr. Acad. Wiss. USSR* **60**, 993 (1948) und später.

rot umschlagende Färbung auf. Auch hier kann die Struktur der entstandenen Verbindung leicht durch Synthese der freien Base aus *p*-Bromnitrosobenzol und Cyclohexadien-(1,3) bewiesen werden.

Zur Erklärung dieser Resultate nehmen wir an, dass das Brom das freie Elektronenpaar des Stickstoffs schneller angreift als die Doppelbindung. Die dabei als nichtfassbare Zwischenprodukte entstehenden N-Bromverbindungen könnten dann entweder sich intramolekular zu den Endprodukten umlagern oder diese durch intermolekulare Bromierung bilden, so wie z.B. N-Bromsuccinimid Anilinderivate in *p*-Stellung bromiert.³



Auch bei der Bromierung des 3-*p*-Chlorphenyl-2-oxa-3-aza-bicyclo-[2.2.2]-octens-(5) (VI) unter den gleichen Bedingungen wird das Brom rasch verbraucht, die intermediäre Färbung war hier blau. Beim Einengen der Reaktionslösung im Vakuum bei 50° Badtemperatur zersetzte sich das Produkt plötzlich unter Verharzung.

Bei der Chlorierung von IV in Chloroform wird das Chlor rasch verbraucht, man kann dabei zwischendurch das Auftreten eines blauen Farbtons beobachten. Auch hier wird nicht das Additionsprodukt erhalten, anders als bei der Bromierung jedoch das Hydrochlorid des *Ausgangsproduktes*. Wir nehmen an, dass auch in diesem Falle sich zunächst eine N-Chlorverbindung bildet, die dann aber nicht den Arylrest angreift, sondern das Lösungsmittel Chloroform zum Tetrachlorkohlenstoff chloriert. Bei der Chlorierung von IV in Tetrachlorkohlenstoff scheidet sich sofort ein Produkt ab, das sich rasch zersetzt. Da in diesem Falle nicht das Lösungsmittel durch die N-Chlorverbindung chloriert werden kann, scheint das Produkt selbst unter Zersetzung angegriffen zu werden.

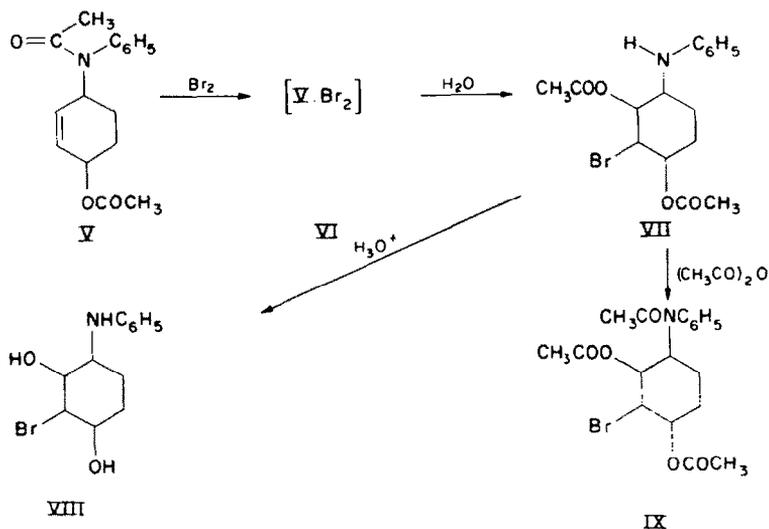
Die Hydrohalogenide der 1,2-Oxazine werden auch aus den Basen mit Halogenwasserstoff in Äther erhalten, sie sind sämtlich an der Luft bei Zimmertemperatur leicht zersetzlich.

Wäre eine stereospezifische Addition an die C=C Doppelbindung der Oxazine erfolgt, so hätte eine anschließende reduktive Aufspaltung der N—O-Bindung, die ja auch stereospezifisch erfolgt,¹ zu sterisch einheitlichen 2,3-disubstituierten 4-Aminobutanol-(1)-derivaten geführt. Um zu diesen Verbindungen zu kommen, kann man auch die Reihenfolge der Reaktionen umdrehen; und erst die Reduktion, dann die Addition durchführen. Wir haben daher auch die Halogenierung der Diacetylderivate von 4-Arylamino-buten-(2)-ol-(1)-derivaten, die aus den Oxazinen mit Zinkstaub in Eisessig entstehen, untersucht.

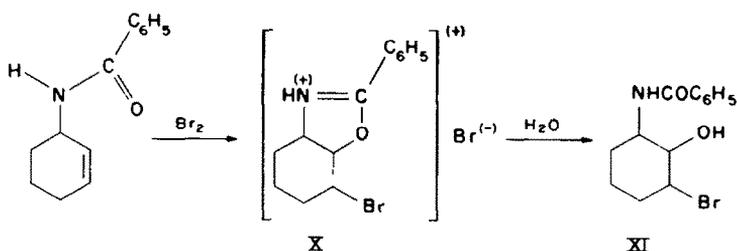
Die ersten Versuche wurden mit dem *cis*-O.N-Diacetyl-4-[N-phenyl-amino]-cyclohexen-(2)-ol-(1) (V) unternommen. Auch hier erfolgt bei der Bromierung in Chloroform oder Methylenchlorid bei 0° keine einfache Addition an die C=C Doppelbindung. Zwar entsteht der Summenformel nach ein "Dibromid" (VI), das sich jedoch nicht reinigen liess und beim Versuch zur Kristallisation aus Aceton-Wasser in das Hydrobromid eines sekundären Amins überging. Dieses Amin (VII)

³ Ng. Ph. Buu-Hoi, *Liebigs Ann.* 556, 1 (1944).

enthält noch sämtliche C-Atome der Ausgangsverbindung V, IR-Spektrum (nur Estergruppierung) und NMR-Spektrum* sprechen für die angegebene Struktur, die auch durch den Verlauf der sauren Hydrolyse sowie der Rückacetylierung und die Spektren der dabei erhaltenen Produkte (VIII bzw. IX) gestützt wird:



Eine solche Umlagerung ist lange bekannt: Bergmann *et al.*⁴ haben sie als erste bei der Bromierung von Acylderivaten des Allylamins beobachtet; hier entsteht neben dem normalen Additionsprodukt, 1,2-Dibrom-3-acylamino-3-propan, auch das Hydrobromid des entsprechenden 1-Brom-2-acyloxypropylamins-(3). Beim 3-Benzamidopropen-(1) und beim 3-Benzamidocyclohexen (X) beschrieben Winstein *et al.*⁵ als Zwischenprodukte dieser Umlagerung bei der Bromierung in verschiedenen Lösungsmitteln Oxazoliniumbromide. Im Fall des Cyclohexenderivats wurde die Wanderung an das *benachbarte* C-Atom (und nicht an das *übernächste* unter intermediärer Bildung eines Oxazins) durch unabhängige Synthese des Oxazolins sichergestellt. Das Oxazoliniumbromid wird bei X durch siedendes Wasser zu dem Benzamidobromhydrin XI hydrolysiert, in dem die *cis*-Stellung von Benzamido- und



* Wir danken den Farbenfabriken Bayer und Herrn Dr. Walz für die Aufnahme und Auswertung der Spektren.

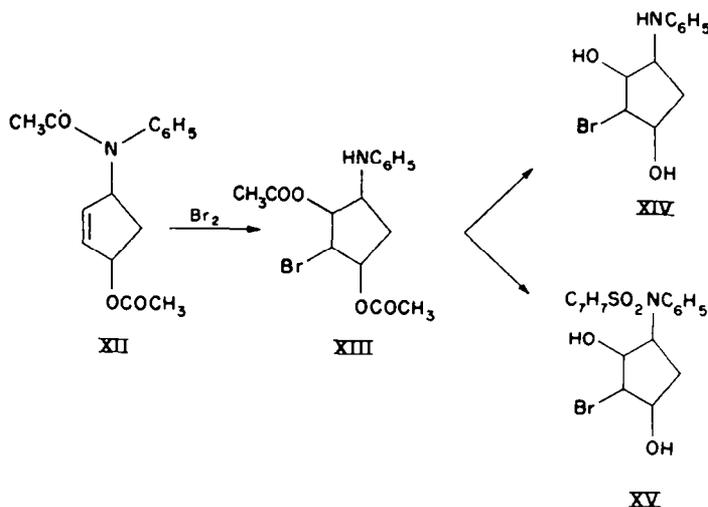
⁴ M. Bergmann, F. Dreyer u. F. Radt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **54**, 2139 (1921).

^{5a} L. Goodman u. S. Winstein, *J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 4788 (1957);

^{5b} L. Goodman, S. Winstein, R. Boschan, *Ibid.* **80**, 4312 (1958).

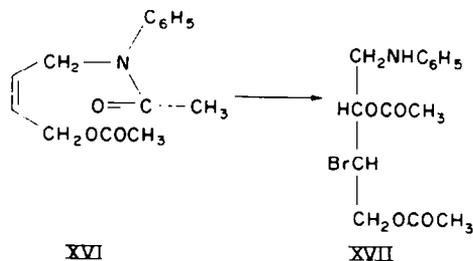
Hydroxylgruppe und die *trans*-Stellung von OH und Br nachgewiesen wurden. In unserem Fall treten einige Unterschiede dazu auf: wie die guten Ausbeuten an Hydrolysenprodukt (VII) zeigen, tritt das "normale" Dibromid (das bei der Bromierung von X in Methanol noch 32% ausmacht), wenn überhaupt, nur in geringem Umfang auf. Das kann vielleicht auf die abschirmende Wirkung der 1a-ständigen Acetoxygruppe zurückgeführt werden, die die innermolekulare Reaktion begünstigt. Zweitens führt die Hydrolyse unseres "Dibromids" VI unter N → O Wanderung der Acylgruppe zum freien Amin. Wie bei der Stammverbindung X sollte jedoch auch bei dem Derivat V das Dibromid VI Oxazoliniumionen struktur besitzen.

Dass die Wanderung der Acetylgruppe auch in unserem Fall zum C-Atom 3 hin erfolgt und nicht zum C₍₂₎ unter intermediärer Bildung des 1,4-Oxazinringes, konnten wir bei dem entsprechenden Produkt (XIII), das bei der Bromierung von *cis*-O,N-Diacetyl-4-phenylaminocyclopenten-(2)-ol-(1) (XII) entsteht, wahrscheinlich machen: Während die saure Verseifung dieses Diacetats ein Diolamin XIV liefert, das der der Glykolspaltung mit Perjodsäure unterliegt, wird das Diol XV, das aus XIII durch Tosylierung am N und nachfolgende saure Hydrolyse entsteht, nicht von Perjodsäure angegriffen: die beiden OH-Gruppen in XV stehen also nicht benachbart, die NHC₆H₅-Gruppe und eine OH-Gruppe in XIV befinden sich an benachbarten C-Atomen.



Beim Cyclopentanderivat ist auch eine Aussage über die Stereochemie am leichtesten möglich: da der beim Übergang XII → XIII intermediär gebildete Oxazolinring nur bei *cis*-Stellung von C-O- und C-N-Bindung geknüpft werden kann, andererseits aber wahrscheinlich die Anlagerung, wie sonst üblich, insgesamt als *trans*-Addition erfolgt, sollten in XIII die beiden Acetoxygruppen und die Phenylaminogruppe *cis*-ständig zueinander sein und das Br-Atom sich in *trans*-Stellung zu den obigen Gruppen befinden. Bei dem Cyclohexanderivat kann man ähnlich schliessen: Die Reaktion sollte hier aus der stabileren *e*-N(C₆H₅)COCH₃, *a*-OCOCH₃-Konformation erfolgen. Nimmt man wieder *trans*-Addition an, so wird der Oxazolinring in *cis*-Verknüpfung (*e*-C-N, *a*-C-O) gelenkt und das Br-Atom in *a*-Stellung angelagert. VII besäße dann als stabilste Konformation 1*e*. 3*e*-OCOCH₃, 2*e*-Br, 4*a*-NHC₆H₅.

Voraussetzung für die Gültigkeit solcher Schlüsse ist, dass das Reaktionsprodukt einheitlich ist und nicht ein Gemisch von Stereoisomeren darstellt. Wir konnten bei Versuchen, stereoisomere Formen bei den Hydrolysenprodukten VII und XIII durch fraktionierte Kristallisation von einander zu trennen, keine Anzeichen für das Vorliegen eines Gemisches finden. Die Umlagerung erfolgt nicht nur bei den cyclischen Aminoalkoholen, vielmehr gibt auch O,N-Diacetyl-4-phenylaminobuten-(2)-ol-(1) (XVI) bei der Bromierung und nachfolgender Verseifung 2-Brom-4-phenylaminobutandiol-(1,3)-diacetat (XVII). Nimmt man auch hier *trans*-Addition



an, so sollte das Bromderivat threo-Konfiguration besitzen. Allerdings ist fraglich, ob das ölige Produkt einheitlich ist.— Über die Ergebnisse bei der Oxydation der 4-Aminobutenolderivate werden wir später berichten.

EXPERIMENTELLER TEIL

N-*p*-Bromphenyl-3,6-dihydroorthoxazin (III)

(a) Zu 6·4 g (0·04 Mole) N-Phenyl-3,6-dihydroorthoxazin, gelöst in 50 ml Methylenchlorid, wurde unter Rühren und Kühlung mit Eis im Laufe von 30 Min eine Lösung von 6·4 g (0·04 Mole) Brom in 50 ml Methylenchlorid zugetropft. Es wurde noch 15 Min weiter gerührt, dabei schied sich ein Niederschlag ab. Dann wurde eine Lösung von 3 g Natriumcarbonat in 50 ml Wasser unter kräftigem Rühren zugetropft, der Niederschlag löste sich unter CO₂-Entwicklung wieder auf. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieben 9·5 g mit F 89–91° zurück, nach dem Umkristallisieren aus 50 ml Alkohol 8·8 g (91·5% d.Th.), F 92–93°. (Gef. C, 49·69; H, 4·18; Br, 32·98; N, 5·82; C₁₀H₁₀BrNO erfordert: C, 50·02; H, 4·21; Br, 33·28; N, 5·83%).

(b) Zu einer Lösung von 5 g *p*-Bromnitrosobenzol in 50 ml Chloroform wurde unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 3 g Butadien in 30 ml Chloroform zugetropft, dann wurde bei Raumtemperatur bis zur Entfärbung stehen gelassen, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert: 5 g (77·5% d.Th.) F. und Misch-F. mit dem nach (a) gewonnenen Produkt 92–93°, die IR-Spektren beider Produkte waren identisch.

3-*p*-Bromphenyl-2-oxa-3-azabicyclo-[2.2.2]-octen-(5)-hydrobromid (V)

Zu 4 g Oxazin IV in 70 ml Chloroform wurden unter Eiskühlung 3·4 g Brom in Chloroform zugetropft, wobei sich die Lösung an der Eintropfstelle vorübergehend grün färbte. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum bis zur beginnenden Kristallbildung eingeeengt und dann mit Petroläther (K_p 30–50°) versetzt. Das Rohprodukt, Kristalle, die sich langsam graubräunlich färbten, schmolz bei ca. 104° unter Zersetzung. Ausbeute an einmal umgefälltem Produkt 3·6 g (85% d.Th.) (Gef. C, 40·97; H, 3·70; Br, 46·89; N, 3·99; C₁₃H₁₃BrNO erfordert: C, 41·53; H, 3·78; Br, 46·05; N, 4·04%).

Chlorierung von 3-Phenyl-2-oxa-3-aza-bicyclo-[2.2.2]-octen (IV)

Zu einer auf –10° gekühlten Lösung von 5·6 g (0·03 Mole) IV in 30 ml Chloroform wurde unter Stickstoff eine Lösung von 2·1 g (0·03 Mole) Chlor in 21 ml Chloroform rasch zugetropft. Zunächst färbte sich die Lösung schwach blauviolett. Nachdem etwa die Hälfte des Chlors zugesetzt

war, ging die Farbe wieder zurück und die Lösung blieb schwach gelb. Mit KJ-Stärke-Papier konnte bereits 5 Min nach Eintropfen des Chlors in die Lösung kein Chlor mehr nachgewiesen werden. Nach dem Absaugen des Chloroforms blieb ein grauer Rückstand übrig, der aus Aceton durch Abkühlen auf -70° umkristallisiert wird. Beim Abfiltrieren an der Luft färbte sich der rein weiße Niederschlag an einigen Stellen blauviolett. Von diesen Stellen ausgehend schritt die Zersetzung zu einer grün-glänzenden Schmiere fort. Unter CO_2 liess sich das IV-Hydrochlorid ohne Zersetzung abfiltrieren, F. $86-87^{\circ}$ unter Zersetzung. (Gef. C, 64.15; H, 6.49; Cl, 16.79; N, 6.42; $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ erfordert: C, 64.43; H, 6.31; Cl, 16.85; N, 6.26%).

Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine ätherische Lösung von IV wurde ein Niederschlag erhalten, dessen IR-Spektrum mit dem der obigen Substanz identisch war. Mittels Kaliumacetat in Eisessig bei Raumtemperatur konnte aus beiden Proben IV zurückgewonnen werden.

Bromierung von O,N-Diacetyl-4-phenylaminocyclohexen-(2)-ol-(1)

30 g O,N-Diacetyl-4-phenylaminocyclohexen-(2)-ol-(1) in 400 ml Methylenchlorid wurden unter Eiskühlung mit 17.7 g Brom in 400 ml Methylenchlorid unter kräftigem Rühren versetzt. Nach beendeter Bromaddition wurde das Lösungsmittel zum Teil im Wasserbad, der Rest im Vakuum abdestilliert, wobei das "Dibromid" VI zunächst als sehr zähes, blasiges Produkt erhalten wurde, das dann zu einer porösen, splitterigen Masse erstarrte, die sich zu einem hellgrauen Pulver zerreiben liess. Ausbeute 46.3 g (97% d.Th.) (Gef. C, 43.50; H, 4.61; Br, 35.84; N, 3.33; $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{NO}_2$ erfordert: C, 44.33; H, 4.42; Br, 36.90; N, 3.23%).

4-Phenylamino-1,3-bis-acetoxy-2-brom-cyclohexan (VII)

6 g "Dibromid" VI wurden in 100 ml Aceton gelöst und mit 25 ml Wasser versetzt. Nach 24 stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit NaHCO_3 -Lösung behandelt und ausgeäthert. Nach Abdestillieren des Äthers hinterblieb VII als zäher Rückstand, der nach Behandeln mit Petroläther (Kp. $50-80^{\circ}$) erstarrte. Aus Petroläther (Kp. $50-80^{\circ}$) umkristallisiert wurden feine Nadelchen, F. $116-117^{\circ}$, erhalten; Ausbeute 3.8 g (78% d.Th.) (Gef. C, 51.22; H, 5.53; Br, 22.42; N, 3.62; $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$ erfordert: C, 51.90; H, 5.45; Br, 21.58; N, 3.78%).

Bei Stehenlassen von VI in 96%igem Methanol wird VII-Hydrobromid, F. $173.5-174^{\circ}$ (unter Zersetzung) erhalten. (Gef. C, 42.82; H, 4.79; Br, 36.36; N, 3.07; $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{NO}_4$ erfordert: C, 42.50; H, 4.69; Br, 35.43; N, 3.10%).

N,O,O-Triacetyl-4-phenylamino-2-brom-cyclohexandiol-(1,3) (IX), aus VII durch Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin, F. $203-204^{\circ}$ (unter Zersetzung) (Gef. C, 52.42; H, 5.79; Br, 19.71; N, 3.41; $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrNO}_6$ erfordert: C, 52.44; H, 5.38; Br, 19.38; N, 3.40%).

4-Phenylamino-2-bromcyclohexandiol-(1,3) (VIII), aus VII durch Hydrolyse mit 20%iger Salzsäure, nach Umkristallisation aus Petroläther feine Nadeln, F. $106.5-107^{\circ}$ (Gef. C, 50.45; H, 5.85; Br, 28.40; N, 4.67; $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrNO}_2$ erfordert: C, 50.36; H, 5.64; Br, 27.93; N, 4.89%).

4-Phenylamino-1,3-diacetoxy-2-brom-cyclopentan (XIII)

Zu einer Lösung von 10.4 g O,N-Diacetyl-1-4-phenylamino-cyclopenten-(2)-ol-(1) in 100 ml Methylenchlorid wurde unter Rühren und Eiskühlung im Verlaufe von 30 Min eine Lösung von 6.4 g Brom zugetropft. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels zurückbleibende zähflüssige Rückstand wurde in 35 ml Aceton und 10 ml Wasser aufgenommen und 16 Stunden stehengelassen. Dann wurde das Aceton abgesaugt, der Rückstand mit 10 ml 20%iger Salzsäure versetzt und mit 50 ml Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit Natriumbicarbonat neutralisiert, wobei sich ein Öl abschied, das in 50 ml Äther aufgenommen wurde. Der Äther wurde über Natriumsulfat getrocknet und dann abgesaugt. Es wurde wie bei X aufgearbeitet, zurück blieben 12 g XIII (Rohausbeute 85% d. Th.), F. ca. 90° . Eine aus Äther-Petroläther umkristallisierte Probe hatte F. $97.5-98.5^{\circ}$ (Gef. C, 50.70; H, 5.04; Br, 23.01; N, 3.63; $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4$ erfordert: C, 50.47; H, 5.09; Br, 22.43; N, 3.93%).

Das *Tosyllderivat* von XI hat F. $158-159^{\circ}$ nach Umkristallisation aus Aceton-Petroläther (Gef. C, 51.88; H, 4.94; Br, 16.32; N, 2.75; S, 6.22; $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrNO}_6\text{S}$ erfordert: C, 51.77; H, 4.74; Br, 15.66; N, 2.74; S, 6.28%).

4-Phenylamino-2-bromcyclopentandiol-(1,3) (XIV), analog VIII durch saure Hydrolyse von XIII, aus Benzol F. $106-108^{\circ}$ (Gef. C, 49.34; H, 5.13; Br, 29.29; N, 5.13; $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ erfordert: C 48.54; H, 5.19; Br, 29.37; N, 5.15%).

4-Phenylamino-1,3-diacetoxy-2-brombutan (XVII), aus O,N-Diacetyl-4-phenylaminobuten-(2)-ol-(1) mit Brom analog XIII, hellgelbes Öl, Rohausbeute 84% d. Theorie.

N-Tosyl-4-phenylamino-1,3-diacetoxy-2-brombutan, durch Tosylierung von XVII in Pyridin, Reinigung durch Chromatographie an Al_2O_3 . Nach Umkristallisation aus Äther F. 73–76°, Ausbeute 39% d. Th. (Gef. C, 50·91; H, 4·75; Br, 16·89; N, 2·88; S, 6·63; $C_{21}H_{24}BrNO_6S$ erfordert: C, 50·61; H, 4·85; Br, 16·03; N, 2·81; S, 6·43%).

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die grosszügige Unterstützung dieser Arbeit, den Firmen Chemische Werke Hüls und Gesellschaft für Teerverwertung, Duisburg—Meiderich, für die Überlassung von Chemikalien.