

ADDITIONSREAKTIONEN DER NITROSOGRUPPE—II*

DIELS-ALDER-REAKTION MIT CYCLISCHEN DIENEN; SYNTHESE EINIGER C_{IS}-4-PHENYLAMINOCYCLANOLE

G. KRESZE und G. SCHULZ

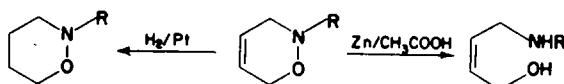
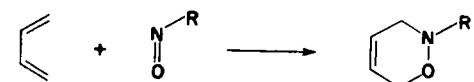
Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität
Berlin-Charlottenburg

(Received 7 September 1960)

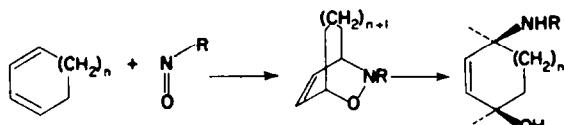
Abstract—By Diels-Alder-reaction of nitroso benzene with cyclic dienes or cycloheptatriene, some bicyclic 1,2-oxazines were prepared. The reduction of these compounds yields, with cleavage of the N—O-bond, *cis*-1,4-amino cyclenols.

Zusammenfassung—Durch Diels-Alder-Reaktion von Nitrosobenzol mit cyclischen Dienen bzw. Cycloheptatrien werden einige bicyclische 1,2-Oxazine dargestellt, deren Reduktion unter Aufspaltung der N—O-Bindung zu *cis*-1,4-Aminocyclenolen führt.

DIE Fähigkeit von N—O-Bindungen, als Dienophil bei Diels-Alder-Reaktionen zu fungieren, hat wohl zuerst Dilthey¹ am Spezialfall der Umsetzung von Nitrosobenzol mit Phencyclon und Tetracyclon beobachtet. Die Allgemeingültigkeit der Reaktion bewiesen dann Wichterle² und Arbusow³, die auch die Hydrierung und Reduktion der Addukte beschrieben:



Als cyclisches Dien war hierbei nur das Cyclohexadien untersucht worden,^{3c,d} hier schien uns jedoch gerade eine präparative Anwendung der Umsetzung möglich zu sein: Da die Zn-Reduktion der Addukte ohne Berührung der C—O- und C—N-Bindung erfolgt, sollten aus den bicyclischen Oxazinen stereospezifisch alicyclische *cis*-1,4-Aminoalkohole gewonnen werden können:



* Die in den *Chem. Ber.* **89**, 1412 (1956) veröffentlichte Arbeit soll als erste Mitteilung gelten.

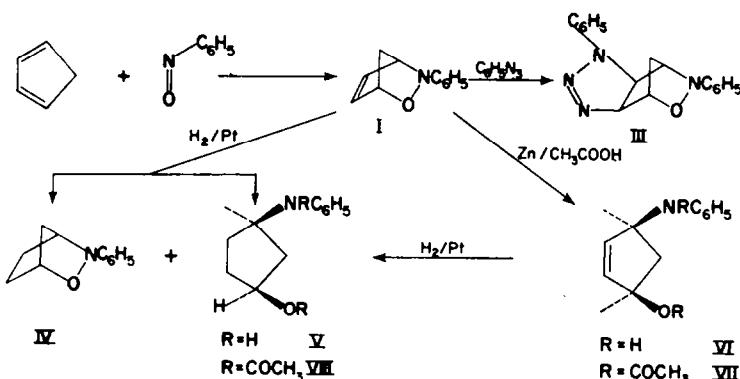
¹ W. Dilthey, *J. Prakt. Chem. (N.F.)* **156**, 27 (1940);

^{2a} O. Wichterle, *Coll. Trav. Chim. Tchéc.* **12**, 292 (1947); ^b O. Wichterle und V. Gregor, *Chem. Listy* **51**, 605 (1957) und früher.

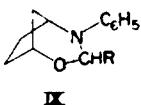
^{3a} Yu. A. Arbusow, *Nachr. Akad. Wiss. U.S.S.R.* **60**, 993 (1948); ^b Yu. A. Arbusow und A. Pisha, *Nachr. Akad. Wiss. U.S.S.R.* **116**, 71 (1957) und früher; ^c Yu. A. Arbusow, A. J. Finkelstein und P. P. Shorygin, *J. Phys. Chem. (Moskau)* **24**, 802 (1950); ^d Yu. A. Arbusow und T. A. Masstrjukowa, *Ber. Akad. Wiss. U.S.S.R.* **665** (1952).

Wir haben daher die Reaktion verschiedener cyclischer Diene mit Nitrosobenzol untersucht.

Cyclopentadien reagiert leichter als Cyclohexadien, die Lösung in Äther bei 0° wird bereits im Verlauf einer Stunde entfärbt. Das Addukt, 3-Phenyl-2-oxa-3-azabicyclo-[2.2.1]-hepten-(5) (I) ist—wahrscheinlich wegen der Ringspannung—besonders im unreinen Zustand recht instabil, in Lösung tritt bei Zimmertemperatur meist völlige Rückspaltung in die Komponenten ein. Das Cyclohexadienaddukt, 3-Phenyl-2-oxa-3-azabicyclo-[2.2.2]-octen-(5) (II) spaltet dagegen auch in siedendem Benzol erst teilweise auf. Die Doppelbindung im spannungsreichen Bicyclus von I reagiert mit Phenylazid, das entstehende Hydrotriazol (III) ist stabil. Für das Vorliegen einer erheblichen Ringspannung spricht auch der Verlauf der Hydrierung bei -5° in Gegenwart von Pt-Kohle: das gesättigte Oxazin (IV) ist nur eines der Hydriungsprodukte, es konnte nur unrein gewonnen werden; daneben werden als Folgeprodukt der Ringspaltung 3-N-Phenylaminocyclopentanol (V) und als Reduktionsprodukt des durch Rückspaltung gebildeten Nitrosobenzols Anilin gefunden. Auch bei der Reduktion mit Zn in Essigsäure-Äther bei 0° macht sich die Rückspaltung des Adduktes I bemerkbar: hier treten neben 4-N-Phenylaminocyclopenten-(2)-ol-(i) (VI) Hydrazobenzol und Anilin als Produkte auf. Das DiacetylDerivat (VII) von VI kann seinerseits leicht zu dem entsprechenden V-Derivat (VIII) hydriert werden.

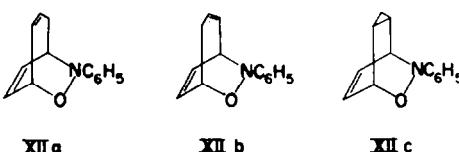


Bei V kann nun die *cis*-Stellung der Substituenten leicht bewiesen werden: nur aus dieser Stellung heraus ist bei der Umsetzung mit Aldehyden ein erneuter Ringschluss zum bicyclischen 1,3-Oxazin, IX, möglich, wir erhielten die Stammverbindung bei der Reaktion von V mit Formalinlösung.



Die Umsetzungen beim *Cyclohexadien* verlaufen analog, auf diese Weise sind aus dem N-Phenyl-2-oxa-3-azabicyclo-[2.2.2]-octen-(5) (II) *cis*-4-Phenylaminocyclohexen-(2)-ol-(1) (X) und der entsprechende gesättigte Aminoalkohol zugänglich. Dagegen schlugen Versuche, *Furan* als Dien bei der Diels-Alder-Reaktion mit Nitrosobenzol einzusetzen, fehl.

Während die Diensynthese von Nitrosobenzol mit Cyclopentadien und Cyclohexadien unter milden Bedingungen glatt und leicht verläuft, konnte bei *Cycloheptadien* nach analogem Verfahren auch bei langer Versuchsdauer keine Addition erreicht werden. Dagegen reagierte *Cycloheptatrien*,* wenn auch langsam und in mässiger Ausbeute. Für das Addukt kommen 3 Konstitutionsformeln in Frage: Neben den beiden "normalen" XIIa und XIIb, die sich in der Lage der zweiten Doppelbindung unterscheiden, sollte eine dritte, XIIc, möglich sein, bei der das Trien als Norcaradien reagiert. Eine solche Reaktionsweise war von Alder und Jacobs⁴ bei den Diensynthesen von Cycloheptatrien mit Acetylendicarbonsäureester und mit Maleinsäureanhydrid nachgewiesen worden.



Zur Entscheidung haben wir die gleichen Reaktionen, wie sie Alder und Jacobs beschreiben, auch bei unserem Addukt durchgeführt:

Verhalten des Cycloheptatrienadduktes		
Reaktion	mit Maleinsäureanhydrid (M) bzw. Acetylendicarbon- säureester (A)	mit Nitrosobenzol
Hydrierung in Gegenwart von PtO_2	(M) Dihydroderivat	Tetrahydroderivat (XIII)
Hydrierung in Gegenwart von Raney-Ni	bei Atmosphärendruck (M,A): Dihydroderivat; bei 100° und 150° zu Tetrahydroderivat mit Endocyclopropylengruppe	bei Atmosphärendruck XIII, daneben gesättigter Aminoalkohol (XIV)
Oxydation mit Permanganat	Cyclopropandicarbonsäure	(bei der Diacetylverbindung des ungesättigten Aminoal- kohols XV): Acetanilid

Das Cycloheptatrien–Nitrosobenzoladdukt verhält sich also anders als die ähnlich gewonnenen carbocyclischen Verbindungen: es werden sowohl bei Hydrierung an PtO_2 als auch mit Raney-Ni 2 Mol H_2 aufgenommen, das Produkt XIII ist als 2-Oxa-3-azabicyclo-[3.2.2]-nonan aufzufassen; bei der Oxydation des Diacetyl derivats des Aminoalkohols XV, der durch Zn-Staub-Essigsäure-Reduktion aus XII entsteht, konnten keine Bruchstücke gefasst werden, die noch den Cyclopropanring enthalten.

Zur Klärung der Struktur wurde ferner das Protonenresonanzspektrum von XII

* Wir danken der Deutschen Shell AG., Hamburg, für die Überlassung dieses Produkts.

⁴ K. Alder und G. Jacobs, *Chem. Ber.* **86**, 1528 (1953).

in CS_2 und CCl_4 aufgenommen und mit dem des Cyclohexadienderivats II verglichen.* Die beiden Spektren unterscheiden sich ausserordentlich, für die endo-Propenostruktur XIIa bzw. b des Cycloheptatrienadduktes spricht:

—es treten ausser einem Signal bei 101 Hz (bezogen auf H_2O 40 M H_2), das den $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$ -Protonen zuzuordnen ist, keine Resonanzen über 100 Hz auf. Die Signale des Cyclopropylsystems liegen allgemein bei 180 Hz.

Im Spektrum von II tritt bei 16 Hz eine Signalgruppe auf, die nach Lage und Stärke zu den beiden, dem N-bzw.O-Atom benachbarten CH-Gruppen gehören muss. Im Spektrum von XII findet man an dieser Stelle zwei getrennte Signale, weil nunmehr (bei Annahme der endo-Propenostruktur) die elektronische Abschirmung der einen CH-Gruppe durch die benachbarte Doppelbindung verändert ist. Die Endo-Cyclopropylenstruktur hätte die gleiche "Symmetrie" wie das Cyclohexadienderivat II.

Wir halten aus diesen Gründen XII für das N-Phenyl-2-oxa-3-azabicyclo-[3.2.2]-nonadien, wobei zwischen den isomeren Formen XIIa und b noch nicht entschieden werden kann. Die Zn-Staub-Eisessig-Reduktion des gesättigten bicyclischen Oxazins XIII liefert *cis*-4-Phenylaminocycloheptanol (XIV). Über die Stereochemie der Addukte und die Kinetik ihrer Bildung soll später berichtet werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

N-Phenyl-2-oxa-3-azabicyclo-[2.2.1]-hepten-(5) (I)

5.35 g Nitrosobenzol wurden in 50 ml Äther gelöst, die Lösung wurde auf 0° gekühlt, 4.1 g frisch destilliertes Cyclopentadien zugefügt und die Lösung bei 0° stehen gelassen. In einer Stunde ging die grüne Farbe der Lösung bis auf gelb zurück; nach 2 Stunden wurden der Äther und das überschüssige Cyclopentadien abgesaugt. Der schmierige Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Alkohol, durch Umkristallisieren aus wenig Alkohol bei -70° wurden 6.8 g I (78% d.Th.) gewonnen, F.32-34°. Die Substanz zersetzt sich bei Raumtemperatur allmählich. (Gef. C, 75.61; H, 6.52; N, 8.06; $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$ erfordert: C, 76.27; H, 6.40; N, 8.08%).

Phenylazidaddukt (III)

0.5 g I wurden in 0.5 g Phenylazid gelöst. Nachdem die Lösung 24 Stunden bei 0° gestanden hatte, setzte Kristallabscheidung ein, nach 48 Stunden war der grösste Teil der Probe erstarrt. Aus Petroläther umkristallisiert, schmolz das Addukt bei 143-144°. (Gef. C, 70.30; H, 5.58; N, 19.51; $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ erfordert: C, 69.86; H, 5.52; N, 19.17%).

Hydrierung von I

Zur Hydrierung wurde I nicht erst isoliert, vielmehr wurde zu einer Lösung von 4 g Nitrosobenzol in 40 ml Äther und 4 g Cyclopentadien nach der Entfärbung 1 g Platin-Kohle zugesetzt und dann die Lösung im Eis-Salz-Bad bei Atmosphärendruck hydriert. Statt der berechneten 1880 ml wurden in 8 Stunden 2740 ml H_2 aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Absaugen des Äthers wurde der Rückstand im Vakuum bei 1 mm Druck destilliert. Es wurden aufgefangen: (a) Vorlauf bis 100° (grösstenteils bei ca. 45°), 1 g, hauptsächlich Anilin, charakterisiert durch IR-Spektrum, (b) K_{p_1} , 116-126°, 2 g. Durch einen Begleitstoff, der sich auch durch erneute Destillation nicht entfernen liess, war diese Fraktion stark orange gefärbt. Nach dem IR-Spektrum sollte es sich um N-Phenyl-2-oxa-3-azabicyclo-[2.2.1]-heptan (IV) handeln. Eine ein zweites Mal destillierte Probe mit $K_{p_1,124}$ war noch verunreinigt: (gef. C, 76.89, H, 7.60, N, 9.73. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$ erfordert: C, 75.40, H, 7.47, N, 8.00%) (c) K_{p_1} 150-155°, 2 g *cis*-3-N-Phenylaminocyclopentanol (V). Eine Probe wurde mit Natriumacetat und Acetanhydrid 1 Stunde auf 140° erhitzt und dann mit verd. Natronlauge neutralisiert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus Petroläther umkristallisiert.

* Wir danken der Badischen Anilin-u. Soda-fabrik, Ludwigshafen, u. Herrn Dr. Bügel für die Aufnahme und Auswertung der Spektren.

Diacetat VIII F. 79–81° (Gef. C, 69·59; H, 7·40; N, 5·52; $C_{15}H_{19}NO_3$ erfordert: C, 68·94; H, 7·33; N, 5·36%).

Reduktion von I. Auch zur Reduktion wurde I nicht erst isoliert. Zu einer Lösung von 5 g Nitrosobenzol in 50 ml Äther und 5 g Cyclopentadien wurden nach der Entfärbung 50 ml Eisessig zugefügt und in die bei 0° gehaltene Lösung allmählich 13 g Zinkpulver eingetragen. Die Lösung stand dann noch eine Stunde bei 0° und 30 Minuten bei Raumtemperatur. Sie wurde mit 40 g NaOH in 100 ml Wasser alkalisch gemacht und dann zur Abtrennung flüchtiger Bestandteile der Wasserdampfdestillation unterworfen. Im Destillat wurden 2 g Anilin als Acetanilid, F.114°, identifiziert. Das Wasser-Zinkoxydgemisch wurde filtriert, der Rückstand mit 50 ml warmem Benzol ausgewaschen und das Filtrat mit diesem Benzol ausgeschüttelt. Das Benzol wurde über $CaCl_2$ getrocknet und abgesaugt. Der Rückstand wurde in wenig Alkohol aufgenommen und diese Lösung in der Wärme mit Wasser versetzt, bis Trübung eintrat. Beim Abkühlen schieden sich Kristalle aus, 0·5 g F.124–126°, nach IR-Spektrum und Analyse Hydrazobenzol. Beim weiteren Versetzen der alkoholischen Lösung mit Wasser schied sich ein Öl ab. Die Emulsion wurde mit Benzol ausgeschüttelt, das Benzol über $CaCl_2$ getrocknet und dann abgesaugt. Es blieben 2 g *cis*-4-N-*Phenylamino-cyclopenten-(2)-ol*-(1) (VI) zurück. VI wurde mit Natriumacetat und Acetanhydrid 1 Stunde auf 120° erwärmt. Dann wurde mit verd. Natronlauge neutralisiert und der Niederschlag aus Petroläther umkristallisiert; das *Diacetat VII* hat F.102–103° (Gef. C, 70·09; H, 6·87; N, 5·83. $C_{16}H_{17}NO_3$ erfordert: C, 69·48; H, 6·62; N, 5·40).

VII gibt bei Hydrierung in Gegenwart von Pt-Kohle in Cyclohexan das gesättigte Diacetat VIII.

N-*Phenyl-2-oxa-4-azabicyclo-[3.2.1]-octan* (IX)

3 g V wurden mit 15 ml Formalin vermischt und 1 Stunde auf 60° erwärmt. Die Mischung wurde dann mit 30 ml Äther ausgeschüttelt, der Äther mit Wasser gewaschen, über $CaCl_2$ getrocknet und abgesaugt. Der Rückstand wurde destilliert: 2 g IX, $K_{p_{0.5}}$ 107–110° (Gef. C, 75·69; H, 8·08; N, 7·83; $C_{12}H_{15}NO$ erfordert: C, 76·16, H, 7·99, N, 7·40%).

N-*Phenyl-2-oxa-3-azabicyclo-[3.2.2]-nonadien-(5.x)* (XII)

5 g Nitrosobenzol wurden in 50 ml Äther gelöst, zu der auf 0° gekühlten Lösung wurden 6 g Cycloheptatrien zugefügt (Molverhältnis 1:1·4). Im Verlaufe einer Woche färbte sich die Lösung dunkel. Nach 14 Tagen wurde der Äther abgesaugt, der Rückstand durch Wasserdampfdestillation von unumgesetzten Nitrosobenzol und Cycloheptatrien befreit und dann mit 50 ml Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde über $CaCl_2$ getrocknet, abgesaugt und der dunkle Rückstand mit Benzol an Al_2O_3 chromatographiert. Es wurden 1·5 g (20% d.Th.) XII, farblose Kristalle mit F.107–108°, erhalten. (Gef. C, 78·23; H, 6·60; N, 6·85; $C_{13}H_{13}NO$ erfordert: C, 78·37; H, 6·57; N, 7·03%).

N-*Phenyl-2-oxa-3-azabicyclo-[3.2.2]-nonan* (XIII)

(a) 2 g XII wurden in 20 ml Cyclohexan gelöst und in Gegenwart von 0·5 g Platin-Kohle bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Es wurden 580 ml H₂ aufgenommen (berechnet für 2 Doppelbindungen 450 ml). Der Katalysator wurde abfiltriert und mit Methanol ausgewaschen, die Lösungsmittel wurden abgesaugt. Es blieben 2 g eines gelblichen Öles zurück, das in Petroläther bei –10° kristallisierte. XIII hat F.27–28° (Gef. C, 77·41; H, 8·47; N, 6·89; $C_{13}H_{17}NO$ erfordert: C, 76·80; H, 8·45; N, 6·89%).

(b) 1 g von XII wurde in 10 ml Cyclohexan gelöst und mit Raney-Nickel bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Es wurden 236 ml H₂ aufgenommen (berechnet 224 ml). Der Katalysator wurde abfiltriert und mit Methanol ausgewaschen, die Lösungsmittel wurden abgesaugt, der Rückstand wurde mit Benzol an Al_2O_3 chromatographiert. Es wurden 2 Fraktionen aufgefangen. Die erste Fraktion blieb nach dem Absaugen des Lösungsmittels flüssig, ihr IR-Spektrum war mit dem Spektrum von XIII identisch. Nach dem Absaugen des Benzols der 2. Fraktion blieb eine geringe Menge Substanz zurück, die beim Anreiben mit Äther kristallisierte. Sie hatte den Schmelzpunkt F.54–56°, ihr IR-Spektrum war mit dem von XIV identisch.

cis-4-N-*Phenylamino-cycloheptanol* (XIV)

1 g XIII wurden in 15 ml Eisessig gelöst und mit 3 g Zinkpulver reduziert. Nach 2 Stunden wurde die Lösung mit 15 g NaOH in 30 ml Wasser alkalisch gemacht und einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Wasser-Zinkoxyd-Gemisch wurde filtriert, der Rückstand mit 30 ml warmem

Benzol ausgewaschen und das Filtrat mit dem Benzol ausgeschüttelt. Das Benzol wurde über CaCl_2 getrocknet und dann abgesaugt. Der Rückstand kristallisierte mit Äther-Petroläther. Die Kristalle, bei denen es sich um ein Ätherat handeln muss, schmolzen zwischen 55 und 60°. Bewahrt man sie einige Zeit im Vakuum auf, so verflüssigen sie sich wieder. Eine Probe wurde 48 Stunden im Vakuum aufbewahrt und dann analysiert. (Gef. C, 75·26; H, 9·05; N, 7·01; $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$ erfordert: C, 76·05; H, 9·34; N, 6·83%).

cis-4-N-Phenylaminocycloheptadienol (XV)

1 g XII wurde in 15 ml Eisessig gelöst und mit 3 g Zinkpulver reduziert. Nach 2 Stunden wurde die Lösung mit 15 g NaOH in 30 ml Wasser alkalisch gemacht, filtriert, der Rückstand mit 50 ml Äther ausgewaschen und das Filtrat mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde über CaCl_2 getrocknet und dann abgesaugt, der Rückstand erstarrte beim Reiben allmählich. Aus Petroläther umkristallisiert, hatte XV den F. 64–65·5° (Gef. C, 78·07; H, 7·63; N, 7·05; $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$ erfordert: C, 77·58; H, 7·52; N, 6·96%).

Wir danken dem Fonds der chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.