

Umlagerung von Halogennitrosopinan in 6-Halogencampheroxim

Carl Heinz Brieskorn* und Erwin Hemmer¹⁾

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg,
D-8700 Würzburg, Am Hubland

Eingegangen am 29. August 1975

Die Halogennitrosopinane **1a**, **b** lagern in Benzol oder Tetrachlorkohlenstoff bei Gegenwart von SiO_2 zu den 6-*endo*-Halogencampheroximen **3a**, **b** um. In Chloroform unterbleibt die Umlagerung, da **1a**, **b** sofort dimerisieren. Die Mechanismen der Umlagerung und Dimerisierung werden diskutiert.

Rearrangement of Halogennitrosopinane to 6-Halogencampher Oxime

The halogennitrosopinanes **1a**, **b** rearrange in benzene or carbon tetrachloride in the presence of SiO_2 to the 6-*endo*-halogencampher oximes **3a**, **b**. Rearrangement does not take place in chloroform, because **1a**, **b** dimerise immediately. The mechanisms of rearrangement and of dimerisation are discussed.

2-Chlor-3-nitrosopinan (**1a**), gelöst in Benzol, spaltet nach kurzer Zeit Chlorwasserstoff ab, wobei das bereits bekannte Pinocarvonoxim (**7**) entsteht. In Gegenwart von SiO_2 unterbleibt die Chlorwasserstoff-Eliminierung und **1a** erfährt eine *Wagner-Meerwein*-Umlagerung zu 6-Chlorcampheroxim (**3a**)²⁾. Diese durch NMR-Spektroskopie gewonnene Feststellung haben wir inzwischen hinsichtlich Struktur von **3a** und Mechanismus der Umlagerung näher untersucht. So konnten wir zunächst zeigen, daß auch die Bromverbindung **1b** auf gleichem Wege herstellbar ist und zu 6-Bromcampheroxim (**3b**) umlagert. Jodnitrosopinan war nicht erhältlich, da Nitrosyljodid nicht an α -Pinen addiert wird.

Beweis der Camphanstruktur

Zum Beweis der Camphanstruktur in beiden Halogenderivaten gingen wir von 6-Bromcampheroxim (**3b**) aus und wollten durch reduktive Abspaltung des Broms mit Zink zu Campheroxim gelangen³⁾. In der wäßrigen Phase des Reaktionsansatzes ließen sich Bromionen nachweisen. Im IR des bromfreien Umsetzungsproduktes waren jedoch keine Oxim-Banden erkennbar. Eine IR-Bande bei 2220 cm^{-1} wies vielmehr auf das Vorliegen einer Nitrilgruppe hin⁴⁾. Nach chromatographischem Auftrennen des Umsetzungsproduktes erhielten wir drei Verbindungen. Der Hauptanteil mit 94% entfiel auf α -Campholenonitril (**5**). Zu etwa 1% war Campher mitentstanden. Die dritte Verbindung (5%) konnten wir nicht identifizieren. β -Campholenonitril war gaschromatographisch

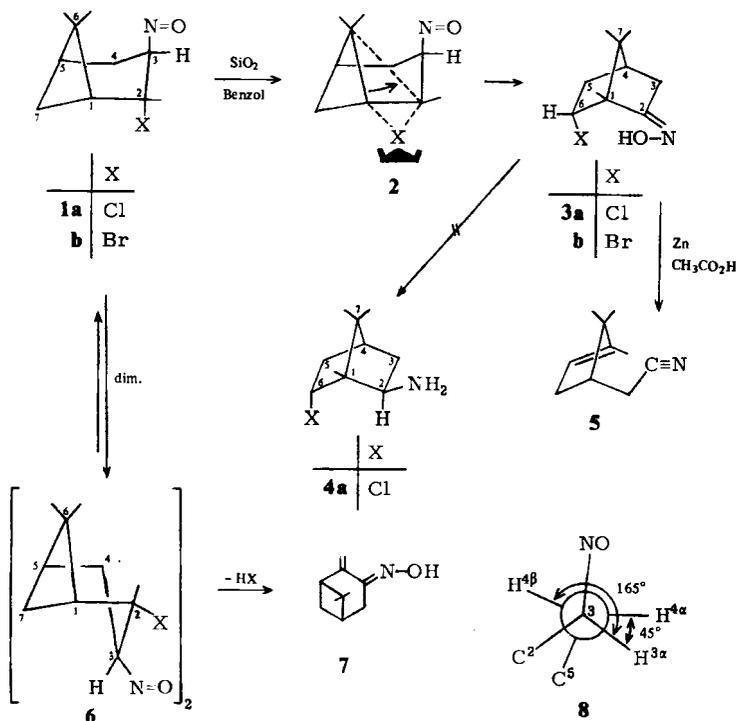
¹⁾ E. Hemmer, Teil der Dissertation, Univ. Würzburg 1973.

²⁾ C. H. Brieskorn und W. Russow, *Experientia* **24**, 655 (1968).

³⁾ N. Zelinsky und N. Schlesinger, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **41**, 2429 (1908).

⁴⁾ H. Williams und J. Fleming, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, S. 59, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1968.

auszuschließen. Zum Vergleich stellten wir **5** aus Campheroxim durch Erhitzen mit 25proz. Schwefelsäure her⁵⁾. Hierbei entsteht in geringer Menge auch β -Campholenonitril. Mit der Identifizierung von **5** als Hauptprodukt der Reduktion von **3b** ist auch auf chemischem Wege bewiesen, daß **3a** und **b** ein Camphangerüst besitzen.



Stellung des Halogens am Camphangerüst

Um die Stellung des Halogens an C-6 des Camphangerüsts zu klären, führten wir eine stereoselektive Reduktion der Oximgruppe an Campheroxim und an **3a** mit Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4) durch. Aus Campheroxim entsteht mit 99proz. Ausbeute Isobornylamin^{6,7)}. Bei **3a** unterbleibt die Reduktion der Oximgruppe zum zugehörigen Amin **4a**. Die räumliche Annäherung von LiAlH_4 an die Oximgruppe des Campheroxims sollte wegen der geminalen Methylgruppe nur von „unten“ her erfolgen. Eine sterische Behinderung ist bei Campheroxim nicht zu erwarten. Stünde Chlor in **3a** in *exo*-Stellung, so sollten die komplexen Hydridionen die Oximgruppe gleichfalls reduzieren. Das Ausbleiben der Reduktion könnte auf die *endo*-Stellung des Halogens in **3a** zurückzuführen sein. Beweisend für diese Stellung werten wir das NMR-Signal des 6-ständigen Protons. Sein Signal liegt bei $\delta = 4.2$ ppm. Zum Vergleich zogen wir Borneol (H an C-2 *exo*)

⁵⁾ F. Tiemann, Ber. Deut. Chem. Ges. **29**, 3007 (1896).

⁶⁾ A. J. Fry und J. H. Newberg, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 6374 (1967).

⁷⁾ J. D. Roberts und M. C. Caserio, Basic Principles of Organic Chemistry, S. 456, W. A. Benjamin Inc., New York, Amsterdam 1965.

und Isoborneol (H an C-2 *endo*) heran. Bei Borneol zeigt das Proton ein Doppel-Dublett, bei Isoborneol ein Triplett. **3a** weist ähnlich wie Borneol ein Doppel-Dublett auf. Damit steht an C-6 von **3a** das Proton *exo*, das Chlor *endo*.

Mittels der Doppelresonanztechnik wiesen wir nach, daß das Signal des Protons an C-6 in **3a** bei $\delta = 4.2$ ppm ($J_{exo,exo} = 3.9$ Hz; $J_{exo,endo} = 9.7$ Hz) auch als X-Teil eines AMX-Systems angesprochen werden kann. Wird bei $\delta = 4.2$ ppm eingestrahlt, so fallen die beiden Doppel-Dubletts bei $\delta = 1.5$ (A-Teil) und $\delta = 2.7$ ppm (M-Teil) zu Dubletts zusammen. Die beiden Protonen an C-5 von **3a** erscheinen also deutlich voneinander verschoben, verursacht durch die entschirmende Wirkung des Chlors auf das *exo*-Proton bei $\delta = 2.7$ ppm⁸⁾.

Die OH-Gruppe des Oxims sollte bei **3a** *anti*-Stellung zu den Wasserstoffatomen an C-3 einnehmen. Dies folgerten wir aus dem NMR, in dem, bezogen auf Campher, keine Verschiebungen der Protonen an der zur Oximgruppe α -ständigen Methylengruppe (C-3) auftraten⁹⁾.

Konformation des monomeren und dimeren Chlornitrosopinans

1a ist als blaufarbenes Monomeres nur kurzfristig beständig. Dann dimerisiert es zu einer farblosen kristallinen Verbindung **6**. In einigen Lösungsmitteln (Benzol, Tetrachlorkohlenstoff) und in der Schmelze stehen Dimeres **6** und Monomeres im Gleichgewicht. Der Anteil an Monomerem ist in Benzol auf Grund eines Vergleichs der blauen Farbe größer als in Tetrachlorkohlenstoff. Eine Verhältnisangabe, die wegen Versagens exakter Meßmethoden nur auf Schätzungen beruhte, ergab <2% Monomeres. Wird **6** in Chloroform gelöst, so bleibt der dimere Zustand bei 20°C einige Zeit erhalten. Bei 30°C entsteht zum Teil das blaue Monomere, doch verschwindet die Farbe rasch, und unter Chlorwasserstoff-Abspaltung entsteht Pinocarvonoxim (**7**).

In Benzol oder Tetrachlorkohlenstoff entsteht aus **6** in Gegenwart von $\text{SiO}_2(\text{Al}_2\text{O}_3)$ durch *Wagner-Meerwein*-Umlagerung **3a** bzw. **b**. Wird Chloroform als Lösungsmittel für **6** gewählt, so läuft die Umlagerung nicht ab. Sie kann folglich nur erfolgen, weil in Benzol oder Tetrachlorkohlenstoff noch monomeres **1a** bzw. **b** vorliegt und dieses aus **6** laufend nachgeliefert wird. In polaren Lösungsmitteln (Nitromethan, Schwefeldioxid) lagert **6** nicht in **3a** um. Nach einigem Stehenlassen reagiert die Lösung stark sauer und nimmt rote Farbe an. Das Reaktionsprodukt besitzt harzartige Beschaffenheit. Werden statt SiO_2 oder Al_2O_3 stark ionisierend wirkende Komplexbildner (HgCl_2 , SnCl_2 , SnCl_4 , ZnCl_2) verwendet, so erfolgt in Benzol aus **6** keine Umlagerung, sondern es wird Chlorwasserstoff abgespalten. Im Gegensatz zur Umlagerung von Pinenhydrochlorid in Bornylchlorid dürfte daher die Umlagerung von **1a** zu **3a** intramolekular ablaufen. Die beste Voraussetzung für einen intramolekularen Verlauf ist gegeben, wenn das Halogen schon im monomeren **1a** und **b** die räumliche Lage einnimmt, welche ihm im Umlagerungsprodukt **3a** bzw. **b** zukommt. Laut NMR verläuft die Reaktion offensichtlich stereospezifisch, da ausschließlich 6-*endo*-Halogenampheroxim gefunden wird. Somit ist als Konformation für das monomere **1a** die Wannensform anzunehmen, bei der Chlor- und Nitrosogruppe axial stehen. Die intramolekulare Reaktion dürfte durch den Angriff des Katalysators (SiO_2 , Al_2O_3) eingeleitet werden. In dem angenommenen koplanaren Übergangskomplex

⁸⁾ J. Musher, Mol. Phys. 6, 93 (1963).

⁹⁾ R. Haller und W. Zirriakus, Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 22 (1970).

2 mit einem Chlor zwischen C-1 und C-2 erfolgt die Ablösung des Halogens von C-2, Wanderung der Brücke von C-1 nach C-2 und Anlagerung des Halogen-Atoms an C-1^{*)}. An C-1 und C-2 erfolgt jeweils Waldensche Umkehr¹⁰⁾.

Beim Dimerisieren von **1a** und **b** zu **6** erfolgt Übergang in die Sesselform, wobei Chlor in die äquatoriale Lage umklappt. Die Voraussetzung für den Katalysatorangriff, der koplanare Übergangszustand, ist nicht mehr gegeben. Außerdem wird in dieser Konformation die Annäherung des Katalysators von „unten“ erschwert.

Die äquatoriale Stellung der *trans*-Bis-nitrosogruppe an C-3 in **6** haben wir über die Kopplungskonstante des am gleichen C-Atom befindlichen Protons bewiesen. Es erscheint bei $\delta = 6.1$ ppm. Aus der Newman-Projektion **8** von **6** ergeben sich für ein an C-3 axial stehendes Proton zu den Protonen an C-4 Winkel¹¹⁾ von 45° und von 165° . Nach Karplus¹²⁾ berechnen sich daraus die Kopplungskonstanten $J_{3\alpha,4\alpha} = 3.9$ Hz; $J_{3\alpha,4\beta} = 8.5$ Hz. Bei den im NMR gemessenen Konstanten ($J_{3\alpha,4\alpha} = 3.5$ Hz; $J_{3\alpha,4\beta} = 7.5$ Hz) ergibt sich gute Übereinstimmung mit den für ein axial stehendes Proton berechneten Kopplungskonstanten. Beim Übergang zum Monomeren ändert sich natürlich die Konfiguration der Nitrosogruppe. Sie steht dort axial.

Aus den unterschiedlichen Konformationen von **1a** und **6** ergibt sich auch, daß die Addition des Nitrosylhalogenids an α -Pinen einem *trans*-Mechanismus folgt. Dies ist insofern von Interesse, als in neueren Arbeiten auch ein *cis*-Additionsmechanismus diskutiert wird¹³⁾.

Wir haben zu danken: Herrn Dr. A. Mosandl, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Universität Würzburg, für die Diskussion der NMR-Spektren; Herrn Professor Dr. A. Rödig, Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg, für die Diskussion einiger Versuchsergebnisse; der Stiftung *Stipendien-Fonds des Verbandes der Chemischen Industrie* für die Gewährung eines Stipendiums an E. H.; der Firma *Antoine Chiris*, Grasse, Frankreich, für die Überlassung von α -Pinen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Schmelzpunktapparatur nach Mettler; sie sind nicht korrigiert. — IR-Spektren: IR 10 der Firma Beckman. Zuordnung der Banden nach Bellamy¹⁴⁾. — NMR-Spektren: Jeol, JNM-C-60 HL, Tetramethylsilan als innerer Standard. Zuordnung der Signale nach Suhr¹⁵⁾. — Massenspektren und GC-MS-Kopplungen: LKB-Gas Chromatograph-Mass Spectrometer Typ 9000 der Firma LKB Producter. — Die Elementaranalysen führte die Firma Robert Glier, Röhlein bei Schweinfurt, durch. — Spezifische Drehung: Lichtelektrisches Präzisionspolarimeter 0.005° der Firma C. Zeiss bei den Wellenlängen 578, 546, 436, 405 und 365 nm und auf die D-Linie extrapoliert. — Analytische Gaschromatographie: Fraktometer F 6/4 HF der Firma Perkin-Elmer in

*) Bezogen auf die Bezifferung des Pinan- bzw. an C-6, bezogen auf die des Bornangerüsts.

¹⁰⁾ P. D. Bartlett und I. Pöckel, J. Amer. Chem. Soc. **59**, 820 (1937).

¹¹⁾ T. Suga, T. Shishibori, T. Hirata und T. Matsuura, Bull. Chem. Soc. Japan **41**, 1180 (1968) [C. A. **69**, 59399 (1968)].

¹²⁾ M. Karplus, J. Chem. Phys. **30**, 11 (1959); J. Amer. Chem. Soc. **85**, 2870 (1963).

¹³⁾ J. Meinwald, Y. C. Meinwald und T. N. Baker III, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 2513 (1963), und **86**, 4074 (1964).

¹⁴⁾ L. J. Bellamy, Ultrarotspektrum und chemische Konstitution, Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1966.

¹⁵⁾ H. Suhr, Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, Springer-Verlag, Berlin 1965.

Verbindung mit dem Schreiber Kompensograph L 280 × 288 der Firma Siemens. Das Gerät besitzt einen Flammenionisationsdetektor. Es wurden folgende Säulen verwendet: R-Golay-Säule, Wandbeschichtung Polypropylenglycol R (Ucon LB 50₄), 50 m × 0.25 mm; SE 30-Golay-Säule, Wandbeschichtung Silikongummi SE 30, 50 m × 0.25 mm. Arbeitsbedingungen: Säulentemp. 95 °C; Einspritzblocktemperatur 200 °C; Trägergas N₂; Strömungsgeschwindigkeit 1.5 bis 1.6 ml/min; Papiervorschub: 1 cm/min.

2-Chlor- (1a) und 2-Brom-3-nitrosopinan (1b): In eine Lösung von 20 ml α -Pinen ($[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ$) in 30 ml Isoamylnitrit wird bei -30 °C unter häufigem Umschütteln in langsamem Strom Chlorwasserstoff bzw. Bromwasserstoff eingeleitet, wobei die Lösung tiefblaue Farbe annimmt. Nach etwa 30 min (abhängig von der Strömungsgeschwindigkeit der Gase) scheidet sich dimeres **1a** bzw. **b** in farblosen Kristallen ab. Zur vollständigen Abscheidung wird das Filtrat mit weiteren 10 ml Isoamylnitrit versetzt und nochmals HCl bzw. HBr eingeleitet. Unreines **1a** und **b** werden in wenig Chloroform gelöst und durch Eingießen in 2 Liter Methanol ausgefällt. Aus Chloroform/Methanol farblose Kristalle **1a**, Schmp. 109–111 °C (Lit.¹⁶⁾ 109–111 °C), $[\alpha]_D^{20} : \pm 0^\circ$ (CHCl₃), Ausb. 60%.

1b, farblose Kristalle, Schmp. 92 °C, $[\alpha]_D^{20} : \pm 0^\circ$ (CHCl₃), Ausb. 15%. – IR (KBr): 760 (C–Br), 1205 (*trans*-bis-Nitrosogruppe), 1360–1380 (gem. CH₃) cm⁻¹.

(C₁₀H₁₆BrNO)₂ (492.2) Ber. C 48.90 H 6.54 Br 32.45 N 5.70

Gef. C 49.00 H 6.72 Br 32.14 N 5.35

Bromwasserstoff wurde durch Zutropfen von Brom in siedendes Tetralin erhalten. Zur Entfernung beigemischten Broms wird das entweichende HBr durch mit Tetralin beschickte Waschflaschen geleitet.

6-Chlor- (3a) und 6-Bromcampherxim (3b): 500 mg dimeres **1a** bzw. **1b** in 40 ml Benzol werden nach dem Auftreten der blauen Farbe unter Rühren mit 10 g SiO₂ (0.05–0.2 mm Merck) oder 10 g Al₂O₃ (sauer, Akt.-St. I) versetzt. Nach 2–3 min verschwindet die blaue Farbe. Das Lösungsmittel wird im Warmluftstrom verdunstet und das getrocknete Adsorbat anschließend im Soxhlet mit Äther extrahiert. **3a** bzw. **b** fallen aus dem Ätherextrakt aus und werden aus Petroläther/Äther (1:1) kristallisiert. **3a**, farblose Nadeln, Schmp. 188 °C (Lit.²⁾ 182 °C). Ausb. 36% (SiO₂); 38% (Al₂O₃).

3b, farblose Nadeln, Schmp. 189 °C, Ausb. 35% (SiO₂), 40% (Al₂O₃).

C₁₀H₁₆BrNO (246.1) Ber. C 48.90 H 6.54 Br 32.45 N 5.70

Gef. C 49.08 H 6.87 Br 32.05 N 5.58 Mol.-Masse 246 (MS)

IR (KBr): 3290 (Oxim-OH), 1675 (C=N), 2960–2980 (CH), 1360–1380 (gem. CH₃), 850 cm⁻¹ (C–Br). – ¹H-NMR (DMSO): $\delta = 0.82$ ppm (s, 3H, 1-CH₃), 0.92–1.08 (s, 6H, 2 × 7-CH₃), 4.38 (dd, 1H, 6-H; $J_{\text{exo,endo}} = 13.5$ Hz); 10.2 (s, H, NOH).

Nachweis von α -Campholenonitril (2,2,3-Trimethyl-3-cyclopenten-1-essigsäurenitril, 5): 100 mg **3b** werden in 0.5 ml Eisessig und 0.2 ml Wasser mit 200 mg Zinkstaub versetzt und unter Rühren 4 h unter Rückfluß erhitzt³⁾. Nach Verdünnen mit Wasser und Neutralisieren mit Natriumhydrogencarbonat wird mit Äther ausgeschüttelt. Nach Verdunsten des Äthers hinterbleibt ein öliger Rückstand, der im IR eine deutliche Nitrilbande bei 2220 cm⁻¹ zeigt⁴⁾. Über eine SE 30-Golay-Säule und eine R-Golay-Säule war gaschromatographisch nur α -Campholenonitril (5), dagegen kein β -Campholenonitril nachweisbar.

Zu Vergleichszwecken wurden **5** aus Campherxim und 25 proz. Schwefelsäure nach *Tiemann*⁵⁾ und β -Campholenonitril aus Campherxim und Jodwasserstoffsäure nach *Tiemann*¹⁷⁾ hergestellt.

¹⁶⁾ J. L. Simonsen, *The Terpenes*, 2. Ed., Vol. II, S. 179, University Press, Cambridge 1957.

¹⁷⁾ F. *Tiemann*, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **28**, 1079 (1895), und **30**, 242 (1897).

Beide Nitrile wurden durch GC, IR, NMR charakterisiert. Die quantitative Aussage erfolgte aus dem GC mittels der 100%-Methode.

Reduktion von 6-Chlorcampherxim (3a) mit LiAlH₄: 500 mg **3a** (2.5 mmol) in 10 ml wasserfreiem Äther werden zu einer Suspension aus 300 mg 80proz. LiAlH₄ (5 mmol) in 40 ml wasserfreiem Äther unter kräftigem Rühren zugetropft. Anschließend wird 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach 2-tägigem Stehenlassen wird der Ansatz zunächst mit Wasser, anschließend mit 10proz. Salzsäure versetzt, bis die wäbr. Schicht deutlich sauer reagiert. Sie wird mittels Äther ausgeschüttelt. Unter Kühlen wird die wäbr. Schicht dann mit 5 N KOH bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt. Die nur noch schwach trübe Lösung wird mehrmals mit Äther extrahiert, die Ätherauszüge werden über Natriumsulfat getrocknet. Die Ätherlösung wird auf 1 ml eingengt, mit 5 ml CCl₄ versetzt und der Äther dann vollständig abdestilliert. Von der in CCl₄ gelösten Substanz wird ein IR-Spektrum aufgenommen.

Spektralphotometrische Bestimmung des Konzentrationsverhältnisses von monomerem zu dimerem Chlornitrosopinan in Benzol: Eine gesättigte Lösung von monomerem **1a** in Benzol (0.008 M) zeigt nur eine schwache Bande bei 695 nm, hervorgerufen durch den n→π*-Übergang der NO-Gruppe. Nach Lüttke¹⁸⁾ kommt monomeren Nitrosokohlenwasserstoffen ein ε zwischen 20 und 50 zu. Wird der Wert 50 in die Formel $E = \epsilon \cdot c \cdot d$ eingesetzt, so errechnet sich der Anteil an monomerem **1a** zu 2%. Dieser Wert stellt aber nur eine grobe Schätzung dar, da die für ε angenommene Größe nicht zutreffen braucht. Der molare Extinktionskoeffizient von **1a** ist nicht zu ermitteln, da **1a** nicht isoliert werden kann.

¹⁸⁾ W. Lüttke, Habilitationsschrift, Univ. Freiburg/Brg. 1955.