

Synthese von 2,4,6-Tri-*tert*-butyl-[1-¹³C]anilin und 2,4,6-Tri-*tert*-butyl-[1-¹³C]brombenzol

Wolfgang Rundel

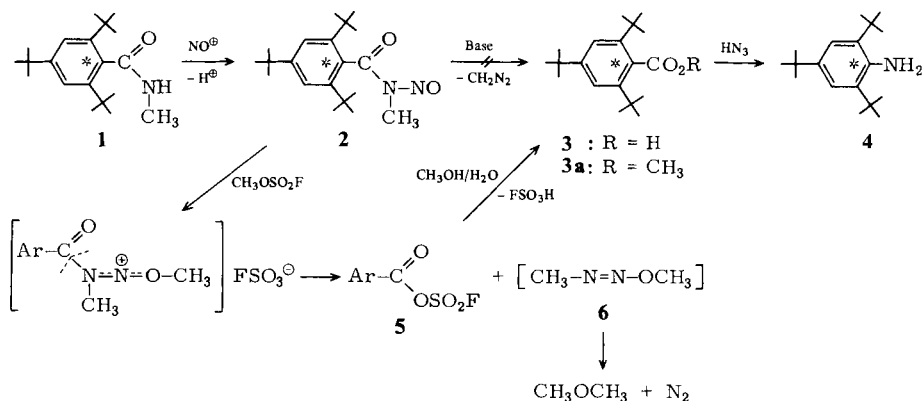
Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen,
Auf der Morgenstelle, D-7400 Tübingen 1

Eingegangen am 2. Mai 1978

Synthesis of 2,4,6-Tri-*tert*-butyl-[1-¹³C]aniline and 2,4,6-Tri-*tert*-butyl-[1-¹³C]bromobenzene

The preparation of the title compounds **4** and **7**, starting from 2,4,6-tri-*tert*-butyl-*N*-methyl-[1-¹³C]benzamide (**1**) is described.

In einer früheren Notiz¹⁾ wurde die Darstellung von 2,4,6-Tri-*tert*-butyl-[1-¹³C]benzonnitril und ein Weg zur Überführung dieser Verbindung in das entsprechend ¹³C-markierte *N*-Methylamid **1** beschrieben. **1** sollte sich nach bekannten Methoden, beispielsweise auf dem Weg **1** → **2** → **3** in das ¹³C-markierte Anilin **4** überführen lassen, das sich seinerseits als Ausgangsverbindung für die Synthese weiterer in der 1-Position ¹³C-markierter 2,4,6-Tri-*tert*-butylbenzol-Derivate eignet.



In praxi ließ sich der oben skizzierte Weg, obwohl an anderen sterisch gehinderten Verbindungen erprobt²⁾, nicht direkt realisieren; die Nitrosverbindung **2** erwies sich als so stabil, daß selbst in siedendem Ethylenglycol die gewünschte Spaltung **2** → **3** nicht eintrat³⁾. Eine Zufallsbeobachtung führte dann zu einer unerwarteten Lösung des Problems. Beim Eintragen des festen⁴⁾ Nitrosamids in Fluorsulfonsäure-methylester („magic methyl“)⁵⁾ beobachtet man eine heftige Gasentwicklung,

¹⁾ W. Rundel, Chem. Ber. **108**, 1779 (1975).

²⁾ Z. B.: M. E. Kuehne, J. Am. Chem. Soc. **83**, 1492 (1961); an Podocarpinsäure-methylamid.

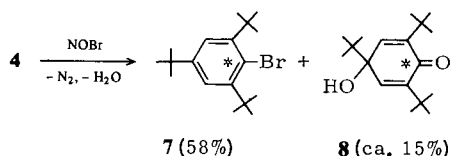
³⁾ Einzige erkennbare Reaktion war eine geringfügige Entnitrosierung unter Rückbildung von **1**.

⁴⁾ Mit einer etherischen Lösung von **2** unterbleibt die Reaktion.

⁵⁾ *Vorsicht!* Diese Verbindung ist äußerst toxisch, vgl. Nachr. Chem. Techn. **24**, 424 (1976); Chem. Eng. News **54** (36), 5 (1976).

und es erfolgt augenblicklich die gewünschte Spaltung zur Säure **3** im Gemisch mit deren Methylester **3a**, und nach Verseifen des Esteranteils erhält man **3** in über 90% Ausbeute. Diese überraschende Reaktion dürfte in Analogie zur Bildung der *Hünig*schen Alkoxydiazonium-Ionen⁶⁾ über eine Methylierung am Nitroso-Sauerstoff ablaufen, der sich hier Entacylierung und Zerfall des Azoethers **6** anschließen; das gemischte Anhydrid **5** liefert bei der Aufarbeitung dann **3** bzw. **3a**.

Für den Erfolg des *K. F. Schmidt*-Abbaus (**3** → **4**) ist die Konzentration der verwendeten Schwefelsäure von ausschlaggebender Bedeutung; schon mit einer ca. 96proz. Säure ließen sich nur noch mäßige Ausbeuten an **4** erzielen; ebenso darf keinesfalls die Reaktionszeit wesentlich verlängert werden. Durch Reaktion mit Nitrosylbromid⁷⁾ läßt sich aus **4** in mittlerer Ausbeute das ebenfalls als Ausgangsmaterial für die Synthese weiterer 1-¹³C-markierter 2,4,6-Tri-*tert*-butylbenzol-Derivate verwendbare Brombenzol **7** (neben **8**⁸⁾) gewinnen.



Diese Arbeit erfreute sich der Unterstützung durch den *Fonds der Chemischen Industrie* und in der Anfangsphase durch die *Deutsche Forschungsgemeinschaft*.

Experimenteller Teil

Die beschriebenen Umsetzungen wurden zuerst in derselben Größenordnung mit den nicht markierten Verbindungen ausgeführt und hierbei die Reaktionsprodukte eingehend charakterisiert (Schmp., IR, NMR, MS). Präparative DC-Trennungen wurden auf PSC-Platten Merck (Kieselgel F₂₅₄) 20 × 20 cm, 2 mm Schichtdicke, ausgeführt, Schmelzpunkte im Apparat nach Tottoli (Fa. Büchi) bestimmt. Verwendete Spektrometer: IR: Perkin-Elmer 221 (NaCl-Prisma); ¹³C-NMR: Bruker HFX 90; MS: Varian MAT 711.

2,4,6-Tri-*tert*-butyl-*N*-methyl-*N*-nitroso-[1-¹³C]benzamid (**2**): 930 mg (3.05 mmol) 2,4,6-Tri-*tert*-butyl-*N*-methyl-[1-¹³C]benzamid (**1**) (62 Atom-% ¹³C), suspendiert in 30 ml absol. Ether, werden mit 1.6 ml 2 M Methylithium-Lösung versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung und Auflösung des Amids läßt man unter Eiskühlung bis zum kurzzeitigen Bestehenbleiben der Braunfärbung von einer etherischen Nitrosylchlorid-Lösung zufließen (7 ml = 220 mg oder 3.3 mmol), rührt noch 15 min, nimmt die trübe gelbe Lösung mit mehr Ether und Wasser auf und schüttelt mehrfach mit Wasser. Das beim Entfernen des Ethers verbleibende rohe Nitrosamid wird auf einer präp. DC-Platte (5 mm PSC-Kieselgel Merck) mit Benzol/Ethylacetat (50 + 4) aufgetrennt (*R_F*-Werte (ca.) **2**: 0.6; **1**: 0.2) in 820 mg (80.3%) **2**, Schmp. 80–81.5°C, und 148 mg nicht nitrosiertes **1**, das wie oben erneut nitrosiert wird; Gesamtausbeute dann 895 mg (88%) **2** neben 45 mg (5%) **1**. **2** kristallisiert aus wenig Methanol in gelben Nadelchen, Schmp. 82–83°C.

IR (KBr) der nichtmarkierten Verbindung: 4000–3000 keine ν_{N-H}; 1720 st (C=O); 960 cm⁻¹ sst (N–N?).

C₂₀H₃₂N₂O₂ (332.5) Ber. C 72.25 H 9.70 N 8.43 Gef. C 72.12 H 9.71 N 8.23

⁶⁾ R₂N–NO + R'₃O⁺ X⁻ → [R₂N≡N≡O–R']⁺ X⁻ + R'–O–R', S. *Hünig* et al., Chem. Ber. **102**, 2093 (1969), und weitere Arbeiten.

⁷⁾ Nitrosylchlorid reagiert analog zum Chlorbenzol.

⁸⁾ Vermutlich über die entsprechende chinolide Bromverbindung (**8**, Br statt OH) bzw. deren Imin entstanden.

2,4,6-Tri-tert-butyl-[1-¹³C]benzoesäure (3) und -methylester (3a): Das durch präp. DC isolierte **2** (890 mg; 2.67 mmol) trägt man in kleinen Portionen in 5 ml Fluorsulfonsäure-methylester (Abzug!, vgl. Fußnote⁵) ein. Nach beendeter Gasentwicklung gibt man zur Zerstörung des überschüssigen Fluorsulfonsäureesters langsam zu 50 ml eisgekühltem Methanol, dem einige Siedesteinchen beigelegt sind, in einen 500(!)-ml-Erlenmeyerkolben. Wenn die unter starkem Aufschäumen ablaufende Reaktion beendet ist, versetzt man mit 150 ml Wasser, saugt nach mehrstündigem Stehenlassen im Kühlschrank ab und wäscht mit Wasser säurefrei. Zur Abtrennung von **3a** digeriert man nach dem Trocknen, ggf. nach Zufügen einer kleinen, durch Ausethern der wäßrig-methanolischen Mutterlauge noch zu isolierenden Substanzmenge, mit Petrolether (30–50°C), wobei reines **3** hinterbleibt (475 mg, 61%); der Petrolether hinterläßt den Ester **3a** mit einem geringen Gehalt an **3** als rasch erstarrendes Öl (295 mg, 36%).

Zur Verseifung von **3a** nimmt man mit einer Lösung von 1.2 g Kaliumhydroxid in 30 ml Diethylenglycol-monomethylether auf und kocht unter Durchleiten eines schwachen Stickstoffstroms 8 h⁹⁾ unter Rückfluß. Man nimmt mit Wasser und Ether auf, säuert mit verd. Schwefelsäure an und schüttelt die Etherphase mehrfach mit Wasser aus. Die aus dem Ether hinterbleibende rohe Säure wird mit 2 ml Benzol gekocht, nach völligem Erkalten abgesaugt, mit wenig Benzol/Petrolether (1:1), dann mit Petrolether (30–50°C) gewaschen und bei 100°C getrocknet (ca. 200 mg). Der Rückstand aus Mutterlauge und Waschlösung wird auf einer präp. DC-Platte mit Benzol/Ethylacetat (10 + 1) aufgetrennt und liefert aus der Zone über der braunen Startzone (R_F ca. 0.25) weiteres **3**, das zur Entfernung restlicher Verunreinigungen mit Petrolether gewaschen wird; damit erhöht sich die Ausbeute aus **3a** auf 240 mg (85%) bzw. auf 715 mg **3** (92%) aus dem eingesetzten **2**.

IR (KBr) (Lage der entsprechenden Bande der nicht markierten Verbindung): 1072 (1085); 769 (777) cm^{-1} schw.

2,4,6-Tri-tert-butyl-[1-¹³C]anilin (4): 710 mg (2.45 mmol) **3** gibt man zur Mischung aus 10 ml alkoholfreiem (!) Chloroform und 2 ml konz. Schwefelsäure (Merck, zur Stickstoffbestimmung, ca. 98proz.) in einem kleinen, zuvor gut getrockneten Dreihalskölbchen mit kurzem Kühler und Trockenrohr. Unter magnetischem Rühren trägt man bei Raumtemp. innerhalb von 1.5 h 170 mg (ca. 2.5 mmol) Natriumazid portionsweise ein, erwärmt dann im Wasserbad auf 40°C und rührt bei dieser Temp. 5 h. Man gibt auf reichlich Eis, neutralisiert mit Ammoniak und nimmt mit ca. 50 ml Ether auf. Durch Auftrennen des Rohproduktes (620 mg) auf einer präp. DC-Platte mit Cyclohexan/Benzol (3 + 1) erhält man (R_F ca. 0.3–0.5) 575 mg (89%) **4** vom Schmp. 145–146.5°C (ohne weitere Reinigung); aus einer weiteren Zone (R_F ca. 0.8) isoliert man noch nicht reines *1,3,5-Tri-tert-butyl-[2-¹³C]benzol* (28 mg, 4.5%).

2,4,6-Tri-tert-butyl-[1-¹³C]brombenzol (7) und 2,4,6-Tri-tert-butyl-4-hydroxy-[1-¹³C]-2,5-cyclohexadien-1-on (8): Zur Lösung von 570 mg (2.2 mmol) **4** in 25 ml Tetrachlormethan (z. A., trocken) in einem gut getrockneten kleinen Kolben mit Trockenrohr tropft man unter magnetischem Rühren bei –10 bis –15°C die zuvor in einem sorgfältig getrockneten Tropftrichter durch Eindestillieren von 360 mg (ca. 3.5 mmol) Nitrosylbromid¹⁰⁾ in 25 ml trockenes Tetrachlormethan (z. A.) bereitete Lösung. Anschließend erwärmt man allmählich auf 40°C, wobei der anfänglich entstandene Niederschlag unter Gasentwicklung wieder verschwindet. Die jetzt klare hellbraune Lösung schüttelt

⁹⁾ Kinet. Daten: L. R. C. Barclay, N. D. Hall und G. A. Cooke, Can. J. Chem. **40**, 1981 (1962).

¹⁰⁾ Dargestellt durch Einleiten von trockenem NO in überschüssiges Brom bei 0 bis –5°C. Aus diesem Vorrat, der gekühlt längere Zeit aufbewahrt werden kann, wird über eine ca. 50 cm lange Kolonne bei möglichst niedriger Temperatur jeweils ein kleines Quantum in eine gekühlte Ampulle überdestilliert. Dieses, im Gegensatz zu Brom schwarzbraune „NOBr“, das immer einen höheren Bromgehalt aufweist, als der Formel entspricht (vgl. einschlägige Literatur), ist gekühlt einige Tage haltbar; davon wird bei Bedarf die erforderliche Menge durch vorsichtiges Anwärmen gasförmig entnommen.

man mit Wasser, erst unter Zusatz von etwas Hydrogensulfit, dann Hydrogencarbonat, und trennt unter Nachwaschen mit Tetrachlormethan sorgfältig ab. Das rohe durchkristallisierende Reaktionsprodukt wird auf 2 präp. DC-Platten mit Cyclohexan als Laufmittel aufgetrennt; aus der obersten Zone eluiert man **7** (415 mg, 58%) vom Schmp. 173–174.5°C.

IR (KBr): 997 (1012); 732 (739) cm^{-1} . – MS (70 eV): $m/e = 324/326, 325/327$; (30%, M^{\oplus}). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 121.6$.

Aus der Zone direkt über der Auftragstelle eluiert man **8** als rasch erstarrendes Öl (ca. 100 mg, 15%), nach einmaliger Kristallisation aus Petrolether (50–70°C) Schmp. 124–126.5°C.

IR (KBr): 1610, 1595 (1655, 1630) ($\text{C}=\text{O}$ bzw. $\text{C}=\text{C}$); 1146 (1158); 805 (820) cm^{-1} .

[181/78]