

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

112. Jahrg. Nr. 8

S. 2769 – 3040

Bildung von Nitronen und anderen Folgeprodukten bei der Umsetzung von *N*-Alkyl- und *N*-Arylhydroxylaminen mit verschiedenen Acetylderivaten

Hans Günter Aurich* und Klaus Hahn¹⁾

Fachbereich Chemie der Universität Marburg,
Lahnberge, D-3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 28. November 1978

tert-Butylhydroxylamin (**2**) ergibt mit den Acetylderivaten **1a**–**c** die Nitrone **3**, mit **1d** das 1:2-Addukt **4** und mit **1e** das Isoxazolone **5**. Mit aromatischen Hydroxylaminen konnte nur das Nitron **9b** isoliert werden, sonst entstanden Folgeprodukte der Konstitution **10** oder **11/12**. Acetylendicarbonsäure-dimethylester reagiert mit den Nitronen **3** zu **13**, mit **9b** zu **14b**.

Formation of Nitrones and other Products in the Reaction of *N*-Alkyl- and *N*-Arylhydroxylamines with Various Acetylene Derivatives

The reaction of *tert*-butylhydroxylamine (**2**) with the acetylenic compounds **1a**–**c** afforded the nitrones **3**, whereas with **1d** the 1:2 adduct **4** and with **1e** the isoxazolone **5** were obtained. In the reaction with aromatic hydroxylamines only the nitrone **9b** was isolated, in the other cases secondary products of structure **10** or **11/12** were formed. Dimethyl acetylenedicarboxylate reacts with nitrones **3** to yield **13**, with **9b** to yield **14b**.

Zur Darstellung von Vinylaminylloxiden²⁾ benötigten wir Nitrone des Typs **3** bzw. **9**. Da solche Nitrone häufig eine ausgeprägte Tendenz zur Dimerisierung bzw. Polymerisierung zeigen³⁾, sind bisher in der Literatur nur relativ wenige Verbindungen beschrieben, für die die Konstitution **3** gesichert ist. Dazu gehören die von *Engberts* et al.⁴⁾ aus *p*-Tolylsulfonylacetylen und aliphatischen Hydroxylaminen und die von *Winterfeldt*⁵⁾ aus Acetylendicarbonsäurediester und aliphatischen Hydroxylaminen erhaltenen Produkte.

Wir konnten bei der Umsetzung der Acetylderivate **1a**–**c** mit *tert*-Butylhydroxylamin (**2**) die Nitrone **3a** und **b** (analog zu *Engberts*) isolieren, **3c** ließ sich – im Gegensatz

Chem. Ber. **112**, 2769–2775 (1979)

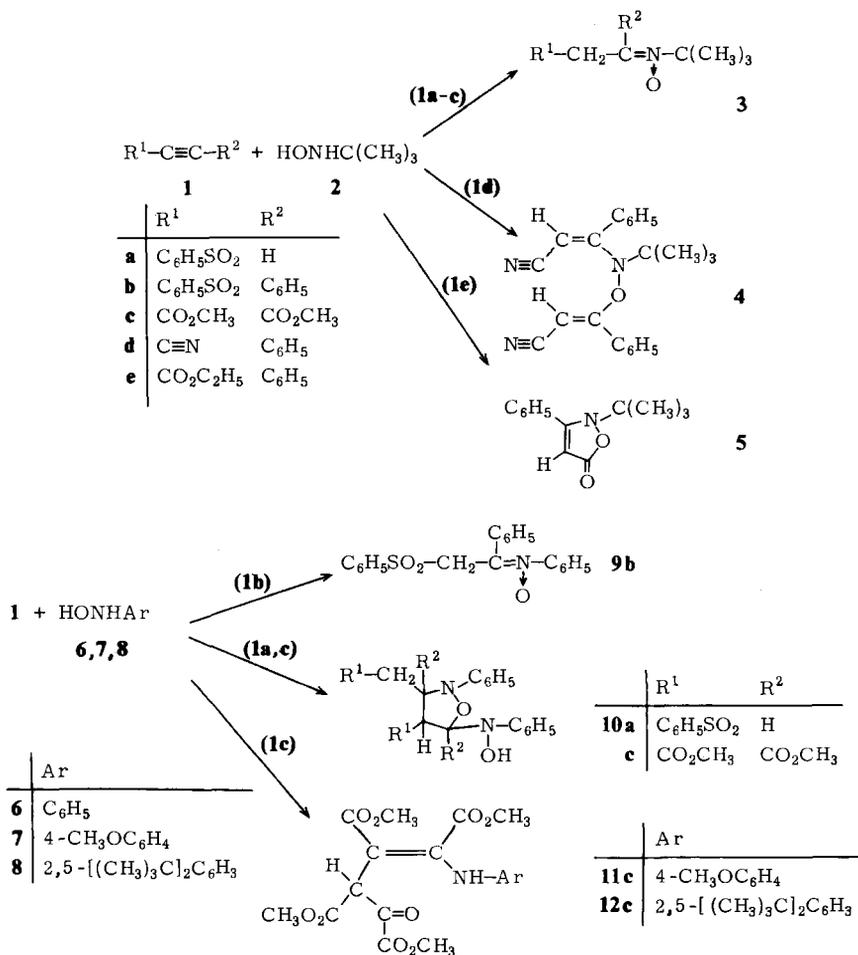
© Verlag Chemie, GmbH, D-6940 Weinheim, 1979

0009 – 2940/79/0808 – 2769 \$ 02.50/0

zur entsprechenden *N*-Methylverbindung⁵⁾ – nur in Lösung NMR-spektroskopisch nachweisen. Aus **1b** und **2** war neben **3b** auch ein *O*-Additionsprodukt, das *N*-*tert*-Butyl-*O*-[1-phenyl-2-(phenylsulfonyl)vinyl]hydroxylamin, entstanden, **1d** ergab auch bei 0°C nicht das Nitron **3d**, sondern das 2:1-Addukt **4**, während sich mit **1e** bei Raumtemperatur des Isoxazolon **5** bildete.

Mit partiell ¹⁷O-markiertem *tert*-Butylhydroxylamin ([¹⁷O]-**2**), wurde aus **1a** partiell ¹⁷O-markiertes [¹⁷O]-**3a** gewonnen. Zur Gewinnung von [¹⁷O]-**2** wurde zunächst 2-Methyl-2-nitrosopropan nach einem modifizierten Verfahren von *de Boer*⁶⁾ unter Bestrahlung in Gegenwart von partiell ¹⁷O-markiertem Sauerstoffgas in ein Gemisch aus ¹⁷O-markiertem 2-Methyl-2-nitropropan und *tert*-Butylnitrat übergeführt, das dann direkt zu [¹⁷O]-*tert*-Butylhydroxylamin reduziert wurde.

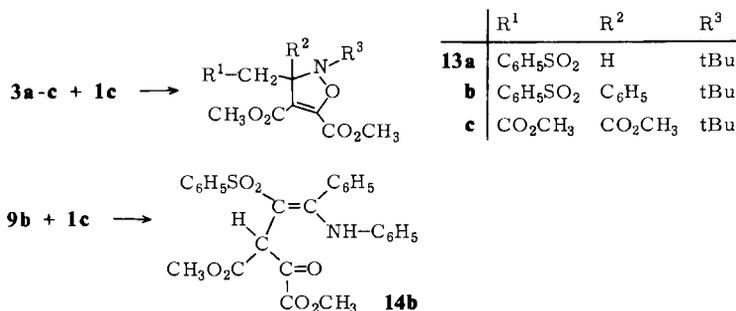
Die Reaktion der Acetylderivate **1a–c** mit Arylhydroxylaminen führte bei Temperaturen um 0°C nur in einem Falle (**1b**) zu einem isolierbaren Nitron; **9b** ist unseres Wissens das erste *N*-Phenylnitron mit einer R–CH₂-Gruppierung am Nitron-C-Atom^{6a)}.



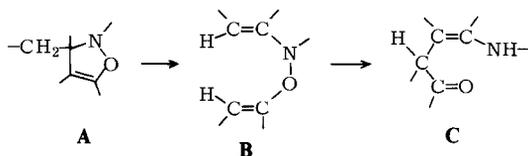
Dagegen ließen sich mit **1a** und **c** nur die 2:2-Addukte **10a** und **c**⁵⁾ erhalten. Überraschenderweise bildeten sich aus **1c** mit den Hydroxylaminen **7** und **8** unter gleichen Bedingungen direkt die Enaminoketone **11c** und **12c**.

Die Konstitution der Produkte wird durch die spektroskopischen Daten belegt, die denen bereits dargestellter analoger Verbindungen^{4,5)} gut übereinstimmen. Auch das nun in Lösung bei 0°C einige Zeit beständige **3c** zeigt mit dem entsprechenden *N*-Methyl-Derivat⁵⁾ völlige Übereinstimmung der vergleichbaren NMR-Signale.

Eine weitere Charakterisierung der Nitrone **3** und **9** erfolgte durch Umsetzung mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester (**1c**). **3a** und **b** wurden durch Umsetzung mit **1c** in Chloroform in der Siedehitze in die Cycloadditionsprodukte **13a** und **b** übergeführt. Aus **3c** bildet sich bereits ohne weiteren Zusatz von **1c** beim längeren Stehenlassen der Lösung oder sofort beim Entfernen des Lösungsmittels **13c**, das auch durch Umsetzung von **1c** mit **2** im Verhältnis 2:1 in siedendem Benzol direkt gewonnen werden kann. Bemerkenswert ist, daß die Verbindungen **13** thermisch stabil sind, während Winterfeldt⁵⁾ für das **13c** entsprechende *N*-Methyl-Derivat ($R^3 = \text{CH}_3$ statt $(\text{CH}_3)_3\text{C}$) bei 80°C eine Umlagerung in ein Enaminoketon des Typs C beobachtet hatte.



Überraschenderweise ergab das Nitron **9b** mit **1c** in siedendem Chloroform im Gegensatz zu den *N*-Alkylnitronen **3** ein Enaminoketon **14b**. Für die Bildung von **14b** sowie auch von **11c** und **12c** nehmen wir entsprechend den Winterfeldtschen Anschauungen⁵⁾ eine Reaktionsfolge **A** → **B** → **C** oder aber zumindest **B** → **C** an.



Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit. Fräulein *G. Bach* sei für ihre Mithilfe bei der Durchführung der Experimente gedankt.

Experimenteller Teil

Darstellung der Nitrone 3 bzw. 9b: Zu einer Lösung von *N*-*tert*-Butylhydroxylamin (**2**) bzw. *N*-Phenylhydroxylamin (**6**) in Ethanol wurde im Verlauf von 10–20 min die Lösung einer äquimolaren Menge Acetylenverbindung **1a** oder **b** in Ethanol bei Raumtemp. bzw. 0°C getropft. Nach weiteren 2–3 h wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand durch Behandeln mit wenig Ether zur Kristallisation gebracht.

N-[2-(Phenylsulfonyl)ethyliden]-*tert*-butylamin-*N*-oxid (**3a**)

N-[1-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)ethyliden]-*tert*-butylamin-*N*-oxid (**3b**)

N-[1-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)ethyliden]anilin-*N*-oxid (**9b**)

Tab. 1. Schmelzpunkte, Analysen, MS- und IR-Daten der Nitrone **3** und **9b**

	Schmp. (% Ausb.)	Summenformel (Molmasse)	Analyse			MS M ⁺ [<i>m/e</i>]	IR (KBr) νC=N [cm ⁻¹]
			C	H	N		
3a	126–127°C (58)	C ₁₂ H ₁₇ NO ₃ S (255.3)	Ber. 56.46 Gef. 56.52	6.71 6.55	5.49 5.57	255	1560
3b	120–122°C (38)	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃ S (331.4)	Ber. 65.42 Gef. 65.34	6.39 6.32	4.23 4.25	331	1560
9b	123–124°C (61)	C ₂₀ H ₁₆ NO ₃ S (351.3)	Ber. 68.37 Gef. 68.15	4.88 4.64	3.99 3.82	351	1560

N-[2-(Phenylsulfonyl)ethyliden]-*tert*-butylamin-*N*-[¹⁷O]oxid ([¹⁷O]-**3a**): Aus *N*-*tert*-Butyl-¹⁷O]hydroxylamin, ¹⁷O-Gehalt 4.6%, massenspektroskopisch.

Bei der Darstellung von **3b** wurde aus der Mutterlauge erhalten:

N-*tert*-Butyl-*O*-[1-phenyl-2-(phenylsulfonyl)vinyl]hydroxylamin, Schmp. 102°C, Ausb. 30%. – IR (KBr): 3280 (νNH), 1620 (νC=C) und 1590 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.6–7.1 (m, 10H), 6.70 (s, 1H), 5.45 (s, 1H mit D₂O austauschbar), 1.12 (s, 9H).

C₁₈H₂₁NO₃S (331.4) Ber. C 65.42 H 6.39 N 4.23 Gef. C 64.80 H 6.43 N 4.14

N-[1,2-Bis(methoxycarbonyl)ethyliden]-*tert*-butylamin-*N*-oxid (**3c**) konnte nur in Lösung NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden: Zu 1 mmol Acetylendicarbonsäure-dimethylester (**1c**) in 10 ml CDCl₃ wurde unter Eiskühlung die Lösung von 1 mmol *tert*-Butylhydroxylamin in 5 ml CDCl₃ gegeben.

Tab. 2. ¹H-NMR-Spektren der Nitrone **3** und **9b** (in CDCl₃) δ [ppm]

	R ¹	R ²	R ³	CH ₂
3a	7.5–8.2 (m, 5H)	7.10 (t: <i>J</i> = 6 Hz; 1H)	1.33 (s, 9H)	4.47 (d, <i>J</i> = 6 Hz; 2H)
3b	7.4–8.3 (m, 10H)	siehe R ¹	1.28 (s, 9H)	4.70 (s, 2H)
3c	3.67 (s, 3H)	3.87 (s, 3H)	1.60 (s, 9H)	3.53 (s, 2H)
9b	7.0–8.3 (m, 15H)	siehe R ¹	siehe R ¹	5.7 (s, 2H)

2-*tert*-Butyl-3-(methoxycarbonylmethyl)-4-*isoxazolin*-3,4,5-tricarbonsäure-trimethylester (**13c**): 1.8 g (20 mmol) *tert*-Butylhydroxylamin (**2**) und 6.0 g (40 mmol) **1c** wurden in 30 ml Benzol 3 h unter Rückfluß gekocht. Beim Einengen der Lösung fielen Kristalle aus. Schmp. 104°C (aus CHCl₃), Ausb. 3.8 g (49%).

MS: $m/e = 373$ (M^+). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.84$ (s, 3 H), 3.72 (s, 6 H), 3.67 (s, 3 H), 3.17 (s, 2 H), 1.23 (s, 9 H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_9$ (373.3) Ber. C 51.47 H 6.21 N 3.75 Gef. C 51.41 H 6.16 N 3.54

13c bildete sich auch in Lösung (CHCl_3 , Ether oder Benzol) aus **3c** bei längerem Stehenlassen, schneller beim Einengen der Lösung.

Umsetzung der Nitrone **3a** und **b** mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester (**1c**): Die Lösung von 2.0 mmol **3a** bzw. **b** und 2.0 mmol **1c** in 30 ml CHCl_3 wurde 2–3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde umkristallisiert (**13a** aus Benzol/Petrolether, **13b** aus Ether) (Tab. 3).

2-tert-Butyl-3-(phenylsulfonylmethyl)-4-isoxazolin-4,5-dicarbonsäure-dimethylester (**13a**)

2-tert-Butyl-3-phenyl-3-(phenylsulfonylmethyl)-4-isoxazolin-4,5-dicarbonsäure-dimethylester (**13b**)

Tab. 3. Ausbeuten, Schmelzpunkte, Analysen und spektroskopische Daten von **13a, b**

	Schmp. (Ausb.)	Summenformel (Molmasse)	Analyse			MS M^+ [m/e]	IR (KBr) $\nu_{\text{C=O}}$ [cm^{-1}]
			C	H	N		
13a	110–112 °C (78)	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{S}$ (397.4)	Ber. 54.40 Gef. 54.43	5.83 5.67	3.53 3.64	397	1750 1720
13b	177–178 °C (81)	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S}$ (473.5)	Ber. 60.88 Gef. 60.89	5.75 5.55	2.96 3.01	473	1765 1720

$^1\text{H-NMR}$ -Spektren, [D_6]Aceton, δ [ppm]

	R^1	R^2	R^3	CH_2	CO_2CH_3	CO_2CH_3
13a	7.60–8.13 (m, 5 H)	4.97–5.13 (m, 1 H)	1.10 (s, 9 H)	3.50–3.70 (m, 2 H)	3.70 (s, 3 H)	3.93 (s, 3 H)
13b	7.2–8.1 (m, 10 H)	siehe R^1	0.62 (s, 9 H)	4.43 (s, 2 H)	3.54 (s, 3 H)	3.99 (s, 3 H)

N-Phenyl-*N*-[2-phenyl-4-(phenylsulfonyl)-3-(phenylsulfonylmethyl)-5-isoxazolidinyl]hydroxylamin (**10a**): Zur Lösung von 0.218 g (2.0 mmol) Phenylhydroxylamin (**6**) in 20 ml Ethanol wurden unter Eiskühlung 0.332 g (2.0 mmol) Phenylsulfonylacetylen (**1a**) in 20 ml Ethanol getropft. Danach wurde bei 0 °C gerührt und dann der Alkohol im Rotationsverdampfer entfernt. Der feste Rückstand wurde mehrfach aus Ether/Chloroform (10 : 1) umgefällt. Schmp. 104–106 °C, Ausb. 385 mg (70%).

MS: $m/e = 550$ (M^+). — IR (KBr): 3400 cm^{-1} (ν_{OH}). — $^1\text{H-NMR}$ ([D_6]Aceton): $\delta = 8.50$ (s, 1 H, mit D_2O austauschbar), 6.70–8.10 (m, 20 H), 6.13 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 5.10 (t, $J = 6$ Hz, d, $J = 2$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J = 6$ Hz, d, $J = 2$ Hz, 1 H), 3.80 (d, $J = 6$ Hz, 2 H).

$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (550.5) Ber. C 61.09 H 4.76 N 5.09 Gef. C 61.02 H 4.77 N 5.07

3-(Methoxycarbonylmethyl)-2-phenyl-5-(*N*-phenylhydroxyamino)-3,4,5-isoxazolidintricarbon-säure-trimethylester (**10c**) wurde aus *N*-Phenylhydroxylamin und **1c** nach Winterfeldt⁵⁾ dargestellt und mehrfach aus Methylenchlorid umkristallisiert. Schmp. 93 °C (Lit.⁵⁾ 91–93 °C), Ausb. 78%. — IR (KBr): 1735 cm^{-1} (ν_{CO}).

1-(4-Methoxyphenylamino)-4-oxo-1-buten-1,2,3,4-tetracarbonsäure-tetramethylester (**11c**): Zu einer Lösung von 0.28 g (2.0 mmol) 4-Methoxyphenylhydroxylamin (**7**) in 20 ml absol. Ether

wurden unter Eiskühlung 0.285 g (2.0 mmol) **1c** getropft. Nach etwa 20 h Stehenlassen im Eisschrank wurde der Ether entfernt und das braune Öl in wenig Methanol aufgenommen. Beim Abkühlen erhielt man farblose Kristalle. Schmp. 186–187°C, Ausb. 0.237 g (56%).

MS: $m/e = 423 (M^+)$. – IR (KBr): 3470 cm^{-1} (νNH), 1765, 1745 (mit mehreren Schultern um 1735 und 1725), 1690 cm^{-1} (νCO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.70\text{--}7.27$ (m, 4H), 5.00 (s, 1H), 4.10 (s, 1H, austauschbar mit D_2O), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_{10}$ (423.4) Ber. C 53.90 H 5.00 N 3.31 Gef. C 53.67 H 5.02 N 3.20

1-(2,5-Di-tert-butylphenylamino)-4-oxo-1-buten-1,2,3,4-tetracarbonsäure-tetramethylester (12c): Analog zu **11c** aus **8**. Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 78–80°C, Ausb. 3%. – MS: $m/e = 505 (M^+)$. – IR (KBr): 3400 cm^{-1} (νNH), 1735 (sehr breit mit mehreren Schultern um 1720) ($\nu\text{C}=\text{O}$).

$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_9$ (505.5) Ber. C 61.77 H 6.98 N 2.77 Gef. C 61.19 H 7.04 N 2.46

2-Oxo-3-[2-phenyl-2-(phenylamino)-1-(phenylsulfonyl)vinyl]bernsteinsäure-dimethylester (14b): Die Lösung von 0.35 g (1.0 mmol) **9b** und 0.142 g (1.0 mmol) **1c** in 40 ml Chloroform wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abdestillieren des Chloroforms verbleibende Rückstand konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.50\text{--}8.30$ (m, 15H), 4.57 (s, 1H, austauschbar mit D_2O), 4.45 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

4-tert-Butyl-2,5-diphenyl-3-oxa-4-aza-1,5-hexadien-1,6-dicarbonitril (4): Aus 0.178 g (2.0 mmol) *tert*-Butylhydroxylamin (**2**) und 0.508 g (4.0 mmol) Phenylpropionsäurenitril (**1d**) in 40 ml absol. Ether bei 0°C nach 5 h Stehenlassen. Gelbliche Kristalle aus Ether, Schmp. 138°C, Ausb. 0.178 g (26%).

MS: $m/e = 343 (M^+)$. – IR (KBr): 2200 cm^{-1} ($\nu\text{C}\equiv\text{N}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.00\text{--}7.59$ (m, 10H), 5.37 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 0.80 (s, 9H). Kein H austauschbar mit D_2O .

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (343.4) Ber. C 76.94 H 6.16 N 12.24 Gef. C 76.62 H 6.25 N 12.31

2-tert-Butyl-3-phenyl-3-isoxazolin-5-on (5): 0.87 g (5.0 mmol) Phenylpropionsäure-ethylester (**1e**) und 0.445 g (5.0 mmol) **2** in 70 ml Ether wurden 70 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen auf 20 ml kristallisierte die Verbindung im Kühlschrank aus. Schmp. 103–104°C, Ausb. 0.900 g (71%).

MS: $m/e = 217 (M^+)$. – IR (KBr): 1720 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.40$ (s, 5H), 5.33 (s, 1H), 1.23 (s, 9H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (217.3) Ber. C 71.86 H 6.96 N 6.45 Gef. C 71.34 H 7.04 N 6.44

*N-tert-Butyl-[^{17}O]hydroxylamin ([^{17}O]-**2**)⁷⁾*: In einem 250-ml-Stickstoffkolben, der mit einem 50-ml-Tropftrichter als Druckausgleich versehen war, wurden 0.87 g (10 mmol) 2-Methyl-2-nitroso-propan in etwa 50 ml n-Hexan (oder n-Pentan) gelöst. Nach sorgfältigem Entgasen der Lösung kondensierte man 250 ml ^{17}O -angereichertes Sauerstoffgas (12% ^{17}O) ein (Dauer ca. 30–40 min). Dann wurde unter Eiskühlung mit einer IR-Lampe (Osram Ultra Vitalux 300 W) so lange bestrahlt, bis die anfangs blaue Lösung vollständig entfärbt war (6–8 h). Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter gelindem Vakuum wurde das Rohprodukt aus 2-Methyl-2-nitropropan und *tert*-Butylnitrat (0.7–0.8 g) in ca. 6 ml Wasser gelöst. Man fügte 0.25 g Ammoniumchlorid und dann unter Eiskühlung 1.15 g Zinkpulver hinzu⁸⁾. Nach 6–7 h Rühren bei Raumtemp. wurde der Feststoff abgesaugt, mehrfach mit Wasser gewaschen, die Lösung mit verd. Salzsäure angesäuert und anschließend bis zur Trockne eingengt. Der feste Rückstand wurde in 10 ml Ethanol aufgenommen. Nach Abfiltrieren des unlöslichen Rückstands wurde erneut bis zur Trockne eingengt. Ausb. 0.40–0.50 g des Hydrochlorids von [^{17}O]-**2** (32–40%).

Literatur

- ¹⁾ Teil der Dissertation *K. Hahn*, Univ. Marburg 1976.
- ²⁾ *H. G. Aurich, K. Hahn* und *K. Stork*, Chem. Ber. **112**, 2776 (1979), nachstehend.
- ³⁾ *H. Stamm* in *Methodicum Chemicum*, Bd. 6, S. 344, Herausgeber *F. Korte*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, Academic Press, New York-San Francisco-London.
- ⁴⁾ *J. A. Sanders, K. Hovius* und *J. B. F. N. Engberts*, J. Org. Chem. **39**, 2641 (1974).
- ⁵⁾ *E. Winterfeldt, W. Krohn* und *H.-U. Stracke*, Chem. Ber. **102**, 2346 (1969).
- ⁶⁾ *J. A. Maassen* und *Th. J. de Boer*, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **91**, 1329 (1972), vgl. auch *J. F. G. Broekhoven, Th. A. B. M. Bolsman* und *Th. J. de Boer*, ebenda **96**, 12 (1977).
- ^{6a)} Nach Fertigstellung des Manuskripts wurde uns die Bildung eines entsprechenden Nitrons bei der Umsetzung von Acetylcyclohexancarbonsäure-dimethylester mit 2,4-Di-*tert*-butyl-6-methyl-nitrosobenzol bekannt: *R. Okazaki, M. Watanabe, Y. Inagaki* und *N. Inamoto*, Tetrahedron Lett. **1978**, 3439.
- ⁷⁾ Inzwischen verbesserte Methode, *H. Czepluch*, Dissertation, Univ. Marburg, 1979.
- ⁸⁾ Analog zu *O. E. Exner* und *B. Kakáč*, Collect. Czech. Chem. Commun. **28**, 1656 (1963).

[445/78]