

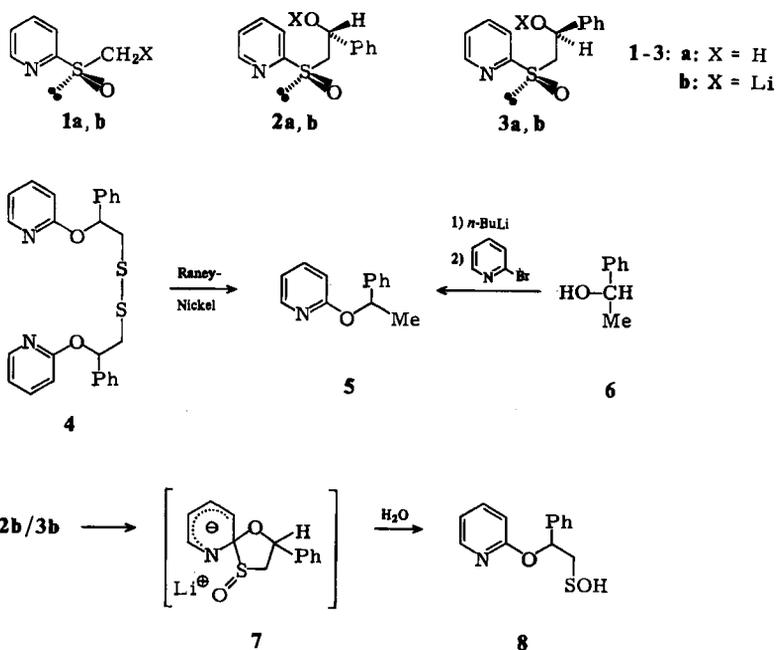
Smiles-Umlagerung eines Pyridylsulfoxids¹⁾Manfred Braun ^{*)}* und Wilhelm HildInstitut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe,
Richard-Willstätter-Allee 2, D-7500 Karlsruhe

Eingegangen am 12. Februar 1986

Smiles Rearrangement of a Pyridyl Sulfoxide

The diastereomeric alkoxides **2b/3b**, generated in situ by addition of the lithiated sulfoxide **1b** to benzaldehyde, afford the disulfide **4** in tetrahydrofuran/hexamethylphosphoric triamide at room temperature. Obviously, a Smiles rearrangement of the lithium salts **2b/3b** leads – via the intermediate **7** – to the sulfenic acid **8** which disproportionates to give the product **4** and sulfenic acid.

In α -Stellung deprotonierte Sulfoxide zeigen meist nur geringe Diastereoselektivität in der Addition an prochirale Carbonylverbindungen²⁾. So liefert auch das als Racemat eingesetzte Pyridylsulfoxid **1a** nach Lithiierung zu **1b** mit Benzaldehyd bei -78°C eine (72:28)-Dia-



^{*)} Neue Anschrift: Institut für Organische Chemie I der Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1, D-4000 Düsseldorf.

stereomerenmischung **2a/3a**, wobei dem Hauptprodukt die *l*-Konfiguration³⁾ **2a** zuzuordnen ist⁴⁾. Wir haben nun beobachtet, daß sich die bei der Addition zunächst gebildeten Alkoholate **2b/3b** in Gegenwart von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) bei Raumtemperatur in das Disulfid **4** umwandeln. Die Konstitution dieses Produkts **4**, die mit den spektroskopischen und analytischen Daten in Einklang steht, wird durch Entschwefelung mit Raney-Nickel bewiesen: dabei bildet sich der Pyridylether **5**, der zu Vergleichszwecken unabhängig durch Substitution von 2-Brompyridin mit dem Alkoholat des Phenylethanol **6** dargestellt wird. Im ¹³C-NMR-Spektrum des Disulfids **4** zeigen die chiralen Kohlenstoffatome zwei Signale nahezu gleicher Intensität, was darauf hindeutet, daß **4** als *l,u*-Diastereomerenmischung vorliegt.

Die Bildung des Disulfids **4** läßt sich durch eine Smiles-Umlagerung⁵⁾ der Pyridylsulfoxide **2a/3a** plausibel erklären⁶⁾: das Alkoholatgemisch **2b/3b** führt unter Durchlaufen der diastereomeren spirocyclischen Intermediate **7** zum Salz der (racemischen) Sulfensäure **8**, welche zur (nicht isolierten) Sulfinsäure und dem Disulfid **4** disproportioniert⁹⁾. Die ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung von Proben, die während der Umsetzung von **1** zu **4** entnommen werden, zeigt, daß das *l*-Diastereomer **2b** etwa viermal schneller reagiert als das *u*-Isomere **3b**. Es ist denkbar, daß infolge der *cis*-Anordnung von Sulfoxidsauerstoff und Phenylgruppe die Cyclisierung des Alkoholats **3b** zu **7** vergleichsweise ungünstiger ist als der Ringschluß des Stereoisomeren **2b**.

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Reichert. — IR-Spektren: Perkin Elmer 221; Beckman Acculab 8. — NMR-Spektren: Bruker WH 250. Die Angabe der Signale erfolgt in δ -Werten mit Tetramethylsilan als innerem Standard. — Massenspektren: Varian MAT CH-5. — Dünnschichtchromatographie: Polygram-Sil-G/UV₂₅₄-Fertigfolien der Fa. Macherey-Nagel. Präparative Schichtchromatographie: DC-Fertigplatten Sil G-200/UV₂₅₄ der Fa. Merck. — Zur Arbeitstechnik bei Herstellung und Umsetzung der lithiumorganischen Verbindungen siehe Lit.⁷⁾.

(*l*)- und (*u*)-1-Phenyl-2-(2-pyridylsulfinyl)ethanol (**2a** und **3a**): Zu einer bei 0°C unter N₂-Atmosphäre gerührten Lösung von 0.42 ml (3.0 mmol) Diisopropylamin in 10 ml Tetrahydrofuran (THF) werden langsam 2.1 ml einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan getropft. Nach 30 min. Rühren im Eisbad kühlt man die Reaktionsmischung auf -78°C ab, gibt eine Lösung von 0.42 g (3.0 mmol) **1a**⁸⁾ in 10 ml THF zu, läßt anschließend 6 h bei der gleichen Temp. rühren, versetzt mit 0.32 g (3.0 mmol) Benzaldehyd in 5 ml THF und beläßt die Lösung schließlich weitere 12 h bei -78°C. Anschließend gießt man die Mischung in 300 ml Wasser, extrahiert dreimal mit insgesamt 250 ml CHCl₃ und trocknet mit Na₂SO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand, der laut ¹H-NMR-Spektrum die Diastereomeren **2a** und **3a** im Verhältnis 72:28 enthält, aus Ethanol umkristallisiert. Dabei werden 0.20 g (27%) **2a** vom Schmp. 145–146°C erhalten. — IR (KBr): 3320, 2945, 1575, 1555, 1490, 1448, 1422, 1395, 1332, 1285, 1235, 1195, 1080, 1055, 1020, 998, 918, 760, 745, 696 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): ABX-Signal ($\delta_A = 3.28$, $\delta_B = 3.45$, $\delta_X = 5.51$; je 1 H, SO-CH₂ und PhCHOH), 4.08 (m; 1 H, OH), 7.24–7.48 (m; 6 H, Phenyl-H und Pyridyl-4-H), 7.91–8.07 (m; 2 H, Pyridyl-3- und -5-H), 8.61 (mc; 1 H, Pyridyl-6-H).

C₁₃H₁₃NO₂S (247.3) Ber. C 63.14 H 5.29 N 5.66 Gef. C 63.05 H 5.75 N 5.75

Aus der Mutterlauge werden 0.05 g (7%) **3a** vom Schmp. 88–90°C erhalten. — IR (KBr): 3300, 3050, 2945, 1580, 1565, 1495, 1453, 1428, 1390, 1310, 1290, 1195, 1088, 1060, 1032,

995, 928, 768, 710, 670 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = ABX-Signal ($\delta_A = 3.18$, $\delta_B = 3.56$, $\delta_X = 5.13$; je 1 H, $\text{SO}-\text{CH}_2$ und PhCHOH), 4.45 (mc; 1 H, OH), 7.24–7.47 (m; 6H, Phenyl-H und Pyridyl-4-H), 7.94–8.16 (m; 2H, Pyridyl-3- und -5-H), 8.67 (mc; 1 H, Pyridyl-6-H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ (247.3) Ber. C 63.14 H 5.29 Gef. C 63.02 H 5.41

Bis[2-phenyl-2-(2-pyridyloxy)ethyl]disulfid (4): Eine bei -78°C gerührte Lösung des Lithiumreagens **1b**, die — wie bei der Darstellung von **2a/3a** beschrieben — aus 0.42 g (3.0 mmol) **1a** erzeugt worden ist, wird mit 0.58 ml (3.3 mmol) HMPT und sodann mit 0.32 g (3.0 mmol) Benzaldehyd versetzt. Nach 1stdg. Rühren bei -78°C läßt man aufwärmen und anschließend noch 48 h bei Raumtemp. weiterrühren. Das nach der üblichen wäßrigen Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt (0.4 g) wird durch Schichtchromatographie [(4:1)-Mischung von Essigester/Hexan; $R_F = 0.65$] und anschließende Umkristallisation aus Ethanol gereinigt; Ausb. 0.31 g (45%); Schmp. $88-90^\circ\text{C}$. — IR (KBr): 3060, 3010, 1590, 1568, 1468, 1432, 1400, 1355, 1309, 1290, 1270, 1250, 1208, 1141, 1079, 1065, 1000, 990, 890, 870, 845, 785, 772, 735, 705, 695 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.10–3.40 (m; 2H, SCH_2), 6.35 (mc; 1 H, PhCHO), 6.78 (mc; 2H, Pyridyl-3- und -5-H), 7.19–7.57 (m; Phenyl-H und Pyridyl-4-H), 8.02 (mc; 1 H, Pyridyl-6-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; ^1H -entkoppelt): δ = 46.68 (SCH_2), 74.92 und 74.50 (PhCHO), 111.36 (Pyridyl-3-C), 116.95 (Pyridyl-5-C), 126.68, 127.75, 128.35 und 140.36 (Phenyl-C), 138.55 (Pyridyl-4-C), 146.89 (Pyridyl-2-C), 162.90 (Pyridyl-6-C). — MS (70 eV): m/z = 460 (0.1%, M^+), 365 (13%, $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5\text{NO}$), 270 (1%, $\text{M} - \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$), 230 (100%, $\text{M}/2$), 198 (29%, $\text{M}/2 - \text{S}$), 184 (5%, $\text{M}/2 - \text{CH}_2\text{S}$), 135 (24%, $\text{M} - \text{C}_8\text{H}_7\text{S}$).

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (460.6) Ber. C 67.79 H 5.25 N 6.08 Gef. C 67.80 H 5.23 N 6.06
Molmasse 450 (dampfdruckosmetr. in CHCl_3)

2-(1-Phenylethoxy)pyridin (5) aus 4: Eine Suspension von 5 g Raney-Nickel in 20 ml Methanol wird mit 0.25 g (0.54 mmol) **4** in 20 ml Methanol versetzt und anschließend 12 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtration über eine kurze Kieselgelsäule (Merck, 0.2–0.3 mm) und Nachwaschen mit Chloroform wird das Filtrat eingengt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Schichtchromatographische Reinigung (CHCl_3 ; $R_F = 0.63$) des nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. verbliebenen Rohproduktes liefert 0.037 g (35%) **5**, das laut IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch ist mit einer wie folgt dargestellten Probe.

5 aus 6: Eine Mischung aus 2.4 g (20.0 mmol) 1-Phenylethanol (**6**) und 40 ml THF wird bei 0°C mit 14.5 ml einer 1.6 M *n*-Butyllithium-Lösung in *n*-Hexan versetzt und anschließend 1 h im Eisbad gerührt. Nach Zugabe von 15 ml HMPT und 3.2 g (20.0 mmol) 2-Brompyridin erhitzt man 6 h auf 100°C . Vakuumdestillation des nach üblicher Aufarbeitung erhaltenen Rohproduktes liefert 0.93 g (24%) **5**; Sdp. $76^\circ\text{C}/0.03$ Torr. — IR (Film) 3060, 3015, 2990, 2945, 1605, 1570, 1500, 1480, 1450, 1415, 1380, 1305, 1295, 1270, 1210, 1150, 1110, 1083, 1072, 1030, 1015, 1005, 990, 930, 770, 755, 695 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.65 (d, $J = 7$ Hz; 3H, CH_3), 6.23 (q, $J = 7$ Hz; 1H, CH_2CHO), 6.79 (mc, 2H, Pyridyl-3- und -5-H), 7.21–7.59 (m; 6H; Phenyl-H und Pyridyl-4-H), 8.11 (mc; 1H, Pyridyl-6-H). — MS (70 eV): m/z = 199 (5%, M^+), 157 (49%, $\text{M} - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}$), 105 (24%, $\text{M} - \text{C}_5\text{H}_4\text{NO}$), 78 (100%, $\text{M} - \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$ (199.3) Ber. C 78.36 H 6.58 N 7.03 Gef. C 78.55 H 6.72 N 6.97

CAS-Registry-Nummern

1a: 21948-75-4 / **1b**: 101542-89-6 / **2a**: 101542-90-9 / **3a**: 101542-91-0 / **4**: 101542-92-1 / **5**: 101542-93-2 / **6**: 98-85-1 / PhCHO : 100-52-7 / 2-Brompyridin: 109-04-6

Chem. Ber. 119 (1986)

- ¹⁾ Diese Arbeit enthält Teile der Dissertation von *W. Hild*, Karlsruhe 1985.
- ²⁾ Vgl. *G. Solladié* in *Asymmetric Synthesis*, Bd. 2 A, S. 157, und dort zit. Lit., Academic Press, New York 1983. — *M. Braun* und *W. Hild*, *Chem. Ber.* **117**, 413 (1984). — Gute Diastereoselektivität wird dagegen mit lithiierten Sulfoxiden erzielt, die weitere Chiralitätszentren besitzen; siehe z. B. *D. R. Williams*, *J. G. Phillips* und *J. C. Huffman*, *J. Org. Chem.* **46**, 4101 (1981).
- ³⁾ Zur Bezeichnung der relativen Konfiguration durch die Deskriptoren „l“ und „u“ siehe: *D. Seebach* und *V. Prelog*, *Angew. Chem.* **94**, 696 (1982); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **21**, 696 (1982).
- ⁴⁾ Nach *G. Demailly*, *C. Greck* und *G. Solladié* entstehen dabei die Diastereomeren **2a/3a** im Verhältnis 80:20; *Tetrahedron Lett.* **1984**, 4113.
- ⁵⁾ *B. A. Kent* und *S. Smiles*, *J. Chem. Soc.* **1934**, 422.
- ⁶⁾ Smiles-Umlagerungen von Pyridylsulfoxiden sind unseres Wissens bisher nicht beschrieben worden; zur entsprechenden Reaktion von Nitrophenylsulfoxiden siehe: *W. E. Truce*, *E. M. Kreider* und *W. W. Brand*, *Org. React.* **18**, 99 (1971), und dort zit. Lit. — Intramolekulare *ipso*-Substitution an Pyridylsulfoxiden: *N. Furukawa*, *S. Ogawa* und *T. Kawai*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 1839.
- ⁷⁾ *M. Braun*, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 2247.
- ⁸⁾ *N. Furukawa*, *F. Takahashi*, *T. Kawai*, *K. Kishimoto*, *S. Ogawa* und *S. Oae*, *Phosphorus Sulfur* **16**, 167 (1983).

[38/85]