

freigesetzt wurden. Die Lösung wurde darauf in Vakuum zur Trockne eingedampft. Den Rückstand erwärmte man mit 50 ml Äther, kühlte auf 0° und nutschte ab. Man erhielt 5,5 g kristallinen Rückstand. Nach 2maligem Umlösen aus Isopropanol Smp. 315° (Zers.); Reinausbeute 2 g. Gemäss Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit authentischem 3-Carboxamido-pyrazol-5-carbonsäure-*t*-butylester [1].

4. *Trockene Zersetzung von 3-Benzylsydnonimin-hydrochlorid.* Man zersetzte 21,1 g (0,1 Mol) 3-Benzylsydnonimin-hydrochlorid durch Erhitzen im Rundkolben auf 95° (Stickstoff-Entwicklung). Innert ca. 2 Std. wurden rund 0,55 Mol Stickstoff freigesetzt, wobei gleichzeitig etwas nitrose Gase festgestellt wurden. Das Gemisch wurde nun 2stufig zwischen Chloroform und Wasser verteilt: Wässriger Teil = Teil A, Chloroformschicht = Teil B.

Teil A: Nach dem Eindampfen erhielt man 4,8 g gelbliche Kristalle, Smp. 105–108°. Aus 25 ml Isopropanol 3,5 g farbl. Kristalle, Smp. 110–116°, Misch-Smp. mit Chloracetamid ohne Depression. Ausbeute roh: 0,05 Mol (50%).

Teil B: Nach Waschen mit Salzsäure, Natronlauge und Wasser wurde getrocknet und eingedampft. Man erhielt 11 g dunkles Öl, das durch Destillation in 2 Fraktionen, B-1 und B-2, aufgetrennt wurde.

B-1: 4 g farbloses Öl, Sdp. 62°/12 Torr. Gemäss Analyse (Cl⁰ gef. 27,97%) und IR. identisch mit Benzylchlorid. Ausbeute: 0,032 Mol (32%).

B-2: 3,4 g fast farbloses Öl, Sdp. 114–116°/0,1 Torr, idctisch mit Teil D der Zersetzungsprodukte in Isopropanol, d. h. N-Benzyl-N-nitroso-aminoacetonitril. Ausbeute 0,02 Mol (20%).

SUMMARY

The decomposition of 3-benzyl-sydnonimine-hydrochlorides has been investigated and a mechanism for this reaction has been proposed.

Forschungslaboratorien der CIBA AG, Basel
Pharmazeutische Abteilung

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. U. DAENIKER & J. DRUEY, *Helv.* **46**, 805 (1963).
- [2] L. E. KHOLODOV & V. G. JASHUNSKII, *Ž. obšč. Chim.* **33**, 3409 (1963).
- [3] H. U. DAENIKER & J. DRUEY, *Helv.* **45**, 2426 (1962).
- [4] A. STREITWIESER JR., «Solvolytic Displacement Reactions», McGraw-Hill Book Comp., Inc., New York 1962.
- [5] F. SONDHEIMER, N. STJERNSTRÖM & D. ROSENTHAL, *J. org. Chemistry* **24**, 1283 (1959).

268. CLAISEN'sche Umlagerungen bei Allyl- und Benzylalkoholen mit Hilfe von Acetalen des N,N-Dimethylacetamids

Vorläufige Mitteilung

von A. E. Wick, Dorothee Felix, Katharina Steen und A. Eschenmoser

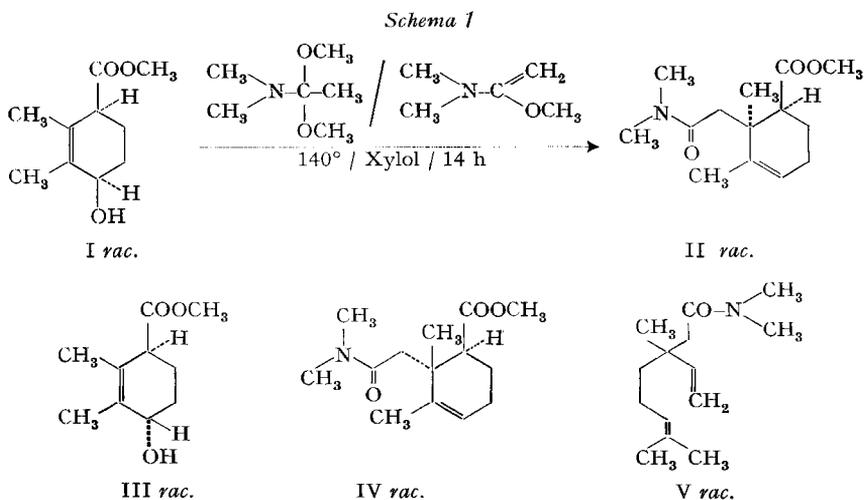
(12. XI. 64)

Im Zusammenhang mit einem hier nicht weiter zu erörternden Syntheseprojekt haben wir bei der Bearbeitung der Synthesestufe I → II den Eindruck gewonnen, dass in der Reaktion α,β -ungesättigter Alkohole mit Acetalen des N,N-Dimethylacetamids bei erhöhter Temperatur eine synthetisch vorteilhafte, unserer Meinung

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 2429.

nach zu Unrecht brachliegende Version der bekannten CLAISEN'schen Umlagerung von Vinylallyläthern vorliegt. Wir haben in der Folge die Leistungsfähigkeit der Reaktion an einigen Beispielen etwas näher geprüft und dabei die bemerkenswerte Feststellung gemacht, dass auch Benzylalkohole eine entsprechende Umlagerung eingehen können. Mit den bisher bearbeiteten Beispielen auf die zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten der Reaktion kurz hinzuweisen, ist der Zweck dieser vorläufigen Mitteilung.

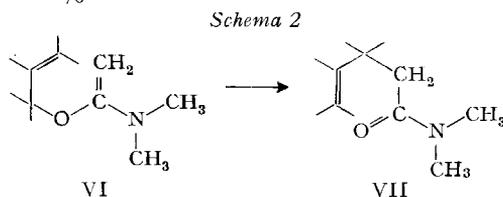
Die unseres Wissens erste und bisher einzige Literaturangabe über den in Frage stehenden Reaktionstyp findet sich in der Arbeit von MEERWEIN, FLORIAN, SCHÖN & STOPP [1]¹⁾ über Amidacetale. Die Autoren hatten beim Versuch einer Umacetalisierung des *N,N*-Dimethylacetamid-diäthylacetals mit Allylalkohol die praktisch ausschliessliche Bildung von Allylessigsäure-*N,N*-dimethylamid beobachtet.



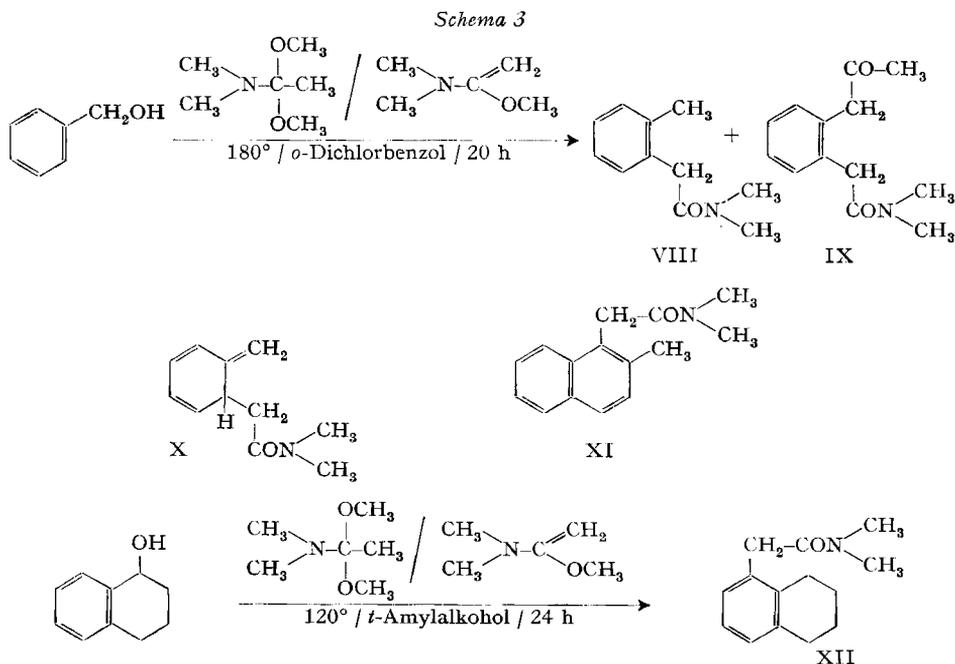
(±)-*cis*-4-Hydroxy-2,3-dimethyl-2-cyclohexen-carbonsäure-methylester (I) liefert bei 14stündigem Erhitzen in ca. 0,7M xylolischer Lösung auf 140° in Gegenwart von ca. 1,3 Äquivalenten eines Gemisches von *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal und dessen Methanol-Eliminationsprodukt 1-Methoxy-1-dimethylamino-äthen²⁾ in über 70% Ausbeute die Verbindung II. Als ein in geringer Menge isoliertes Nebenprodukt dieser Umsetzung entsteht durch Wasserabspaltung (±)-2,3-Dimethyl-2,4-cyclohexadien-carbonsäure-methylester. Gemäss den Ergebnissen dünnschicht- und gas-chromatographischer sowie NMR.-spektroskopischer Analysen der Reaktionsgemische verläuft die Umlagerung stereospezifisch; das isomere Methylester-amid IV

²⁾ Dargestellt in Anlehnung an Vorschriften von BREDERECK, EFFENBERGER & SIMCHEN [2] und MEERWEIN *et al.* [1] durch O-Alkylierung von *N,N*-Dimethylacetamid mit Dimethylsulfat, anschliessende Umsetzung mit Natriumäthylat in Triglym, Erhitzen und nachfolgendes Destillieren über Natrium; Sdp. 100°/740 Torr/Ausb. ca. 70% (mitbearbeitet von E. FISCHER, Diplomarbeit ETH, Zürich 1964). Die jeweils verwendeten Destillate enthielten auf Grund des NMR.-Spektrums ca. 30% 1,1-Dimethoxy-1-dimethylamino-äthan und ca. 70% 1-Methoxy-1-dimethylamino-äthen. Bei allen Umlagerungsexperimenten wurde jeweils das in der ersten Reaktionsphase sich bildende Methanol destillativ entfernt.

bildet sich unter gleichen Reaktionsbedingungen in ebenfalls sterisch einheitlich verlaufender Reaktion aus dem *trans*-Hydroxyester III (Ausbeute 76%). Die Konstitutions- und Konfigurationszuordnung für die Verbindungen I–IV (s. Schema 1) ist durch chemische und spektroskopische Methoden belegt [3]; darüber wird bei anderer Gelegenheit berichtet werden. Die Übertragung der Reaktion auf Geraniol ergab bei 4stündigem Erhitzen unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen das Säureamid V in einer Ausbeute von 80%.



Was bereits aus dem Verlauf der Reaktion von *N,N*-Dimethylacetamid-diäthylacetal mit dem unsubstituierten Allylalkohol zu vermuten war, wird durch die hier mitgeteilten, substituierte Allylalkohole betreffenden Ergebnisse bestätigt: dass nämlich das Reaktionsbild der Umsetzung einer produktbestimmenden CLAISEN'schen Umlagerung von intermediär sich bildenden Zwischenprodukten des Strukturtyps VI entspricht. Die hiezu notwendige Einstellung entsprechender Alkoxy-Austausch- und Eliminationsgleichgewichte unter den Bedingungen der Reaktion ist nach den Befunden von MEERWEIN *et al.* [1] eine nachgewiesene Eigenschaft von Amidacetalen. Thermodynamisch dürfte der Umlagerungsschritt VI \rightarrow VII (Schema 2) durch eine im Vergleich zu den Allylvinyllthern besonders günstige Bilanz der π -Bindungsener-



Daten der Verbindungen V, VIII, IX, XI und XII

- V: Sdp. 105°/0,1 Torr; $n_D^{20} = 1,4836$; $d_4^{20} = 0,914$; C/H/N gef. 75,33/11,22/6,42%. IR.: $\tilde{\nu}$ (CO) 1644 cm^{-1} , $\tilde{\delta}$ (-CH=CH₂) 910 cm^{-1} (flüss.). NMR.: $\delta = 1,13$ (s/CH₃); 1,3-2,1 ($m + 2d/2\text{CH}_2 + 2\text{CH}_3$); 2,22 (s/CH₂); 2,85/2,97 $\left(2 \text{ s/-N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)$; 4,70-6,15 ($m/\text{-CH=+ -CH=CH}_2$) ppm (in CCl₄).
- VIII: Smp. 54°; C/H/N gef. 74,46/8,61/7,94%. IR.: $\tilde{\nu}$ (CO) 1640 cm^{-1} (CHCl₃). NMR.: $\delta = 2,23$ (s/CH₃); 2,88 $\left(\text{s/-N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)$; 3,51 (s/CH₂); 7,03 ($\sim \text{s/4=CH-}$) ppm (in CCl₄).
Identifiziert nach Misch-Smp., IR.- und NMR.-Spektrum mit authentischem Material.
- IX: Sdp. $\sim 130^\circ/0,001$ Torr; C/H/N gef. 71,27/7,73/6,21%. IR.: $\tilde{\nu}$ (CO) 1709/1640 cm^{-1} (CHCl₃). NMR.: $\delta = 2,12$ (s/CH₃); 2,88/2,93 $\left(2 \text{ s/-N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)$; 3,57 (s/CH₂); 3,68 (s/CH₂); 7,04 ($\sim \text{s/4=CH-}$) ppm (in CDCl₃).
- XI: Smp. 114°; C/H/N gef. 79,05/7,38/6,20%. IR.: $\tilde{\nu}$ (CO) 1643 cm^{-1} (CHCl₃). NMR.: $\delta = 2,40$ (s/CH₃); 2,90/3,00 $\left(2 \text{ s/-N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)$; 3,90 (s/CH₂); 7,17-7,81 ($m/6=\text{CH-}$) ppm (in CDCl₃),
charakterisiert als Säure R-COOH, Smp. 178° (Lit. [8]: 176°) und als Amid R-CONH₂, Smp. 178° (Lit. [8a]: 178°).
- XII: Smp. 79°; C/H/N gef. 77,14/8,78/6,36%. IR.: $\tilde{\nu}$ (CO) 1641 cm^{-1} (CHCl₃). NMR.: $\delta = 1,6$ -2,1 ($m/2\text{CH}_2$); 2,4-2,9 ($m/2\text{CH}_2$); 2,98 $\left(\text{s/-N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)$; 3,60 (s/CH₂); 6,87-7,12 ($m \rightarrow \text{s/3=CH-}$) ppm (in CDCl₃)
nach Dehydrierung mit Pd/C identifiziert mit authentischem α -Naphthyllessigsäure-N,N-dimethylamid, Smp. 61° (Misch-Smp., IR.- und NMR.-Spektrum).

gien ausgezeichnet sein, da der (C-O \rightarrow C=O)-Bindungswechsel zu einem Amidcarbonyl-System führt. Darin liegt wohl auch der Grund, dass einerseits die benötigten Reaktionstemperaturen niedriger liegen als bei entsprechenden Umlagerungen von Allylvinyläthern, dass vor allem aber auch Benzylsysteme analog reagieren können, um dabei Reaktionsprodukte zu ergeben, die einer CLAISEN'schen Umlagerung zumindest konstitutionell entsprechen.

Die Umsetzung von Benzylalkohol mit 1,5 Äquivalenten des eingangs erwähnten Reagensgemisches in *o*-Dichlorbenzol ($c \sim 0,5 \text{ m}$; 180°; 20 Std.) (Schema 3) lieferte nach chromatographischer Auftrennung als Reaktionshauptprodukte ca. 50% *o*-Tolyl-essigsäure-N,N-dimethylamid (VIII) und ca. 20% einer Verbindung C₁₃H₁₇O₂N, deren spektroskopische Daten der Formel IX entsprechen. Diese letztere Verbindung ist wohl das Resultat einer Kondensation zwischen N,N-Dimethylacetamid-dimethylacetal (bzw. einem Derivat davon) und dem auf dem Wege zu VIII intermediär auftretenden, entaromatisierten Zwischenprodukt X.

β -Naphthylcarbinol ergab bei der Reaktion mit 1,8 Äquivalenten Reagens in dem für diesen Fall besonders geeigneten *t*-Amylalkohol als Lösungsmittel³⁾ ($c \sim 0,6 \text{ m}$;

³⁾ Nach orientierenden Vorversuchen nimmt die Reaktion in Xylol einen weniger einheitlichen Verlauf. Ähnlich sind die vorläufigen Erfahrungen mit Anisylalkohol in Xylol.

120°; 24 Std.) das Amid XI in 79% Ausbeute; als Nebenprodukte wurden isoliert: ca. 1% eines offenbar IX entsprechenden Ketoamids $C_{17}H_{19}O_2N$, ca. 1% 1,2-Di-(β -naphthyl)-äthan, ca. 1% β -Naphthyl-carbinylacetat und ca. 0,5% β -(β -Naphthyl)-propionsäure-N,N-dimethylamid. Unter gleichen Bedingungen in *t*-Amylalkohol führte der sekundäre Alkohol α -Tetralol zum Umlagerungsprodukt XII in einer Ausbeute von 40–50%; bis zu 20% des Materials fielen dabei als das Wasserabspaltungsprodukt 1,2-Dihydronaphthalin an. Die für die Konstitutionszuordnung massgebenden experimentellen Daten der Verbindungen V, VIII, IX, XI und XII sind in einer Tabelle zusammengefasst.

Die CLAISEN'sche Umlagerung von Allylvinyläther-Systemen [4] ist während der letzten Jahre zu einer wichtigen Methode des Aufbaus von Kohlenstoffgerüsten entwickelt [5] und vor allem auch als wertvolles Instrument der stereochemisch gezielten Synthese von alicyclischen Systemen [5a, b] erkannt worden. Ein Ausbau der Amidacetal-Version wäre zweifellos geeignet, den Anwendungsbereich dieser Methodik in einer präparativ wertvollen Richtung zu erweitern. Dies gilt speziell für die Übertragung der Reaktion auf Benzylsysteme, die bisher, von neulich aufgefundenen Ausnahmen abgesehen [6], dem CLAISEN'schen Umlagerungstyp nicht zugänglich zu sein schienen [7]. Dabei wird allerdings die Frage, wie weit der Reaktionsverlauf bei letzteren nicht nur konstitutionell, sondern auch mechanistisch einer CLAISEN'schen Umlagerung entspricht, besondere Aufmerksamkeit erheischen.

Wir danken der Firma FIRMENICH & Co., Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit. Ein Teil der Untersuchung fällt in den Bereich eines vom SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS unterstützten Forschungsprojektes.

SUMMARY

The preparative utility of the reaction between N,N-dimethylacetamide-dimethylacetal and allylic or benzylic alcohols to form N,N-dimethylamides of γ , δ -unsaturated acids or arylacetic acids is exemplified.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. MEERWEIN, W. FLORIAN, N. SCHÖN & G. STOPP, *Liebigs Ann. Chem.* **647**, 1 (1961).
- [2] H. BREDERECK, F. EFFENBERGER & G. SIMCHEN, *Angew. Chem.* **73**, 493 (1961); *Chem. Ber.* **96**, 1350 (1963).
- [3] Unveröffentlichte Arbeiten von A. E. WICK und J. SIMS (vgl. A. E. WICK, *Diss. ETH, Zürich* 1964).
- [4] L. CLAISEN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **45**, 3157 (1912).
- [5] a) A. W. BURGSTAHLER & I. C. NORDIN, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 198 (1961); b) R. F. CHURCH, R. E. IRELAND & J. A. MARSHALL, *J. org. Chemistry* **27**, 1118 (1962); R. F. CHURCH & R. E. IRELAND, *ibid.* **28**, 17 (1963); c) CH. D. HURD & M. A. POLLACK, *J. Amer. chem. Soc.* **60**, 1905 (1938); d) G. SAUCY & R. MARBET, *Abstracts IUPAC Congress London*, A 5–88, 254 (1963).
- [6] W. J. LE NOBLE, P. J. CREAN & B. GABRIELSON, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 1649 (1964); vgl. auch S. M. McELVAIN, H. I. ANTHES & S. H. SHAPIRO, *ibid.* **64**, 2525 (1942).
- [7] A. W. BURGSTAHLER, L. K. GIBBONS & I. C. NORDIN, *J. chem. Soc.* **1963**, 4986; K. B. WIBERG, R. R. KINTNER & E. L. MOTELL, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 450 (1963).
- [8] a) BUU-HOI & P. CAGNIANT, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **274**, 315 (1942). – b) S. O. LAWESSON, *Acta chem. scand.* **12**, 1 (1958).