

- [12] *J. Tafel & P. Lawaczek*, Ber. deutsch. chem. Ges. **40**, 2842 (1907).
 [13] *K. W. Pepper, H. M. Paisley & M. A. Young*, J. chem. Soc. **1953**, 4097.
 [14] *C. Rappe*, Arkiv Kemi **14**, 467 (1959).
 [15] *R. Scheffold*, Diss. ETH Zürich 1963, S. 44; *P. Wehrli*, Diss. ETH Zürich 1967, S. 71; *C. Cordes, V. Prelog, E. Troxler & H. H. Westen*, Helv. **51**, 1663 (1968).
 [16] *E. Knoevenagel*, Ber. deutsch. chem. Ges. **21**, 1355 (1888).
 [17] *L. Ruzicka, M. Hürbin, M. W. Goldberg & M. Furter*, Helv. **18**, 659 (1935).
 [18] *H. Meerwein, E. Ballenberg, H. Gold, E. Pfeil & G. Willfang*, J. prakt. Chem. [2] **154**, 83 (1939); *H. Meerwein*, Org. Synth. **46**, 113 (1966).
 [19] *A. Marxer*, Helv. **24**, 209 E (1941).
 [20] *A. Fredga & H. Bauer*, Arkiv Kemi **2**, 115 (1950).
 [21] *J. R. Catch, D. F. Elliott, D. H. Hey & E. R. H. Jones*, J. chem. Soc. **1948**, 272, 278.
 [22] *V. Mark*, Org. Synth. **46**, 42 (1966).
 [23] *H. Stetter & S. Vestner*, Chem. Ber. **97**, 169 (1964).
 [24] *Ch. Moureu & R. Delange*, Bull. Soc. chim. France [3] **29**, 666 (1903).
 [25] *K. v. Auwers & F. Dersch*, Liebigs Ann. Chem. **462**, 104 (1928).
 [26] *W. Walter & K. D. Bode*, Angew. Chem. **78**, 517 (1966); Angew. Chem. Internat. Ed. **5**, 447 (1966) (Übersichtsreferat).
 [27] *R. Roger & D. G. Nelson*, Chem. Revs. **61**, 179 (1961); *P. Löliger*, Diss. ETH Zürich 1968, S. 72; *W. Häusermann*, Diss. ETH Zürich 1966, S. 53; *A. Fischli & A. Eschenmoser*, loc. cit. [1a].
 [28] *R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl & H. Huber*, Chem. Ber. **99**, 2526 (1966); *G. O. Dudek & R. H. Holm*, J. Amer. chem. Soc. **83**, 2099 (1961).
 [29] *I. Felner & K. Schenker*, Helv. **53**, 754 (1970).
 [30] *E. J. Corey & E. Block*, J. org. Chemistry **34**, 1233 (1969); *R. H. Michell & V. Boekelheide*, Tetrahedron Letters **1970**, 1197; *D. H. R. Barton & B. J. Willis*, Chem. Commun. **1970**, 1225; *D. H. R. Barton, E. H. Smith & B. J. Willis*, *ibid.* **1970**, 1226.

71. Thermische Umlagerung von Enaminen des Pummerer-Ketons¹⁾

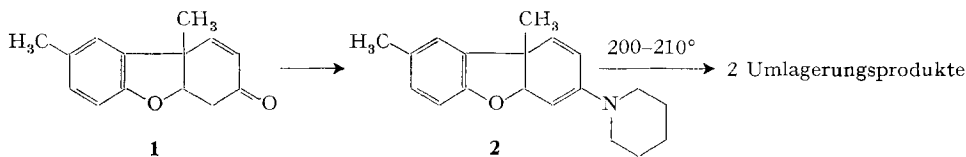
von **D. Beck** und **K. Schenker**

Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharma, CIBA-GEIGY AG, Basel, Schweiz

(4. II. 71)

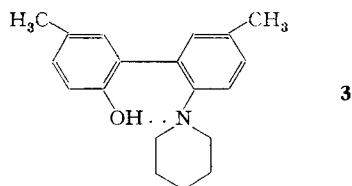
Summary. The thermal rearrangement of the enamine **2** to the biphenylols **3** and **5** is shown to proceed via [1, 5] and [1, 2] aryl migration respectively.

Aus dem sogenannten Pummerer-Keton **1** [1] lässt sich durch Umsetzung mit Piperidin das Enamin **2** herstellen. Beim Erwärmen auf 200–210° lagert sich **2** in ein Gemisch zweier Substanzen im Verhältnis von 1:4 um, die sich chromatographisch trennen lassen. Ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften deuten darauf hin, dass es sich dabei um zwei mit dem Ausgangsenamin **2** isomere Biphenylole handelt.

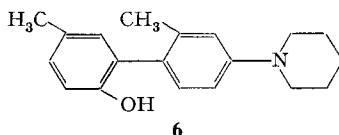
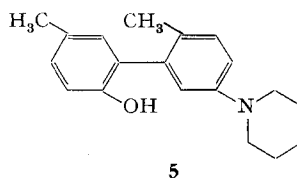
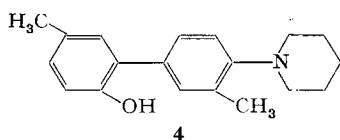


¹⁾ Vorgetragen an der Sommersammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft vom 17. Oktober 1970 in Basel.

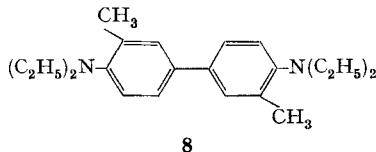
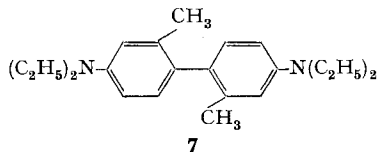
Die in kleinerem Ausmass entstandene Verbindung zeichnet sich durch ausgesprochene Kristallisierfreudigkeit aus. Ihr IR.-Spektrum lässt auf eine Wasserstoffbrückenbindung schliessen, der wir auf Grund von Verdünnungsversuchen intramolekularen Charakter zuschreiben. Das NMR.-Spektrum stimmt völlig mit Struktur **3** überein. Durch Synthese wurde diese Struktur bewiesen.



3 kann aus **2** durch sigmatrope [1,5]-Verschiebung der Arylgruppe und anschließende Aromatisierung entstanden sein. Das Hauptumlagerungsprodukt könnte das Ergebnis einer analogen Verschiebung der angularen Methylgruppe in **2** sein, woraus Struktur **4** resultieren würde. Ferner ist die Möglichkeit einer [1,2]-Umlagerung der Aryl- bzw. Methylgruppe in Betracht zu ziehen, was zu den Strukturen **5** bzw. **6** führen würde.



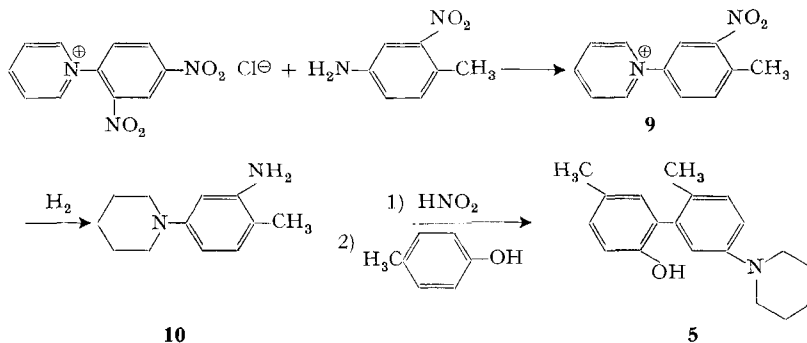
Das Hauptumlagerungsprodukt besitzt im IR.-Spektrum eine scharfe OH-Bande. Im NMR.-Spektrum finden sich zwei Methylsignale, wovon das erste eine chemische Verschiebung von $\delta = 2,26$ zeigt, was einer gewöhnlichen aromatischen Methylgruppe entspricht, das zweite dagegen ist nach höherem Feld verschoben ($\delta = 2,02$). Diese starke Abschirmung könnte durch einen *ortho*-ständigen Arylrest bewirkt werden.



Das als Modellverbindung herangezogene Tetraäthyl-*m*-tolidin **7** weist ein Methylsignal bei $\delta = 2,02$ auf, dagegen erscheint das Methylsignal im Tetraäthyl-*o*-tolidin **8** bei $\delta = 2,31$. Dieser Befund spricht gegen Struktur **4**. Eine Zuordnung der Formeln **5** bzw. **6** ist auf Grund der physikalischen Daten nicht möglich, sie kann nur durch Synthese der in Frage stehenden Verbindungen erfolgen. Einen Hinweis auf die wahrscheinliche Struktur geben Berechnungen von *Phelan, Jaffé & Orchin* [2], die für

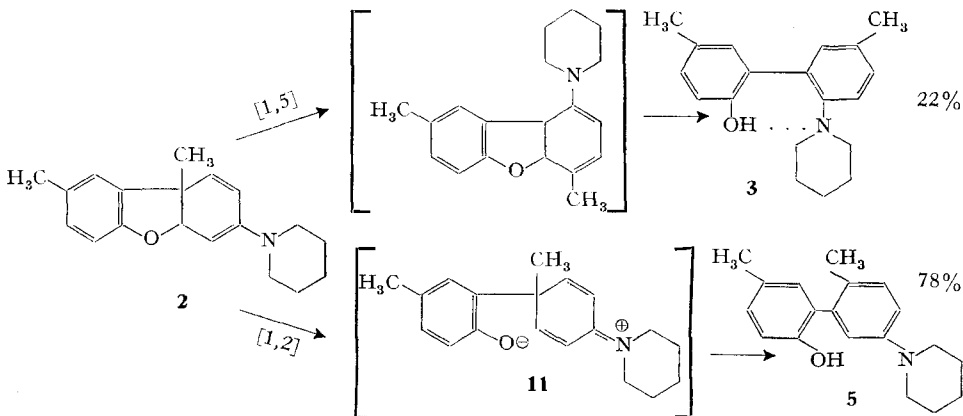
den Fall, dass in einer Molekel eine Aryl- oder Methylgruppe wandern kann, voraussetzen, dass die Arylgruppe wandert, was in unserem Fall zur Struktur **5** führt.

Die Synthese erfolgte durch Verknüpfung eines geeignet substituierten Anilins mit *p*-Kresol durch eine Art *Gomberg-Bachmann*-Reaktion. Nach einem Verfahren von *Zincke* [3] wird N-(2,4-Dinitrophenyl)-pyridiniumchlorid mit 2-Nitro-4-amino-toluol zum quaternären Salz **9** umgesetzt, das sich zu 2-Amino-4-piperidino-toluol **10** hydrieren lässt. Dieses wird diazotiert und bei 100° mit einem grossen Überschuss *p*-Kresol umgesetzt, wobei **5** neben dem entsprechenden Diphenyläther und dem durch Verkochen des Diazoniumsalzes gebildeten Phenol entsteht. Analog wurde auch **3** hergestellt. Die Umlagerungsprodukte des Enamins **2** sind identisch mit den auf diese Weise synthetisierten Biphenylen **3** und **5**.



Besondere Aufmerksamkeit erfordert die Frage, ob bei dieser Synthese unter den angewandten drastischen Bedingungen nicht Isomerengemische entstehen. Deshalb wurden 5,2'-Dimethyl-2-biphenyloxy und 5,3'-Dimethyl-2-biphenyloxy durch Umsetzung von diazotiertem *o*- bzw. *m*-Toluidin mit *p*-Kresol bei 100° [4] hergestellt und auf beigemischte isomere Dimethyl-biphenyloxy untersucht: Bei der gas-chromatographischen Prüfung der Produkte konnten wir keine Isomere finden, weshalb wir die Ergebnisse der oben beschriebenen Synthesen als eindeutig betrachten.

Es ist möglich, das Reaktionsgeschehen als Nebeneinander einer sigmatropen [1,5]-Arylwanderung und einer ionischen [1,2]-Arylumlagerung zu interpretieren, wobei letztere überwiegt.



Die sigmatrope [1,5]-Arylverschiebung **2** → **3** ergibt sich zwanglos aus den *Woodward-Hoffmann-Regeln* [5]. Andererseits kann **2** durch heterolytische Spaltung einer C-O-Bindung in das Zwitterion **11** übergehen, das sich in einer Art *Dienon-Phenol-Umlagerung* in **5** umlagert.

Analoge Produkte erhält man durch thermische Umlagerung des Enamins aus *Pummerer-Keton* und Pyrrolidin bei 170°. In diesem Falle überwiegt der ionische Mechanismus noch stärker als bei der Umlagerung von **2**. Es entsteht zu 90% [1,2]-Umlagerungsprodukt.

Den Herren Dr. R. F. Zürcher und Dr. H. Hürzeler danken wir für die Aufnahme der IR.- und Massenspektren, Herrn Dr. H. Fuhrer für Aufnahme und Diskussion der NMR.-Spektren.

Experimenteller Teil²⁾

(Mitbearbeitet von M. Wagenmann)

8,9b-Dimethyl-3-(1-piperidyl)-4a,9b-dihydro-dibenzofuran (2). 21,4 g *Pummerer-Keton* (8,9b-Dimethyl-4a,9b-dihydro-3(4H)-dibenzofuranon, **1**) [1] werden in 250 ml Toluol und 50 ml Piperidin unter Zusatz von 2 ml Eisessig 24 Std. am Wasserabscheider gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Toluollösung mit eiskalter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum eingedampft. Der dunkelbraune zähflüssige Rückstand wird in Petroläther (Sdp. 50°–70°) gelöst und über eine Säule von 150 g basischem Aluminiumoxid filtriert. Nach dem Eindampfen erhält man 19,5 g (69% d. Th.) viskoses hellgelbes Öl, das auf Grund spektroskopischer Befunde einheitlich ist. IR.-Spektrum: 1640, 1580, 1475, 1440, 1365, 1350, 1125, 950 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (C₅D₅N): 1,1–1,6 (m, 6H), 1,38 (s, CH₃), 2,22 (s, CH₃), 2,6–3,0 (m, 4H), 4,87–5,12 (m, 2H), 5,76 (d, J = 11 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 11 Hz, 1H), 6,8–7,3 (m, 3 aromatische H).

8,9b-Dimethyl-3-(1-pyrrolidyl)-4a,9b-dihydro-dibenzofuran. 21,4 g *Pummerer-Keton* werden in 200 ml Benzol und 20 ml Pyrrolidin 24 Std. am Wasserabscheider gekocht. Das nach dem Eindampfen der Lösung im Vakuum zurückbleibende dicke gelbe Öl kristallisiert beim Anreiben mit Petroläther. Nach dem Umkristallisieren aus Petroläther erhält man 21 g (78%) farblose Kristalle vom Smp. 114–115°. IR.-Spektrum: 1645, 1575, 1480, 1430, 1370, 1355, 1175, 1125, 1075, 940, 895 cm⁻¹. UV.-Spektrum (Cyclohexan): 220 (24600), 295 (7300) nm (ε). NMR.-Spektrum (C₅D₅N): 1,40 (s, CH₃), 1,45–1,75 (m, 4H), 2,23 (s, CH₃), 2,9–3,15 (m, 4H), 4,4–4,6 (unstrukturiert, 1H), 5,1–5,3 (unstrukturiert, 1H), 5,7–5,9 (unstrukturiert, 1H), 5,9–6,2 (unstrukturiert, 1H), 6,78–7,5 (m, 3 aromatische H).

C₁₈H₂₁NO (267,37) Ber. C 80,86 H 7,92 N 5,24% Gef. C 80,9 H 7,9 N 5,2 %

Thermische Umlagerung von 2. 12,1 g **2** werden in einer Stickstoffatmosphäre rasch auf 200–205° erwärmt. Bei dieser Temperatur tritt Dunkelfärbung und eine spontane Temperaturerhöhung auf ca. 215° ein. Nach weiteren 5 Min. Erhitzen auf 205–210° lässt man abkühlen. Die gas-chromatographische Analyse des Gemisches ergibt: 21,4% **3**, 77,5% **5**, 1,1% Verunreinigungen. Das Gemisch wird an 300 g Silicagel mit Chloroform chromatographiert, wobei als Spitzenfraktion **3** anfällt. Man erhält so nach zweimaligem Umkristallisieren:

1) *5,5'-Dimethyl-2'-(1-piperidyl)-2-biphenylol (3)*, 2,05 g vom Smp. 168–169° (aus Äthanol). IR.-Spektrum (CCl₄): 2750–2150 (breit, —OH . . . N≪), 1455, 1390, 1320, 1150, 1120, 1095, 900 cm⁻¹. UV.-Spektrum (Feinsprit): 204 (33800), 222 (30600), 293 (25800) nm (ε). NMR.-Spektrum: 1,4–2,8 (m, 6H), 2,32 (s, 2 CH₃), 2,75–3,0 (m, 4H), 6,85–7,22 (m, 6 aromatische H), 10,86 (s, OH). Mol.-Gew. (massenspektrometrisch): 281.

C₁₉H₂₃NO (281,40) Ber. C 81,10 H 8,24 N 4,98% Gef. C 80,8 H 8,0 N 5,0 %

2) *5,2'-Dimethyl-5'-(1-piperidyl)-2-biphenylol (5)*, 5,75 g vom Smp. 85–86° (aus Petroläther). IR.-Spektrum (CCl₄): 3600, 1610, 1495, 1455, 1390, 1130, 1025, 945, 885 cm⁻¹. UV.-Spektrum

²⁾ Smp. und Sdp. sind nicht korrigiert. Sofern nicht anders erwähnt, wurden die IR.-Spektren in Chloroform, die NMR.-Spektren in CDCl₃ mit Tetramethylsilan als internem Standard und Nullpunkt der ppm-Skala aufgenommen.

(Feinsprit): 202 (39900), 285 (5700) nm (ϵ). NMR.-Spektrum: 1,4–1,8 (*m*, 6 H), 2,02 (*s*, CH₃), 2,26 (*s*, CH₃), 3,0–3,2 (*m*, 4 H), 4,2–5,0 (breit, OH), 6,75–7,28 (*m*, 6 aromatische H). Mol.-Gew. (massenspektroskopisch): 281.

C₁₉H₂₃NO (281,40) Ber. C 81,10 H 8,24 N 4,98% Gef. C 81,1 H 8,2 N 5,0 %

Thermische Umlagerung von 8,9b-Dimethyl-3-(1-pyrrolidyl)-4a,9b-dihydro-dibenzofuran. Unter Stickstoff werden 10 g 8,9b-Dimethyl-3-(1-pyrrolidyl)-4a,9b-dihydro-dibenzofuran im vorgeheizten Bad rasch auf 170–175° erwärmt und 4 Min. bei dieser Temperatur belassen. Die gaschromatographische Analyse des Gemischs ergibt dann: 9,7% 5,5'-Dimethyl-2'-(1-pyrrolidyl)-2-biphenylol, 89,1% 5,2'-Dimethyl-5'-(1-pyrrolidyl)-2-biphenylol, 1,2% Verunreinigungen. Das Gemisch wird sofort an Silicagel mit Chloroform chromatographiert, wobei 5,5'-Dimethyl-2'-(1-pyrrolidyl)-2-biphenylol als Spitzenfraktion anfällt. Man erhält so:

1) 5,5'-Dimethyl-2'-(1-pyrrolidyl)-2-biphenylol, 0,45 g vom Smp. 155–156° (zweimal aus Äthanol umkristallisiert). IR.-Spektrum: 2700–2100 (breit, —OH . . . N≡), 1470, 1285, 1145, 1120, 950, 930, 885 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: 1,76–1,89 (*m*, 4 H), 2,29 (*s*, 2 CH₃), 2,87–3,0 (*m*, 4 H), 6,79–7,21 (*m*, 6 aromatische H), OH als scharfes Singlett unmittelbar nach dem Lösen bei 10,5 nachweisbar, verschwindet rasch durch Austauschreaktionen.

C₁₈H₂₁NO (267,37) Ber. C 80,86 H 7,92 N 5,24% Gef. C 80,5 H 7,9 N 5,3 %

2) 5,2'-Dimethyl-5'-(1-pyrrolidyl)-2-biphenylol, 5,5 g zähes hellrotes Öl, das an der Luft rasch in ein schwarzbraunes Harz übergeht. IR.-Spektrum: 3600, 1595, 1470, 1350, 1260, 975, 895, 845 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: 1,80–2,05 (*m*, 4 H), 2,01 (*s*, CH₃), 2,28 (*s*, CH₃), 3,15–3,29 (*m*, 4 H), 4,5–5,2 (breit, OH), 6,38–7,20 (*m*, 6 aromatische H).

(4-Methyl-3-nitrophenyl)-pyridiniumchlorid (**9**). 113 g N-(2,4-Dinitrophenyl)-pyridiniumchlorid [3] werden mit 70 g 4-Amino-2-nitro-toluol ohne Lösungsmittel 1 Std. bei 150° gerührt. Nach Zugabe von 1500 ml Wasser wird die Mischung 1 Std. gekocht. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wird die Lösung von festen Stoffen abfiltriert und zweimal mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird im Vakuum soweit wie möglich eingeeengt. Der teilweise kristalline Rückstand, aus Isopropanol umgelöst, ergibt 57 g hellgelbe Kristalle, die sich bei ca. 220° zersetzen und eine nicht stöchiometrische Menge Wasser enthalten, das durch Trocknen nicht entfernt werden kann.

2-Amino-4-(1-piperidyl)-toluol (**10**). 50 g **9**, gelöst in 1500 ml Alkohol, werden mit 2 g Platinoxid als Katalysator hydriert (die berechnete Menge Wasserstoff wird innert 3½ Stunden aufgenommen). Das nach dem Eindampfen der filtrierten Lösung zurückbleibende **10**-Monohydrochlorid ist äusserst hygroskopisch und wird ohne Reinigung weiterverarbeitet.

Umsetzung von **10** mit *p*-Kresol. 54 g rohes **10**-Monohydrochlorid werden in 130 ml 6N Salzsäure gelöst und mit 24 g Natriumnitrit in 55 ml Wasser diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung wird unter Stickstoffspülung innert 10 Min. zu 300 g auf 120° vorgewärmtem *p*-Kresol getropft, wobei die Temperatur stets um 100° gehalten wird. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Ammoniak neutralisiert und ausgeäthert. Der Ätherextrakt wird mit der zuerst abgetrennten organischen Phase vereinigt, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Lösung des Rückstands in 500 ml Pyridin wird mit 500 ml Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser zersetzt, ausgeäthert und die ätherische Lösung gründlich mit Wasser gewaschen. Der nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird fraktioniert destilliert. Die im Wasserstrahlvakuum bis 150° Badtemperatur übergehende Hauptmenge wird verworfen, der Rest wird im Hochvakuum fraktioniert. Die Fraktion mit Siedegrenzen 165–180°/0,2 Torr (8,3 g) enthält rund 40% (gas-chromatographisch bestimmt) 2-Acetoxy-5,2'-dimethyl-5'-(1-piperidyl)-biphenyl (5-O-Acetylderivat), das durch Chromatographie zuerst an Aluminiumoxid, dann an Silicagel mit Chloroform abgetrennt werden kann. Das so auf über 90% Reinheit angereicherte O-Acetyl-**5** wird mit alkoholischer Natronlauge bei Raumtemperatur verseift. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Petroläther erhält man schliesslich 1,2 g reines 5,2'-Dimethyl-5'-(1-piperidyl)-2-biphenylol vom Smp. 85–86°, das in allen physikalischen Daten mit dem durch thermische Umlagerung von **2** erhaltenen **5** identisch ist.

Genau gleich wie für die Reaktionsfolge **9** → **10** → **5** beschrieben, wird auch **3** hergestellt. Aus 150 g N-(2,4-Dinitrophenyl)-pyridiniumchlorid und 85 g 4-Amino-3-nitro-toluol werden 87 g hygroskopisches (4-Methyl-2-nitrophenyl)-pyridiniumchlorid vom Zersetzungspunkt 225° erhalten, das zu 3-Amino-4-(1-piperidyl)-toluol-monohydrochlorid hydriert wird. Diese Verbindung wird

diazotiert und bei 100° mit *p*-Kresol umgesetzt. Die Aufarbeitung durch Acetylierung, fraktionierte Destillation (Siedegrenzen 140–165°/0,3 Torr), Chromatographie und Verseifung liefert nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äthanol 0,3 g reines 5,5'-Dimethyl-2'-(1-piperidyl)-2-biphenylol vom Smp. 167–169°, das in allen physikalischen Eigenschaften mit dem durch thermische Umlagerung von **2** erhaltenen **3** identisch ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Pummerer, D. Melamed & H. Puttfarcken, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 3116 (1922); R. Pummerer, H. Puttfarcken & P. Schopflocher, *ibid.* 58, 1808 (1925); V. Arkley, F. M. Dean, A. Robertson & P. Sidisunthorn, J. chem. Soc. 1956, 2322.
 [2] N. F. Phelan, H. H. Jaffé & M. Orchin, J. chem. Educ. 44, 626 (1967).
 [3] T. Zincke, Liebigs Ann. Chem. 333, 328 (1904).
 [4] N. Chatterjee, J. Indian chem. Soc. 12, 410 (1935).
 [5] R. B. Woodward & R. Hoffmann, «Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie», Verlag Chemie, Weinheim 1970.

72. [2,3] Sigmatropic Rearrangements on Lithiation of Some Allyl Sulfides

Preliminary Communication¹⁾

by V. Rautenstrauch

Firmenich & Cie, Research Laboratory, Geneva

(5 II 71)

Summary. In five cases, [2,3] sigmatropic rearrangement of the type



has been observed.

Baldwin [1] and *Ollis* [2] and their coworkers have recently proposed a model for the enzymatic coupling of two farnesyl units to yield squalene. The two units are first linked by a disulfide bridge. The disulfide, *via* [2,3] sigmatropic change, is in equilibrium with a small amount of a farnesyl nerolidyl disulfide [3], from which, by desulfurisation [4], farnesyl nerolidyl sulfide is formed. The carbon carbon bond between the sulfur bridged units is then created intramolecularly by a second [2,3] sigmatropic rearrangement of a derived sulfonium ylid [1] [2].

Baldwin et al. [1], in their model, have generated the ylid by alkylation of the sulfide and reaction of the resulting sulfonium salt with *n*-butyllithium. However, under the conditions of the alkylation, the sulfide tends to isomerise to the symmetrical isomer [1] [2]. *Ollis et al.* [2] circumvented this difficulty by bringing the farnesyl nerolidyl sulfide into reaction with benzyne, which leads to the ylid directly, by addition to sulfur and deprotonation next to it.

Protons can be readily removed from allyl [5] and benzyl [5c] [6] sulfides and an allylic [5b] and a *Sommelet* rearrangement [6] have been observed in the resulting carbanionidyl species. This suggests that on direct metallation of the farnesyl nerolidyl

¹⁾ Full paper to appear in *Helv.*