

95. Säurekatalysierte Umlagerung von Allyl-cyclohexadienon-tosylhydrazonen: Beispiel einer Dienimin-Anilin-Umlagerung

von M. Schmid [1], H.-J. Hansen und H. Schmid

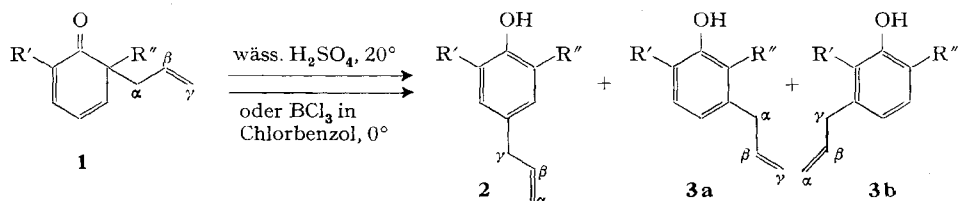
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

Herrn Professor Dr. E. Cherbuliez zum 80. Geburtstag gewidmet

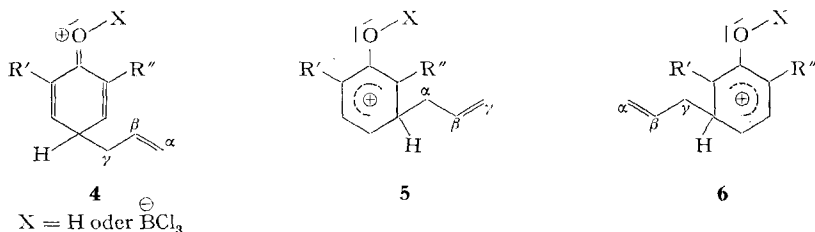
(8. II. 71)

Summary. The tosylhydrazones of 4-allyl- and 4-crotyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-one (**14** and **15**) rearrange in the presence of acid to yield the corresponding 2-allyl- and 2- α -methyl-allyl-hydrazines **17** and **18**, respectively. A similar behaviour is shown by the tosylhydrazone of 2-allyl-2-methyl-cyclohexa-3,5-dien-1-one (**16**). **16** could not be isolated. The observed acid-catalysed [3s,3s]-sigmatropic rearrangement of the tosylhydrazones can be regarded as a rearrangement of the *dienimine-aniline* type.

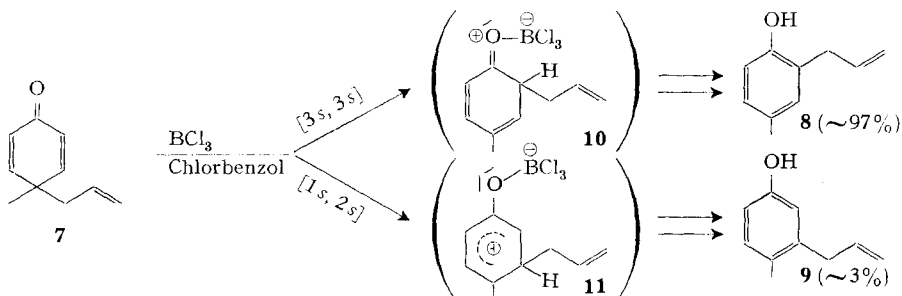
I. Einleitung. – Über Lewis-Säuren-katalysierte Dienon-Phenol-Umlagerungen von Allyl-cyclohexadienonen ist in den letzten Jahren wiederholt berichtet worden (vgl. [2]). So liefert etwa 2-Allyl-2,6-dimethyl-cyclohexa-3,5-dien-1-on (**1**, R' = R'' = CH₃) bei der Einwirkung von 33-proz. wässriger Schwefelsäure bei 20° [3] oder von Bortrichlorid in Chlorbenzol bei 0° [4] nach Aufarbeitung ca. 75% 4-Allyl-2,6-dimethyl-phenol (**2**, R' = R'' = CH₃) und ca. 25% 3-Allyl-2,6-dimethyl-phenol (**3**, R' = R'' = CH₃). Andererseits wird bei der Umlagerung von 2-Allyl-2-methyl-cyclohexa-3,5-dien-1-on (**1**, R' = H, R'' = CH₃), katalysiert durch 5-proz. wässrige Schwefelsäure [5] oder durch Bortrichlorid in Chlorbenzol [4], nach Aufarbeitung nur das Auftreten von 4-Allyl-2-methyl-phenol (**2**, R' = H, R'' = CH₃) beobachtet. Die



Bildung der 4-allylierten Phenole erfolgt dabei durch eine [3s,3s]-sigmatropische Umlagerung [6] von **1** in das 4-H-Dienon **4**, aus dem in rascher Reaktion **2** bzw. ein Borsäureester von **2** gebildet wird. Die Kohlenstoffanordnung des Allylteils ist im Phenol **2** invertiert [2] [4] [7]. Das 3-allylierte Phenol **3** (R' = R'' = CH₃) kann durch eine Orbitalsymmetrie-erlaubte [1s,2s]-sigmatropische Umlagerung über das Ion **5** oder durch einen [3s,4s]-sigmatropischen Prozess über das Ion **6** gebildet werden [4] [8]. Nach ersterem Umlagerungsmodus bleibt die C-Folge des Allylteils erhalten, nach letzterem ist sie invertiert. Auch bei der durch Bortrichlorid katalysierten Umlagerung des 4-Allyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-ons (**7**) ist der [3s,3s]-



sigmatropische Prozess zu dem 2-H-Dienon-Komplex **10**, aus dem sich in rascher Folge-reaktion ein Borsäureester des 2-Allyl-4-methyl-phenols (**8**) bildet, gegenüber dem $[1s, 2s]$ -sigmatropischen Prozess, der über das Ion **11** einen Borsäureester des 3-Allyl-4-methyl-phenols (**9**) liefert, stark bevorzugt [4] [8] [9]. Wird **7** hingegen in Gegenwart

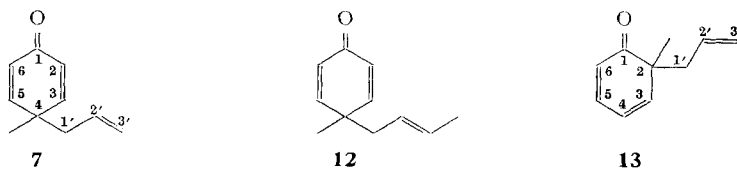


von Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure umgelagert, so werden nach Verseifung der Phenylacetate 55% **9** und 45% **8** gefunden [4] [8].

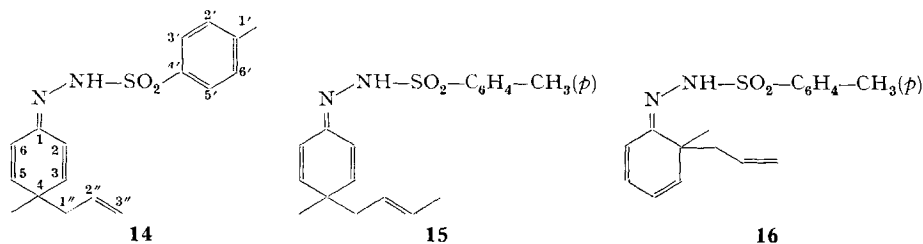
Viele Beispiele zur säurekatalysierten Umlagerung von substituierten Allyl-cyclohexadienonen sind von *Miller* und Mitarbeitern untersucht worden (vgl. [2] [10]). Umfangreiches Versuchsmaterial liegt auch zur durch Bortrichlorid bewirkten Umlagerung von Allyl-cyclohexadienonen und Allyl-phenyl-äthern vor [4].

Wir stellten nun aus einigen Allyl-cyclohexadienonen die entsprechenden *p*-Tosylhydrazone her. Diese Verbindungen werden schon unter sehr milder Säurekatalyse im Sinne einer *Dienimin-Anilin-Umlagerung* zu *N*-Allylphenyl-*N'*-(*p*-toluolsulfonyl)-hydrazinen umgelagert.

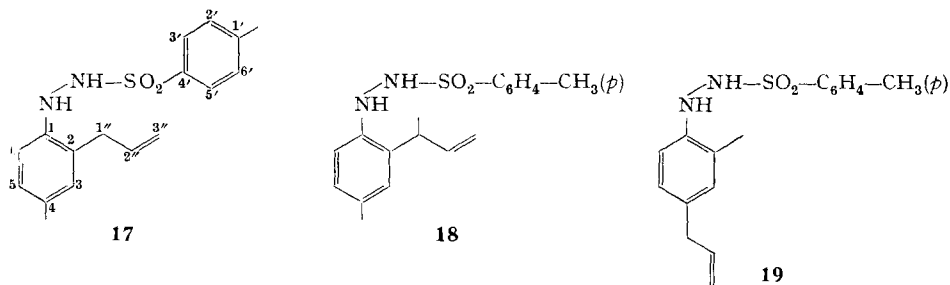
II. Herstellung und Umlagerung der Allyl-cyclohexadienon-*p*-tosylhydrazone. – Die Herstellung der Dienonhydrazone **14** und **15** musste in Gegenwart einer Base, z. B. durch Umsetzung von **7** und **12** mit *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid in Methanol bei 0° in Gegenwart von feinkörnigem, wasserfreiem Kaliumcarbonat, vorgenommen werden. Die Reaktionszeiten betragen dabei 15–20 Tage¹⁾. Man erhielt **14**



¹⁾ Nach dieser Zeit waren im Dünnschichtchromatogramm die Dienone noch deutlich zu erkennen.



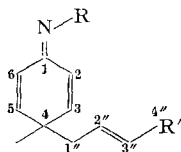
nach Chromatographie an Kieselgel und Umkristallisation aus Benzol/Pentan mit 21% Ausbeute in Plättchen vom Smp. 103,8–104,6°. **15** wurde nach der gleichen Reinigung in 10% Ausbeute erhalten; Smp. 88,4–89,3°. Vom *o*-Dienon **13** konnte nach dieser Methode kein *p*-Tosylhydrazon **16** hergestellt werden; vielmehr wurde nur das entsprechende Umlagerungsprodukt **19** isoliert. Gleichfalls nur Umlagerungsprodukte, nämlich **17** und **18**, wurden erhalten, als man die *p*-Tosylhydrazone der Dienone **7**



und **12** durch Erwärmen mit *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid in methanolischer Lösung bereiten wollte (vgl. [11]).

Die Struktur von **14** und **15** geht eindeutig aus den NMR-, IR.- und UV.-Spektren hervor. Die den NMR.- und IR.-Spektren entnommenen Werte sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die olefinischen Protonen an C-2, 3, 5, 6 erscheinen im NMR.-Spektrum von **14** und **15** im gleichen Bereich wie bei den Dienonen **7** (vgl. [12]) und **12** (vgl. [13]). Allerdings ist im Vergleich zu **7** und **12** die Entartung der Protonen an C-2 und C-6 bzw. an C-3 und C-5 in **14** und **15** auf Grund der Geometrie der $>C=N\backslash NH-SO_2-C_6H_4-CH_3(p)$ -Gruppierung aufgehoben. Die Resonanzlagen für die Methyl- und Methylen-Gruppe an C-4 ist im Vergleich zu den Dienonen um ca. 0,1 ppm nach höherem Feld verschoben. Als Beweis für die Struktur der *p*-Tosylhydrazone kann ferner die in den IR.-Spektren von **14** und **15** für ein Dienimin zu beobachtende Bande bei 1657 cm^{-1} angesehen werden (vgl. [11] [14]). Die im UV.-Spektrum von **14** auftretenden Maxima bei 225–226, 243–244 und 287–288 nm sind in sehr guter Übereinstimmung mit den beim $\Delta^{1,4}$ -Cholestadien-3-on-tosylhydrazon beobachteten Bandenmaxima [11]. In 0,25N äthanolischer Salzsäure zeigte **14** Maxima bei 230 und 286 nm.

Beim Aufnehmen von **14** in 0,01N Chlorwasserstofflösung in Methylenchlorid lagerte sich die Verbindung bei Raumtemperatur innerhalb von 24 Std. in N-(2-Allyl-4-methyl-phenyl)-N'-(*p*-toluolsulfonyl)-hydrazin (**17**) um. Das isomere N-(3-Allyl-4-methyl-phenyl)-N'-(*p*-toluolsulfonyl)-hydrazin (**20**) war nicht nachweisbar.

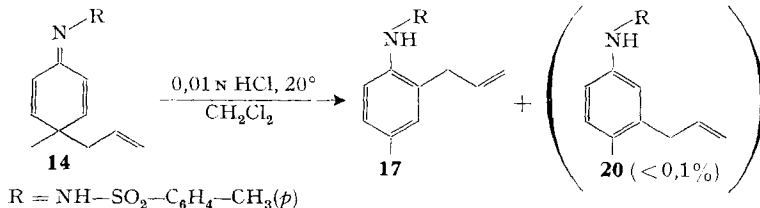
Tabelle 1. NMR.- und IR.-Spektren von 4-Allyl- und 4-trans-Crotyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on-p-toluolsulfonylhydrazon (**14** bzw. **15**)^{a)}**14:** R' = H**15:** R' = CH₃R = NH-SO₂-C₆H₄-CH₃(*p*)

NMR. Lage	14	15
NH	9,16 (8,45) ^{b)} br. <i>S</i>	8,35; br. <i>S</i>
H an C-3', 5'	8,11 (7,90); <i>D</i> , <i>J</i> ₀ = 8, mit Feinstr.	7,88; <i>D</i> , <i>J</i> ₀ = 8,4, mit Feinstr.
H an C-2', 6'	6,77 (7,30); <i>D</i> mit Feinstr.	7,33; <i>D</i> mit Feinstr.
H an C-5 ^{c)}	6,59; <i>D</i> × <i>D</i> , <i>J</i> _{5,6} = 10,2 <i>J</i> _{3,5} = 2	H an C-2, 3, 5, 6 6,65–5,85; <i>M</i> , <i>J</i> _{2,3} ~ 10 <i>J</i> _{2,6} ~ 2
H an C-3	6,24; <i>D</i> × <i>D</i> , <i>J</i> _{2,3} = 10	
H an C-6	5,67; <i>D</i> × <i>D</i> , <i>J</i> _{2,6} = 2,5	
H an C-2	5,48; <i>D</i> × <i>D</i> , <i>J</i> _{2,3} = 10	
H an C-2''	5,50–5,15; <i>M</i> (5,85–5,25)	} 5,65– 4,90; <i>M</i>
H an C-3''	4,90–4,65; <i>M</i> (5,15–4,75)	
CH ₃ an C-1'	1,84 (2,40); <i>S</i>	2,41; <i>S</i>
H an C-1''	1,76 (2,17); <i>D</i> mit Feinstr., <i>J</i> _{1'',2''} = 7	2,15; <i>D</i> mit Feinstr., <i>J</i> _{1'',2''} = 6,5
CH ₃ an C-3''	–	1,53; <i>D</i> mit Feinstr., <i>J</i> _{3'',4''} = 6
CH ₃ an C-4	0,70 (1,09); <i>S</i>	1,11; <i>S</i>
<i>IR.</i>		
NH	3210	3184
>C=N<	1657	1653
α,β-unges. =CH ₂	1646	–
H<C=C<H	–	934
–SO ₂ –N<	1345, 1168	1336, 1163
–CH=CH ₂	999, 923	–

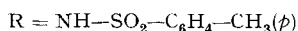
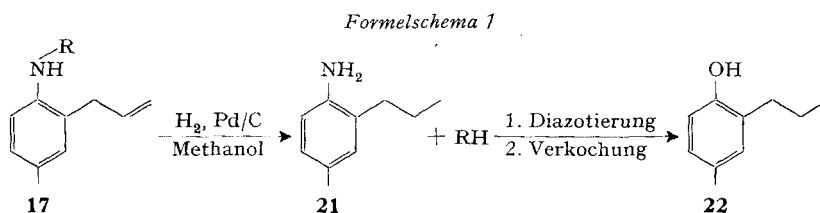
a) Für NMR.-Spektren Angaben in ppm bezogen auf Tetramethylsilan als internem Standard; Kopplungen in Hz. **14**: Spektrum in Hexadeuteriobenzol; **15**: Spektrum in Deuteriochloroform. – IR.-Spektren wurden in KBr aufgenommen; Angaben in cm⁻¹.

b) In Klammern Werte für Deuteriochloroform.

c) In Deuteriochloroform erschienen H an C-2, 3, 5, 6 als *M* im Bereich von 6,66–5,85.



Die Struktur von **17** folgt aus seinen NMR.- und IR.-Spektren (vgl. exper. Teil). Um die Stellung des Allylrestes im Umlagerungsprodukt eindeutig festzulegen und das Vorhandensein von **20** auszuschliessen, wurde das rohe Umlagerungsprodukt ohne Diskriminierung gemäss Formelschema 1 zum Phenol abgebaut. Das durch den Abbau erhaltene Produkt bestand auf Grund der gas-chromatographischen Analyse zu 3% aus *p*-Kresol²⁾ und zu 97% aus Propyl-4-methyl-phenolen. Letztere enthielten zu mehr als 99,9% 2-Propyl-4-methyl-phenol (**22**); 3-Propyl-4-methyl-phenol war nur in Spuren (< 0,1%) vorhanden. Bei der säurekatalysierten Umlagerung von **14** muss



somit der Allylrest zu mehr als 99,9% in die 2-Stellung unter Bildung von **17** gewandert sein; das Isomere **20** bildete sich höchstens in Spuren.

Die vermittels UV.-Spektroskopie nach der *Guggenheim*-Methode bestimmten Umlagerungsgeschwindigkeiten von **14** in chlorwasserstoffhaltigem Äthanol und Methylenchlorid bei verschiedenen Säurekonzentrationen und Temperaturen sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Zum Vergleich wurden auch die entsprechenden Umlagerungsgeschwindigkeiten des Cyclohexadienons **7** gemessen. Sie sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Umlagerung beider Substrate ist stark säurekatalysiert. Sie ist erwartungsgemäss durch eine negative Aktivierungsentropie (für 0,25 N äthanolische

Tabelle 2. Kinetische Daten der protonenkatalysierten Umlagerung von 4-Allyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on-*p*-toluolsulfonylhydrazon (**14**) in Chlorwasserstofflösung in Äthanol und Methylenchlorid

Konz. an Hydrazon 14 (Mol/l · 10 ⁴)	Konz. an HCl (Mol/l)	Temp. (°C)	<i>k</i> · 10 ⁴ (s ⁻¹)	<i>E</i> _a (kcal/Mol)	Δ <i>H</i> [‡] (kcal/Mol)	Δ <i>S</i> [‡] (e.u.)
<i>Äthanol</i>						
1,089	0,2508	10	0,861			
1,089	0,2508	20	2,95			
1,089	0,2508	30	9,61			
1,089	0,2508	40	27,21	20,4	19,8	-6,9
1,089	0,1003	20	2,00			
1,089	0,0502	20	1,33			
<i>Methylenchlorid</i>						
0,885	0,012	21	2,50			
0,633	0,026	21	2,87			

²⁾ Die kleine Menge *p*-Kresol entstand sehr wahrscheinlich aus dem durch Spaltung von **14** gebildeten N-(4-Methylphenyl)-N'-(*p*-toluolsulfonyl)-hydrazin. Wurde nämlich anstelle des rohen Hydrazins **17** das durch mehrmalige Kristallisation gereinigte Präparat abgebaut, so wurde nur 2-Propyl-4-methyl-phenol (**22**) erhalten.

Salzsäure) gekennzeichnet. Im untersuchten Konzentrationsbereich der Wasserstoffionen steigt bei **14** der Logarithmus der k -Werte annähernd linear zum Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration an. Die Umlagerung von **14** erfolgt in 0,012N Chlorwasserstoff in Methylenchlorid etwa gleich rasch wie in 0,1N äthanolischer Salzsäure.

Tabelle 3. *Kinetische Daten der protonenkatalysierten Umlagerung von 4-Allyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (7) in Chlorwasserstofflösung in Äthanol und Methylenchlorid*

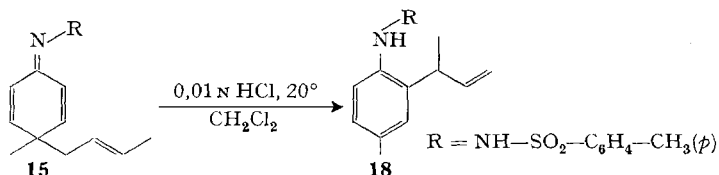
Konz. an Dienon 7 (Mol/l · 10 ⁴)	Konz. an HCl (Mol/l)	Temp. (°C)	$k \cdot 10^4$ (s ⁻¹)	E_a (kcal/Mol)	ΔH^\ddagger (kcal/Mol)	ΔS^\ddagger (e.u.)
<i>Äthanol</i>						
1,089	0,2508	10	1,16			
1,089	0,2508	20	3,98			
1,089	0,2508	30	11,15			
1,089	0,2508	40	29,63	18,4	17,8	-13,2
1,089	0,1003	20	0,569 ^{a)}			
<i>Methylenchlorid</i>						
1,541	0,011	21	1,43			

^{a)} In 0,05N Chlorwasserstoff in Äthanol war k nicht mehr bestimmbar. Bei 20° nahm die Extinktion von **7** innerhalb von 16 Std. nur um ca. 4% ab (vgl. exp. Teil).

In Abwesenheit von Säure ist das Hydrazon **14** bis zu 40° praktisch stabil. Bei 104° in Diglyme erfolgt eine Umwandlung von **14** mit $k = 4,46 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ in mehrere neue, nicht identifizierte Produkte, die auch entstehen, wenn das Hydrazin **17** unter gleichen Bedingungen erhitzt wird³⁾. Man kann annehmen, dass **17** das Primärprodukt der rein thermischen Umlagerung von **14** ist.

Die Umlagerung **14** → **17** verläuft auch im kristallinen Zustand. Erhitzte man die prismatischen Plättchen von **14** zwischen zwei Quarzplättchen in Laboratoriums-atmosphäre unter dem Schmelzpunktmikroskop auf 60°, so begannen allmählich spitze Nadeln des Hydrazins **17** aus den Kanten der Plättchen von **14** herauszuwachsen. Nach ca. 36 Std. war die Reaktion beendet und man fand den Smp. des reinen Hydrazins **17** (122°).

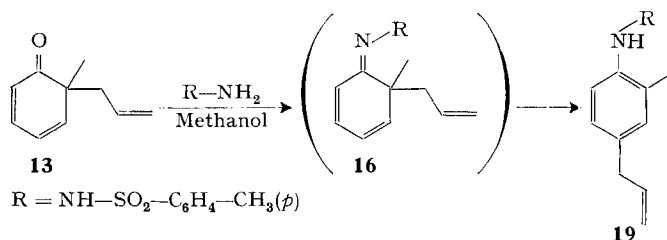
Das 4-Crotyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on-*p*-toluolsulfonylhydrazon (**15**) lagerte sich in 0,01N Chlorwasserstofflösung in Methylenchlorid bei Raumtemperatur innerhalb von 10 Std. in N-[2-(1"-Methylallyl)-4-methyl-phenyl]-N'-(*p*-toluolsulfonyl)-hydrazin (**18**) um, das in 88% Ausbeute isoliert werden konnte. Die Struktur von **18**



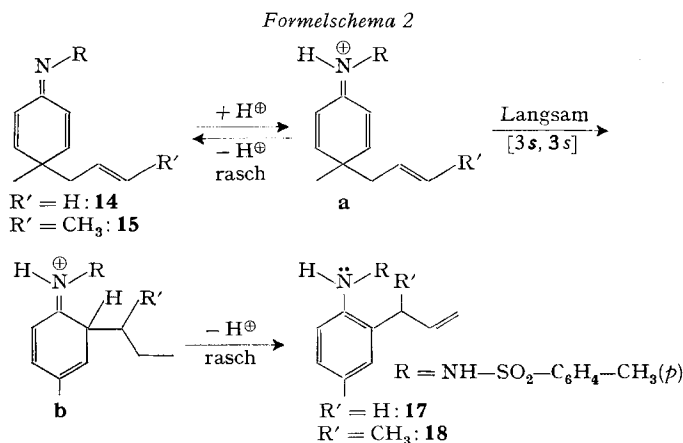
³⁾ Die Umlagerungsgeschwindigkeit liess sich nur über eine Halbwertszeit ($\tau_{1/2} = 259$ Min.) in Gegenwart von zwei Moläquivalenten N-Cyclohexylpiperidin genau bestimmen. Ohne Zusatz von Base beobachtete man eine stärkere Streuung der Extinktionswerte der Einzelbestimmungen, was keine genaue Bestimmung des k -Wertes zulies.

folgt eindeutig aus seinem NMR.-Spektrum. Das Multiplett im Aromatenbereich von **18** ist vollkommen identisch mit demjenigen im NMR.-Spektrum von **17**, was die 2-Stellung der Allylkette beweist⁴⁾. Das im Spektrum von **18** auftretende Dublett bei 1,28 ppm mit $J = 7$ Hz zeigt die Inversion der Allylkette an, da es nur mit der Stellung der Methylgruppe in 1''-Lage vereinbar ist. Zwischen 1,5 und 2,0 ppm (Bereich für eine Methylgruppe in 3''-Lage) wurden keine Signale beobachtet. Im Einklang mit der Struktur von **18** steht auch sein IR.-Spektrum, das die «out-of-plane»-Banden einer Vinylgruppe bei 998 und 921 cm^{-1} zeigt. Das *p*-Toluolsulfonylhydrazin **18** wurde, wie schon erwähnt, auch erhalten, wenn das Crotyl-cyclohexadienon **12** mit *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid in Methanol auf 45° erwärmt wurde.

Das letztgenannte Verfahren diene auch dazu, das intermediäre Auftreten von dem *ortho*-Allyl-cyclohexadienon-*p*-tosylhydrazon **16** bei der Umsetzung des *ortho*-Allyldienons **13** mit *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid in Methanol aufzuzeigen, da eine Herstellung von **16** in Gegenwart von Kaliumcarbonat nicht gelang. Das bei der Umsetzung von **13** mit *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid in Methanol bei 20° erhaltene Produkt zeigte im NMR.-Spektrum im Aromatenbereich ein Multiplettmuster, das nahezu identisch war mit denjenigen in den NMR.-Spektrern der Hydrazine **17** und **18**. Der



reduktive Abbau des Umlagerungsproduktes gemäss Formelschema 1 gab neben 14% *o*-Kresol⁵⁾ 86% 4-Propyl-2-methyl-phenol (**23**).

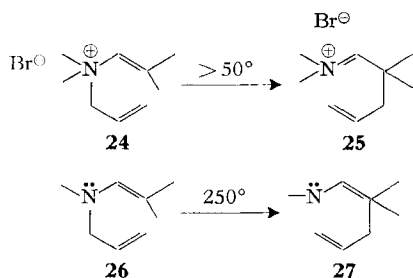


4) Die NMR.-Spektren von 2-Allyl- und 3-Allyl-4-methyl-phenol unterscheiden sich im Aromatenbereich deutlich voneinander [4].

5) Sehr wahrscheinlich durch Spaltung des nicht isolierten 2-Allyl-2-methyl-cyclohexa-3,5-dien-1-on-*p*-toluolsulfonylhydrazons (**16**) entstanden; vgl.²⁾

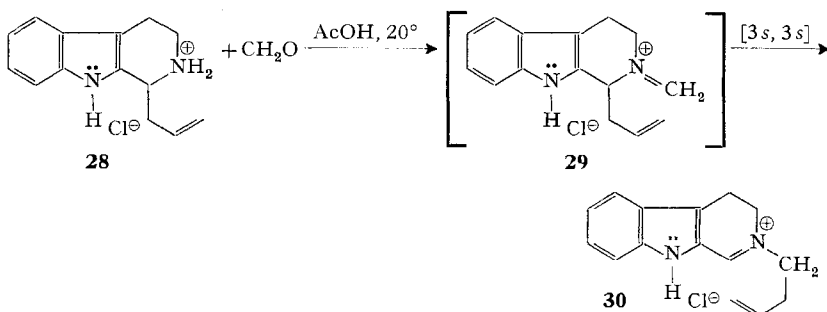
III. Diskussion. – Die beobachteten säurekatalysierten Umlagerungen der *p*-Tosylhydrazone **14**, **15** und **16** lassen sich, wie in Formelschema 2 für **14** und **15** formuliert, beschreiben: Der raschen, reversiblen Protonierung des Iminstickstoffs folgt die geschwindigkeitsbestimmende [3s,3s]-sigmatropische Wanderung des Allylrestes unter Ausbildung des protonierten H-Imins **b**, das unter Abspaltung eines Protons rasch in das *p*-Toluolsulfonylhydrazin **17** bzw. **18** übergeht.

Es besteht ein gewisser mechanistischer Zusammenhang zwischen den von uns beobachteten Umlagerungen und den leicht erfolgenden [3s,3s]-sigmatropischen Verschiebungen in 3-Aza-hexa-1,5-dien-Systemen, die eine positive Ladung am Stickstoff tragen. Das Dimethylammoniumsalz **24** lagert sich beim Schmelzen (Smp. 70°) oder beim Erwärmen in Acetonitril quantitativ in das Dimethyliminiumsalz **25** um [15]. Die thermische Umlagerung der neutralen N-Methylverbindung **26** in **27** gelingt hingegen erst bei 250° [16]. Die C-Allylierung von Enaminen in Acetonitril verläuft



ebenfalls über eine N-Allylierung zu **24** entsprechenden Ammoniumverbindungen, die sich thermisch leicht in Iminiumsalze umlagern [17]. Auch **24** entsprechende N-Propargylverbindungen werden bei Temperaturen $> 50^\circ$ leicht in die C-Allylverbindungen umgewandelt [18]. Auch hier werden die ungeladenen N-Propargyl-vinylamine erst bei 250° in Allenylimine umgelagert [18].

Ähnlich wie 3-Aza-hexa-1,5-diene verhalten sich auch 2-Aza-hexa-1,5-dien-Systeme. So reagiert etwa 1-Allyl-1,2,3,4-tetrahydronorharman (**28**) mit Formaldehyd in Gegenwart von Essigsäure bei 20° über das Ion **29** zum Butenyl-dihydronorharman **30** [19]. Eine ganz analoge [3s,3s]-Umlagerung wird auch bei der Einwirkung von



Formaldehyd auf α -Allylbenzylamine in Gegenwart von Ameisensäure beobachtet [20]. Auch die protonenkatalysierte Umlagerung von 1-Allyl-1,2-dihydro-isochinolinen in 3-Allyl-3,4-dihydro-isochinoline [21] folgt dem gleichen mechanistischen

Prinzip. Auf die *Lewis*-Säuren-katalysierte Umlagerung von Allylcyclohexadienonen und Allyl-aryläthern wurde schon in der Einleitung eingegangen.

Bei allen erwähnten Umlagerungen kann die positive Ladung des reagierenden Systems im wesentlichen als am Stickstoff lokalisiert betrachtet werden. Der wandernde Allylrest (oder Propargylrest) trägt praktisch nicht zur Delokalisierung der positiven Ladung bei (vgl. [13])⁶⁾. Im Gegensatz hierzu stehen die bei der säurekatalysierten Umlagerung von Dienonen beobachteten [1s,2s]- und [3s,4s]-sigmatropischen Verschiebungen von Allylresten, bei denen die positive Ladung im aktivierten Komplex unter Einschluss des wandernden Allylrestes stärker delokalisiert ist als im Reaktand und Produkt (vgl. hierzu [4] [8] [10]).

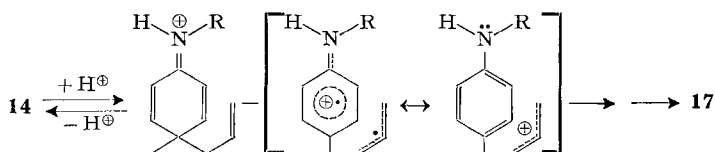
Über die von uns beschriebenen Umlagerungen vom Typ einer Dienimin-Anilin-Umwandlung ist unseres Wissens noch wenig bekannt. Alkylwanderungen in protonierten Dieniminen wurden bei der *Fischer*'schen Indolsynthese mit *o,o'*-dialkylsubstituierten Phenylhydrazinen postuliert [22]. Interessanterweise ergeben 4-Acetoxy- oder 4-Methoxy-4-alkyl-cyclohexa-2,5-dien-1-one bei der Umsetzung mit Phenylhydrazin unter Abspaltung von Essigsäure bzw. Methanol entsprechende Phenylazoverbindungen [23]. Die als Intermediäre auftretenden Hydrazone erleiden also keine Alkyl- oder Acetoxy- bzw. Methoxy-Wanderung, sondern unter Aromatisierung die Elimination von Essigsäure bzw. Methanol. Ein ganz ähnliches Verhalten wird auch bei der Einwirkung von Hydroxylamin beobachtet. Hierbei entstehen Nitrosoaromaten [24]. Hingegen liefert die Behandlung des Oxims von Spiro[5,5]undeca-1,4-dien-3-on mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure unter Wanderung einer Methylengruppe 1-Acetoxy-3-(*N*-acetylamino)-benzosuberan. Als Zwischenstufe dieser Umwandlung wird eine Acetoxydienimino-Verbindung, die eine Dienimin-Anilin-Umlagerung eingeht, angenommen [25].

Wir danken Herrn Prof. *W. v. Philipsborn* und seiner Arbeitsgruppe für NMR.-Spektren, Herrn Prof. *K. Grob* für wertvolle Ratschläge bei der Gas-Chromatographie und Herrn *H. Frohofer* und seiner Abteilung für Analysen und IR.-Spektren. Der eine von uns (*M. S.*) dankt der *Martha Selwe-Gertzen-Stiftung* für ein Stipendium. Die vorliegende Arbeit wurde wiederum in dankenswerter Weise durch den *Schweizerischen Nationalfonds* unterstützt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. – *Smp.* mit dem Schmelzpunktsapparat *Mettler* FP-2. – *IR.-Spektren*, wenn nicht anders vermerkt, in KBr-Presslingen; Angaben in cm^{-1} . – *NMR.-Spektren*, wenn nicht anders vermerkt, in CDCl_3 bei 60 oder 100 MHz. Chemische Verschiebungen (Bereiche oder Signalzentren) in ppm relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard = 0; *S* = Singulett, *D* = Dublett, *T* = Triplett und *M* = Multiplett. – *UV.-Spektren* in 99,5-proz. Äthanol; Angaben der Maxima und Minima in nm (ϵ). – *Abdampfoperationen* mit dem Rotationsverdampfer bei 20°–30°/12 Torr. Destillation kleiner Substanzmengen im Kugelrohr (Luftbad). – Die *Lösungsmittel* wurden über Calciumhydrid getrocknet und destilliert. Die zum Umkristallisieren verwendeten

⁶⁾ Eine Übernahme der positiven Ladung durch den Allylrest im Übergangszustand liesse sich etwa durch folgende Grenzstrukturen des Übergangszustandes beschreiben:



Lösungsmittel wurden zuvor durch Alox basisch (Woelm, Akt. I) filtriert, um Spuren von Säure zu entfernen. – *Analytische Dünnschichtchromatogramme (DC.)* erfolgten an Kieselgel HF₂₅₄ (Merck), *Säulenchromatographie* an Kieselgel (Merck, 0,05–0,2 mm). Sprühreagenzien: 1-proz. soda-alkalische Kaliumpermanganatlösung und 10-proz. alkoholische Phosphormolybdänsäurelösung. – *Analytische Gas-Chromatogramme (GC.)* an dem C. Erba Gerät Modell D (FID). Verwendete Trennkolonne: Glaskapillarkolonne nach Grob [26] (20 m × 0,35 mm), beladen mit XE 60; Trägergas Wasserstoff. Die quantitative Auswertung der GC. erfolgte mit einem elektronischen Integrator, Modell CRS-101, Infotronics. Die angegebenen Werte stellen die Mittel aus drei GC. dar.

1. **4-Allyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on-p-toluolsulfonylhydrazon (14).** – 1.1. *4-Allyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (7)*: Herstellung in alkalischer Lösung nach [13], Ausbeute 10,9%; IR.- und NMR.-Spektren stimmten mit den Angaben der Literatur [13] überein.

1.2. 3,40 g (0,023 Mol) Dienon **7** und 4,30 g (0,023 Mol) *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid wurden mit ca. 2 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 20 ml abs. Methanol bei 0° stehengelassen. Die Bildung von **14** wurde laufend mit DC. verfolgt. Rf-Werte (Pentan/Äther = 7/3) bzw. (Benzol/Äther = 1/1): Dienon **7** 0,27/0,52; Hydrazon **14** 0,10/0,59; *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid 0,02/0,27. Nachdem der grösste Teil des Dienons **7** reagiert hatte (ca. 20 Tage), wurde das Methanol bei < 30° abdestilliert, der gelbe Rückstand mit wenigen ml Methanol auf 150 g Kieselgel gebracht und mit Benzol/Äther = 1/1 zügig chromatographiert. Die Hydrazon-Fraktion wurde mehrere Male aus Benzol/Pentan unkristallisiert. Ausbeute: 1,50 g (20,7%) *Hydrazon 14*, Smp. 103,8°–104,6°. – IR. (KBr/CHCl₃): 3210/3225 (>N–H), 1657/1658 (>C=N– α,β -ungesättigt), 1646/1643 (=CH₂), 1345/1335, 1168/1167 (–SO₂–N<), 999/997, 923/923 (–CH=CH₂). – UV.: λ_{\max} 287–288 (17170), 243–244 (14140), 225–226 (14190); λ_{\min} 262 (10840), 233–234 (13320). – NMR. (60 MHz): 8,45 (br. S; NH), 7,90 (*D* mit Feinstr., $J_0 = 8,5$ Hz; H an C-3', 5'), 7,30 (*D* mit Feinstr.; H an C-2', 6'), 6,66–5,85 (*M*; H an C-2, 3, 5, 6), 5,85–5,25 (*M*; H an C-2''), 5,15–4,75 (*M*; 2 H an C-3''), 2,40 (*S*; CH₃ an C-1'), 2,17 (*D* mit Feinstr., $J_{1'',2''} = 6,8$ Hz; 2 H an C-1''), 1,09 (*S*; CH₃ an C-4). NMR. (100 MHz, C₆D₆): s. Tabelle 1, S. 940.

C₁₇H₂₀N₂O₂S (316,43) Ber. C 64,53 H 6,37 N 8,85% Gef. C 64,61 H 6,45 N 9,08%

2. **N-(2-Allyl-4-methyl-phenyl)-N'-(p-toluolsulfonyl)-hydrazin (17).** – 2.1. *Durch direkten Umsatz von 4-Allyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (7) mit p-Toluolsulfonsäurehydrazid*: 1,58 g (10,7 mMol) Dienon **7** und 2,00 g (10,7 mMol) *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid wurden in 15 ml abs. Methanol 15 Min. auf 45° erhitzt (bis alles Hydrazid gelöst war). Nach zweitägigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde das Methanol abdestilliert und der Rückstand an 150 g Kieselgel mit Benzol/Äther = 1/1 chromatographiert. Das Hydrazin **17** kristallisierte aus Methylenchlorid/Pentan in feinen, weissen Nadeln. Ausbeute: 2,33 g (69%), Smp. 122,0°–122,7°. – IR. (KBr/CHCl₃): 3325/3320, 3250/3260 (>N–H), keine Bande bei 1657/1658; 1641/1637 (=CH₂), 1333/1336, 1162/1162 (–SO₂–N<), 992/998, 915/921 (–CH=CH₂). – UV.: λ_{\max} 285 (2090), 228–229 (17490); λ_{\min} 267 (1830). – NMR. (60 und 100 MHz): 7,72 (*D* mit Feinstruktur, $J = 8,5$ Hz; H an C-3', 5'), 7,20 (*D* mit Feinstruktur, $J = 8,5$ Hz; H an C-2', 6'), 6,85–6,70 (*M*; H an C-3, 5, 6), 6,35 (*S*; NH), 6,00–5,40 (*M*; H an C-2'', NH), 5,10–4,75 (*M*; 2 H an C-3''), 3,14 (*D* mit Feinstruktur, $J = 6,8$ Hz; 2 H an C-1''), 2,36 (*S*; CH₃ an C-1'), 2,16 (*S*; CH₃ an C-4).

C₁₇H₂₀N₂O₂S (316,43) Ber. C 64,53 H 6,37 N 8,85% Gef. C 64,42 H 6,27 N 8,92%

2.2. *Durch säurekatalysierte Umlagerung des 4-Allyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on-p-toluolsulfonylhydrazons (14)*: Man löste bei Raumtemperatur 2,20 g **14** in 100 ml 0,01 N Chlorwasserstofflösung in Methylenchlorid⁷⁾. Nach 24 Std. war alles **14** umgelagert, wie aus dem DC. ersichtlich war. Man destillierte das Methylenchlorid ab und kristallisierte den Rückstand mehrere Male aus frischem Methylenchlorid/Pentan um. Ausbeute: 1,55 g (70,5%); Smp. 122°–123°, Misch-Spm. mit **17** aus 2.1. ohne Depression. IR. und NMR. waren mit den Spektren von **17** aus 2.1. identisch.

2.3. *Durch Umlagerung des kristallinen 4-Allyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on-p-toluolsulfonylhydrazons (14) in Laboratmosphäre*: Wenige weisse Plättchen von **14** wurden zwischen einem Objektträger und einem Deckglas aus Quarz bei 60° in der Laborluft gehalten. Das Fortschreiten der Umlagerung gab sich unter dem Mikroskop dadurch zu erkennen, dass auf den scharfen Kanten der Hydrazon-Kristallplättchen die feinen, weissen Nadeln des Hydrazins **17** senkrecht nach aussen wuchsen. Nach ca. 36 Std. war die Umlagerung beendet; Smp. 122°–123°.

⁷⁾ Erhalten durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in Methylenchlorid.

3. **Abbau des N-(2-Allyl-4-methyl-phenyl)-N'-(p-toluolsulfonyl)-hydrazins (17) zum 2-Propyl-4-methyl-phenol (22).** – 3.1. *Reduktive Spaltung des Hydrazins 17 zu 2-Propyl-4-methyl-anilin (21)*: 1,30 g (4,1 mMol) **17** wurden in 25 ml abs. Methanol mit 0,80 g 5-proz. Pd-Kohle bei 22° bis zum Ende der Wasserstoffaufnahme hydriert. Das erste Moläquivalent Wasserstoff wurde innerhalb von 28 Min., das zweite innerhalb von 12 Std. aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Methanols wurde der Rückstand in Äther aufgenommen. Nach Abfiltrieren von etwas Unlöslichem wurde die Ätherphase mit 5-proz. Salzsäure ausgeschüttelt, die salzsaure Phase mit 10-proz. Kalilauge basisch gemacht und das ausgeschiedene Amin in Äther aufgenommen. Die Ätherphase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Im DC. (Pentan/Äther = 4/1) waren neben dem substituierten Anilin **21** mit dem Rf-Wert 0,2 noch zwei geringe Verunreinigungen mit grösseren Rf-Werten vorhanden, welche durch Chromatographie an 15 g Kieselgel mit Pentan/Äther = 5/1 entfernt wurden. Die Ausbeute an **21** nach Destillation bei 40°–50°/0,02 Torr (Luftbad) betrug 0,320 g (52%). – IR. (Film): 3454, 3367 (NH₂), 813 (2 benachbarte arom. H). – NMR. (60 MHz, CCl₄): 6,80–6,55 (M; H an C-3, 5), 6,30 (D, J = 8,6 Hz; H an C-6), 3,20 (breites S; NH₂), 2,33 (T, J = 7,5 Hz; Ar–CH₂–CH₂–CH₃), 2,17 (S; CH₃ an C-4), 1,90–1,20 (M; Ar–CH₂–CH₂–CH₃), 0,93 (T, J = 7 Hz; Ar–CH₂–CH₂–CH₃).

C₁₀H₁₅N (149,24) Ber. C 80,48 H 10,13 N 9,38% Gef. C 80,69 H 10,25 N 9,62%

3.2. *2-Propyl-4-methyl-phenol (22)*: 160 mg **21** wurden unter Argon nach der üblichen Methode (vgl. [27]) mit Natriumnitrit und halbkonz. Schwefelsäure diazotiert. Nach vollständiger Diazotierung und Beseitigung des Überschusses von salpetriger Säure mit Harnstoff wurde die Lösung 30 Min. auf 70° erhitzt. Man sättigte mit Kochsalz und nahm das gebildete Phenol in Pentan auf. Die Pentanphase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Pentan abgezogen und das Phenol bei 60°–65°/0,02 Torr (Luftbad) destilliert. Ausbeute: 52 mg (45%) **22**, das im GC. einheitlich war. Zumischen einer authentischen Probe von 2-Propyl-4-methyl-phenol, welche durch thermische Umlagerung von Allyl-4-methylphenyl-äther, gefolgt von katalytischer Reduktion, hergestellt worden war, ergab im GC. unter verschiedenen Bedingungen nur einen einzigen, scharfen Pik. IR.- und NMR.-Spektren von **22** stimmten mit denjenigen einer authentischen Probe von 2-Propyl-4-methyl-phenol vollkommen überein. – IR. (Film): 3400 (O–H), 810 (2 benachb. arom. H). – NMR. (60 MHz, CCl₄): 6,85–6,32 (M; 3 arom. H), 5,20 (S; OH), 2,48 (T, J = 7,4 Hz; Ar–CH₂–CH₂–CH₃), 2,20 (S; CH₃ an C-4), 1,90–1,25 (M; Ar–CH₂–CH₂–CH₃), 0,90 (T, J = 7 Hz; Ar–CH₂–CH₂–CH₃).

C₁₀H₁₄O (150,22) Ber. C 79,96 H 9,39% Gef. C 80,06 H 9,52%

3.3. *Abbau des ungereinigten N-(2-Allyl-4-methyl-phenyl)-N'-(p-toluolsulfonyl)-hydrazins (17)*: Man lagerte nach den unter 2.2. angegebenen Bedingungen 1,47 g **14** um. Das Fortschreiten der Reaktion liess sich mit DC. verfolgen. Rf-Werte (Pentan/Äther = 2/3): Hydrazon **14** 0,45; Hydrazin **17** 0,55. Da sich das gebildete Hydrazin in der sauren Lösung langsam in neue Produkte umwandelte, wurde das Methylenchlorid, sobald die Umlagerung vollständig war (ca. 24 Std.), abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 1-proz. Kalilauge basisch gemacht und wieder mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknung der Methylenchloridphase über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels verblieben 1,13 g (77%) des rohen Umlagerungsproduktes, welches bei der katalytischen Reduktion nach 3.1. nur ein Moläquivalent Wasserstoff aufnahm (Allyl → Propyl). Man arbeitete auf, hydrogenolierte innerhalb von 48 Std. die Hydrazinbindung unter schärferen Bedingungen (50 ml Eisessig und 1,0 g 10-proz. Pd-Kohle). Nach Abfiltration des Katalysators versetzte man die essigsäure Lösung unter Eiskühlung mit 50-proz. Kalilauge bis zur basischen Reaktion. Die alkalische Lösung extrahierte man mehrere Male mit peroxidfreiem (!) Äther und schüttelte anschliessend mit 5-proz. Salzsäure die vereinigten Ätherauszüge aus. Man machte mit 10-proz. Kalilauge die salzsaure Lösung basisch und nahm die freigesetzten Amine in Äther auf. Die Ätherphase wusch man mit gesättigter Kochsalzlösung neutral und trocknete über Natriumsulfat. Man erhielt nach Destillation bei 40°–50°/0,02 Torr (Luftbad) 250 mg Amine. Die Untersuchung des Abbauproduktes (im GC. vor und nach der Destillation) ergab neben Spuren von Verunreinigungen (<1%) nur ein einziges Produkt, welches identisch mit dem aus Versuch

⁸⁾ Neben den genannten Phenolen liessen sich durch GC.-Vergleich noch 3% *p*-Kresol nachweisen.

3.1. erhaltenen *Anilin* **21** war. Das Amin wurde nach 3.2. ins Phenol umgewandelt. Die Ausbeute an phenolischen Produkten betrug nach der Kugelrohrdestillation 85 mg. Die Untersuchung im GC. zeigte neben dem *Phenol* **22** noch 0,1% *3-Propyl-4-methyl-phenol*⁸⁾. Eine authentische Probe von *3-Propyl-4-methyl-phenol* erhielt man durch katalytische Reduktion von *3-Allyl-4-methyl-phenol* [4].

4. 4-Crotyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on-*p*-toluolsulfonylhydrazon (**15**). –

4.1. *4-Crotyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on* (**12**): Das Dienon **12** wurde wie beschrieben [13] hergestellt. Ausbeute 10,5%; IR.- und NMR.-Spektren stimmten mit den Literaturangaben [13] überein.

4.2. 0,66 g (4,0 mMol) Dienon **12** und 0,76 g (4,0 mMol) *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid wurden mit ca. 2 g Kaliumcarbonat in 20 ml abs. Methanol bei 0° stehengelassen. Die Bildung von **15** liess sich mit DC. verfolgen. Rf-Werte (Benzol/Äther = 1/1): Dienon **12** 0,5; Hydrazon **15** 0,6. Nachdem der grösste Teil des Dienons **12** reagiert hatte (ca. 17 Tage), wurde das Methanol bei < 30° abdestilliert und der Rückstand an 35 g Kieselgel mit Benzol/Äther = 1/1 chromatographiert. **15** kristallisierte aus Benzol/Pentan in weissen Kristallen; Ausbeute 136 mg (10,4%). Smp. 88,4°–89,3°. Das Hydrazon **15** lagerte sich in Laborluft schon bei Zimmertemperatur in wenigen Std. zum *N*-[2-(1''-Methylallyl)-4-methylphenyl]-*N'*-(*p*-toluolsulfonyl)-hydrazin (**18**) um, erkennbar an der Smp.-Depression und den Rf-Werten im DC. (Pentan/Äther = 2/3): Hydrazon **15** 0,33; Hydrazin **18** 0,41. – Daten von **15**: IR.: 3184 (N–H), 1653 (>C=N– α, β -ungesättigt), 1336, 1163 (–SO₂–N<), 934 (*trans*-CH=CH–). – NMR. (60 MHz): 8,35 (breites S; NH), 7,88 (*D* mit Feinstruktur, *J* = 8,4 Hz; H an C-3', 5'), 7,33 (*D* mit Feinstruktur, *J* = 8,4; H an C-2', 6'), 6,65–5,85 (*M*; H an C-2, 3, 5, 6), 5,65–4,90 (*M*; H an C-2'', 3''), 2,41 (*S*; CH₃ an C-1'), 2,15 (*D* mit Feinstruktur, *J* = 6,5 Hz; 2 H an C-1''), 1,53 (*D* mit Feinstruktur, *J* = 6 Hz; CH₃ an C-3''), 1,11 (*S*; CH₃ an C-4).

5. N-[2-(1''-Methylallyl)-4-methyl-phenyl]-*N'*-(*p*-toluolsulfonyl)-hydrazin (**18**). –

5.1. Durch direkten Umsatz von *4-Crotyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on* (**12**) mit *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid: 0,32 g **12** (1,97 mMol) und 0,37 g (1,97 mMol) *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid wurden in 5 ml abs. Methanol, ohne Zusatz von Kaliumcarbonat, nach 2.1. umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde an 15 g Kieselgel mit Benzol/Äther = 1/1 zügig chromatographiert. Das Hydrazin **18** kristallisierte aus Benzol/Pentan in weissen Plättchen; Smp. 103,5–104,4°. Ausbeute: 0,47 g (72%). – IR.: 3331, 3254 (N–H), keine Bande bei 1653, 1631 (=CH₂), 1342, 1168 (–SO₂–N<), 998, 921 (–CH=CH₂). NMR. (60 und 100 MHz): 7,73 (*D* mit Feinstruktur, *J* = 8,5 Hz; H an C-3', 5'), 7,20 (*D* mit Feinstruktur, *J* = 8,5 Hz; H an C-2', 6'), 6,81 (*S*; H an C-3, 5, 6), 6,28 (*S*; NH), 6,00–5,65 (*M*; H an C-2'', NH), 5,05–4,75 (*M*; 2 H an C-3''), 3,32 (quintettartiges *M*; H an C-1''), 2,36 (*S*; CH₃ an C-1'), 2,18 (*S*; CH₃ an C-4), 1,28 (*D*, *J* = 7 Hz; CH₃ an C-1').

C₁₈H₂₂N₂O₂S (330,45) Ber. C 65,43 H 6,71 N 8,48% Gef. C 65,37 H 6,70 N 8,52%

5.2. Durch säurekatalysierte Umlagerung des *4-Crotyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on-p*-toluolsulfonylhydrazons (**15**): Bei Raumtemperatur wurden 136 mg **15** in 10 ml 0,01*N* Chlorwasserstofflösung in Methylenchlorid gelöst. Die Umlagerung wurde mit DC. verfolgt (vgl. 4.2.). Nach 10 Std. war **15** vollständig umgelagert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch wiederholtes Schütteln mit frischem Methylenchlorid, das wiederum abdestilliert wurde, von den letzten Spuren von Chlorwasserstoff befreit. Vom Rückstand (120 mg rohes **18**), der im DC. nur Spuren von Verunreinigungen zeigte, wurde ohne weitere Reinigung das NMR.-Spektrum aufgenommen; dieses war identisch mit dem des Hydrazins **18** aus 5.1 und zeigte keine Spur einer γ -Methylgruppe im Allylrest. Das rohe Hydrazin **18** wurde aus Benzol/Pentan umkristallisiert. Ausbeute: 85 mg, Smp. 103,5°–104,5°; Misch-Smp. mit **18** aus 5.1 ohne Depression. IR. und NMR. waren identisch mit den Spektren des rohen Hydrazins **18** sowie mit denjenigen von **18** aus 5.1.

6. 2-Allyl-2-methyl-cyclohexa-3,5-dien-1-on-*p*-toluolsulfonylhydrazon (**16**). –

6.1. *2-Allyl-2-methyl-cyclohexa-3,5-dien-1-on* (**13**): Herstellung in alkalischer Lösung nach [13], Ausbeute 4,0%. IR.- und NMR.-Spektren stimmten mit den Angaben der Literatur [13] [12b] überein.

6.2. Die Herstellung von **16** nach 1.2 gelang nicht. Es wurde jeweils nur das Umlagerungsprodukt *N*-(4-Allyl-2-methyl-phenyl)-*N'*-(*p*-toluolsulfonyl)-hydrazin (**19**) isoliert.

7. N-(4-Allyl-2-methyl-phenyl)-N'-(p-toluolsulfonyl)-hydrazin (19). – 2,0 g (13,4 mMol) Dienon **13** und 2,5 g (13,4 mMol) *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid wurden in 20 ml abs. Methanol ohne Zusatz von Kaliumcarbonat während acht Tagen bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Bildung von **19** liess sich mit DC. verfolgen. Rf-Werte (Pentan/Äther = 1/1): **19** 0,21, **13** 0,46. Im DC. waren neben **13**, **19** und dem Ausgangshydrazid noch 4-Allyl-2-methyl-phenol und weitere nicht identifizierte Produkte zu erkennen. Da sich das Hydrazin **19** bei der Chromatographie an Kieselsigel zersetzte, wurde es durch fraktionierte Kristallisation aus der methanolischen Reaktionslösung gewonnen. Bei vorsichtiger Kristallisation schied sich **19** bevorzugt aus. Ausbeute: 1,13 g (26%), Smp. 138,7°–139,6°. – IR. (KBr/CH₂Cl₂): 3316/3370, 3217/3310 (>N–H), keine Bande bei 1650–1660, 1638/1640 (=CH₂), 1329/1336, 1157/1162 (–SO₂–N<), 994/996, 916/917 (–CH=CH₂). – NMR. (60 und 100 MHz): 7,76 (*D* mit Feinstruktur, *J* = 8,5 Hz; H an C-3', 5'), 7,24 (*D* mit Feinstruktur, *J* = 8,5 Hz; H an C-2', 6'), 6,85–6,70 (*M*; H an C-3, 5, 6), 6,30 (*S*; NH), 6,10–5,70 (*M*; H an C-2''), 5,60 (breites *S*; NH), 5,15–4,90 (*M*; 2 H an C-3''), 3,20 (*D* mit Feinstruktur, *J* = 6,5 Hz; 2 H an C-1''), 2,40 (*S*; CH₃ an C-1'), 2,10 (*S*; CH₃ an C-2).

C₁₇H₂₀N₂O₂S (316,43) Ber. C 64,53 H 6,37 N 8,85% Gef. C 64,30 H 6,37 N 8,92%

8. Abbau des N-(4-Allyl-2-methyl-phenyl)-N'-(p-toluolsulfonyl)-hydrazins (19) zum 4-Propyl-2-methyl-phenol (23). – 8.1. *Reduktive Spaltung des Hydrazins 19* zum 4-Propyl-2-methyl-anilin (**31**): 900 mg **19** wurden in 50 ml abs. Methanol mit 500 mg 10-proz. Pd-Kohle katalytisch hydriert und gespalten (Aufnahme des ersten Moläquivalentes Wasserstoff in 15 Min., des zweiten in 7 Std.). Die Aufarbeitung nach 3.1 ergab nach Destillation bei 50°–55°/0,02 Torr (Luftbad) 248 mg (59%) **31**, das im DC. einheitlich war, Rf-Wert 0,14 (Pentan/Äther = 4/1). – IR. (Film): 3440, 3360 (NH₂), 818 (2 benachb. arom. H). – NMR. (60 MHz, CCl₄): 6,90–6,62 (*M*; H an C-3, 5), 6,39 (*D*, *J* = 8,5 Hz; H an C-6), 3,28 (*S*; NH₂), 2,43 (*T*, *J* = 7,4 Hz; Ar–CH₂–CH₂–CH₃), 2,05 (*S*; CH₃ an C-2), 1,90–1,25 (*M*; Ar–CH₂–CH₂–CH₃), 0,90 (*T*, *J* = 7 Hz; (Ar–CH₂–CH₂–CH₃)).

C₁₀H₁₅N (149,24) Ber. C 80,48 H 10,13 N 9,38% Gef. C 80,30 H 10,19 N 9,36%

8.2. *4-Propyl-2-methyl-phenol (23)*: 196 mg **31** wurden in der beschriebenen Weise (3.2) diazotiert und zum Phenol verköcht. Die Ausbeute an Phenol **23** betrug nach Destillation bei 55°–60°/0,02 Torr (Luftbad) 103 mg (52%). **23** war im GC. einheitlich und identisch mit einer authentischen Probe von 4-Propyl-2-methyl-phenol. IR.- und NMR.-Spektren von **23** stimmten mit denjenigen der authentischen Probe vollkommen überein. 4-Propyl-2-methyl-phenol gewann man durch die durch Bortrichlorid bewirkte Umlagerung von Allyl-(2-methylphenyl)-äther (vgl. [4]) und anschliessende säulenchromatographische Auftrennung des entstandenen Gemisches von 4- und 6-Allyl-2-methyl-phenol. Katalytische Reduktion der Allyl-2-methyl-phenole mit Pd auf Kohle (5-proz.) lieferte die entsprechenden Propyl-2-methyl-phenole. – Daten von **23**: IR. (CCl₄): 3614, 3475 (O–H). NMR. (60 MHz, CCl₄): 6,90–6,40 (*M*; H an C-3, 5, 6), 5,25 (breites *S*; OH), 2,45 (*T*, *J* = 7,5 Hz; Ar–CH₂–CH₂–CH₃), 2,17 (*S*; CH₃ an C-2), 1,90–1,25 (*M*; Ar–CH₂–CH₂–CH₃), 0,90 (*T*, *J* = 7 Hz; Ar–CH₂–CH₂–CH₃).

C₁₀H₁₄O (150,22) Ber. C 79,96 H 9,39% Gef. C 80,06 H 9,62%

8.3. *Abbau des ungereinigten N-(4-Allyl-2-methyl-phenyl)-N'-(p-toluolsulfonyl)-hydrazins (19)*: 1,0 g (6,7 mMol) **13** und 1,15 g (6,7 mMol) *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid wurden in 20 ml abs. Methanol während zwei Wochen reagieren gelassen. Nach Abdestillation des Lösungsmittels wurde der rohe Rückstand mit 2,0 g 10-proz. Pd-Kohle, nach den unter 3.3 angegebenen Bedingungen, katalytisch hydriert und gespalten. Nach der Aufarbeitung erhielt man 250 mg Amin, welches nach 3.3 mit einer Ausbeute von 95 mg (38%) zum Phenol umgewandelt wurde. Die Untersuchung im GC. zeigte neben dem Phenol **23** noch 0,1% 6-Propyl-2-methyl-phenol und 14% *o*-Kresol.

9. Kinetik der säurekatalysierten Umlagerung von 4-Allyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on-p-toluolsulfonylhydrazon (14) und von 4-Allyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (7). – *Reagentien*: Äthanolische Chlorwasserstofflösung wurde durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in 99,5-proz. Äthanol bereitet. Die durch Titration bestimmte Säurekonzentration betrug 0,3135 N. Für die kinetischen Messungen wurden von dieser Standardlösung äquivalente Mengen mit 99,5-proz. Äthanol auf die gewünschten Säurekonzentrationen gebracht.

Ausführung der kinetischen Messungen: Die Umlagerungen von **14** und **7**, in äthanolischer Chlorwasserstofflösung, liessen sich im UV. verfolgen. **14** weist ein starkes Maximum bei 287–288

(17170), in 0,25N äthanolischer Salzsäure bei 286, auf, während das Umlagerungsprodukt **17** bei 286 nur eine schwache Extinktion (2060) zeigt. Die Umlagerung von **14** zeigt einen isosbestischen Punkt bei 241. Das Maximum von **7** liegt bei 239 (13800), das Umlagerungsprodukt 2-Allyl-4-methyl-phenol dagegen besitzt bei 239 eine Extinktion von nahezu Null. Die Umlagerung von **7** zeigte isosbestische Punkte bei 218,5 und 267. Für die Kinetik von **14** und **7** wurde die zeitliche Abnahme der Extinktion bei 285 bzw. 242 nach der Guggenheim-Methode (vgl. [28]) verfolgt. Die Ermittlung der k -Werte erfolgte graphisch. Eine Übersicht über die Ergebnisse der kinetischen Messungen geben die Tabellen 2 und 3.

10. Thermische Umlagerung von 4-Allyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on-p-toluolsulfonylhydrazon (14). – Aus **14** entstand beim Erhitzen unter Hochvakuum (10^{-2} Torr) bei 104° in 0,10M Diäthylenglykol-dimethyläther-Lösung (Diglyme-Lösung), unter Zusatz eines Moläquivalentes N-Cyclohexylpiperidin, kein **17**; hingegen wurde im DC. das Auftreten von mehreren neuen Produkten beobachtet⁹⁾. Dieselben Produkte traten im DC. auf, wenn **17** unter gleichen Bedingungen erhitzt wurde.

Die Kinetik der thermischen Reaktion von **14** konnte mit UV.-Spektroskopie nur während der ersten Halbwertszeit bestimmt werden. Zur Ermittlung des k -Wertes wurde **14** in $1,39 \times 10^{-2}$ M Diglyme-Lösung (in Pyrexbömbchen), einmal ohne und einmal mit zwei Moläquivalenten N-Cyclohexylpiperidin, im Hochvakuum auf $103,8^\circ \pm 0,1^\circ$ erhitzt. Man entnahm den Bömbchen jeweils 0,20 ml Lösung und verdünnte sie mit 99,5-proz. Äthanol auf 25,00 ml. Die zeitliche Abnahme der Extinktion von **14** wurde wie unter 9 verfolgt; k (ohne Base) = $4,4 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, k (mit Base) = $4,5 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *M. Schmid*, Teil der geplanten Dissertation, Universität Zürich.
- [2] *B. Miller* in *B. S. Thyagarajan*: «Mechanisms of Molecular Migrations», Interscience Publishers, New York 1968, Vol. I, p. 247.
- [3] *P. Fahrni, A. Habich & H. Schmid*, *Helv.* **43**, 448 (1960).
- [4] *J. Borgulya*, Dissertation Universität Zürich 1965; *R. Barner, J. Borgulya, R. Madeja, P. Fahrni, H.-J. Hansen & H. Schmid*, *Helv.* **54** (1971), in Vorbereitung.
- [5] *J. Leitich*, *Mh. Chem.* **92**, 1167 (1961).
- [6] *R. B. Woodward & R. Hoffmann*, «Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie», Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstrasse 1970; *Angew. Chem.* **81**, 797 (1969).
- [7] *B. Miller*, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 5115 (1965).
- [8] *R. Barner, J. Zsindely, U. Widmer, M. Schmid, H.-J. Hansen & H. Schmid*, in Vorbereitung.
- [9] *H. Schmid*, *Gazz. chim. ital.* **92**, 968 (1962).
- [10] *B. Miller*, *Chem. Commun.* **1968**, 1435; *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 2170 (1969); **92**, 6246 (1970).
- [11] *H. Dannenberg & H. J. Gross*, *Tetrahedron* **21**, 1611 (1965); *M. Jones, A. M. Harrison & K. R. Rettig*, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 7462 (1969).
- [12] a) *R. Barner, A. Boller, J. Borgulya, E. G. Herzog, W. von Philipsborn, C. von Planta, A. Fürst & H. Schmid*, *Helv.* **48**, 94 (1965); b) *W. Regel & W. von Philipsborn*, *Helv.* **51**, 867 (1968).
- [13] *H.-J. Hansen, B. Suttler & H. Schmid*, *Helv.* **51**, 828 (1968).
- [14] *T. G. Miller*, *J. org. Chemistry* **31**, 3178 (1966).
- [15] *A. Kirrman & E. Elvik*, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **267**, 623 (1968).
- [16] *R. K. Hill & N. W. Gilman*, *Tetrahedron Letters* **1967**, 1421.
- [17] *G. Opitz & H. Mildenerger*, *Angew. Chem.* **72**, 169 (1960); *E. Elvik*, *Bull. Soc. chim. France* **1960**, 972; *K. C. Byanock & R. D. Burbitt*, *J. org. Chemistry* **26**, 3576 (1961); *G. Opitz & H. Mildenerger*, *Liebigs Ann. Chem.* **649**, 26 (1961); *G. Opitz, H. Hellmann, H. Mildenerger & H. Suhr*, *ibid.* **649**, 36 (1961); *G. Opitz, H. Mildenerger & H. Suhr*, *ibid.* **649**, 47 (1961).
- [18] *J. Corbier & P. Cresson*, *C. r. hebd. Seances Acad. Sci.* **270**, 2077 (1970).
- [19] *E. Winterfeldt & W. Franzischka*, *Chem. Ber.* **100**, 3801 (1967); **101**, 2938 (1968).
- [20] *R. M. Horowitz & T. A. Geissman*, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 1518 (1950).
- [21] *D. W. Brown, S. F. Dyke, R. G. Kinsman & M. Sainsbury*, *Tetrahedron Letters* **1969**, 1731; *J. Knabe & H. D. Höltje*, *ibid.* **1969**, 433, 2107.

⁹⁾ Die gleichen Ergebnisse wurden auch ohne Basezusatz erhalten.

- [22] *M. J. S. Dewar* in *P. de Mayo*: «Molecular Rearrangements», Interscience Publishers, New York 1963, Vol. I, p. 303; *B. Robinson*, Chem. Reviews 63, 373 (1963); 69, 227 (1969).
- [23] *E. Hecker & M. Hopp*, Liebigs Ann. Chem. 692, 174 (1966).
- [24] *M. Traut & E. Hecker*, Liebigs Ann. Chem. 715, 214 (1968).
- [25] *M. Dvolaitzky & A. Dreiding*, Helv. 48, 1988 (1965).
- [26] *K. Grob*, Helv. 48, 1362 (1965); 51, 718 (1968).
- [27] *Organikum*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1967.
- [28] *R. Huisgen* in *Houben-Weyl*: «Methoden der organischen Chemie», Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955, Bd. III, Teil 1, S. 98.

96. Synthese eines neuen Derivats der Insulinsequenz B1-8 mit verbesserter Löslichkeit¹⁾

von **H. R. Bosshard**²⁾

Biochemisches Institut der Universität Zürich und Institut für Molekularbiologie und Biophysik der Eidg. Techn. Hochschule Zürich

(26. II. 71)

Summary. The synthesis of the protected octapeptide N-*t*-butoxycarbonyl-phenylalanyl-valyl-asparaginyll-glutaminyll-N^{im}-tritylhistidyl-leucyl-S-benzhydrylcysteinyl-glycine-hydrazide³⁾, corresponding to the amino-terminal sequence of the insulin B-chain, is described. Up to the protected octapeptide all intermediates have greatly improved solubility properties in neutral organic solvents in comparison with other synthetic derivatives of the same sequence.

Bei den ersten Synthesen der Insulin B-Kette führte die extreme Schwerlöslichkeit der grösseren Fragmente, insbesondere des aminoterminalen Octapeptids zu schwierigen synthetischen Problemen (siehe dazu [1]). Zahn und Mitarbeiter versuchten, die Löslichkeit der Fragmente in neutralen, organischen Lösungsmitteln durch Blockierung möglichst vieler funktioneller Gruppen mit hydrophoben Substituenten zu verbessern. Bei Synthesen der Sequenzen B21–30, B14–20, B9–20 und B9–14 wurden die Hydroxyl- und Carboxyl-Funktionen mit dem *t*-Butylrest veräthert bzw. verestert, wobei man zu bedeutend besser löslichen und somit auch leichter zu reinigenden Fragmenten gelangte [2]. Histidin und Cystein wurden meistens als N^{im}- und S-benzylierte Derivate eingesetzt [1]. Eine Octapeptidsäure B1–8 mit ungeschütztem Histidin eignete sich schlechter für die Fragmentkondensation mit der Aminkomponente B9–30 [3]. Mehrere Neusynthesen im aminoterminalen Bereich der Kette führten zwar zu kondensationsfähigen, jedoch nicht zu besser löslichen Fragmenten [4] [5]. Auch die an Phenylalanin B1 mit dem extrem lipophilen Cholesteryloxycarbonyl-Rest [6] geschützten Peptide waren äusserst schwer löslich [4]. Mit Hilfe von *Debye-Scherrer*-Aufnahmen wurde gezeigt, dass die aminoterminal mit der Benzyloxycarbonyl-, der *t*-Butyloxycarbonyl- oder der Cholesteryloxycarbonyl-Gruppe blockierten Pentapeptid-methylester der Sequenz B1–5 Faltblattstrukturen ausbilden. Die Auto-

¹⁾ Diese Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfond* (Projekte Nr. 3900 und 4883) mitfinanziert.

²⁾ Gegenwärtige Adresse: Department of Biophysics, The *Weizmann* Institute of Science, Rehovot, Israel.

³⁾ Alle Aminosäuren (ausser Glycin) haben L-Konfiguration.