

EINE STEVENS-1.3-UMLAGERUNG

Erwin F. Jenny und Arnfried Melzer ¹⁾

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.
und Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

Herrn Prof. Dr. A. Lüttringhaus zum 60. Geburtstag
gewidmet

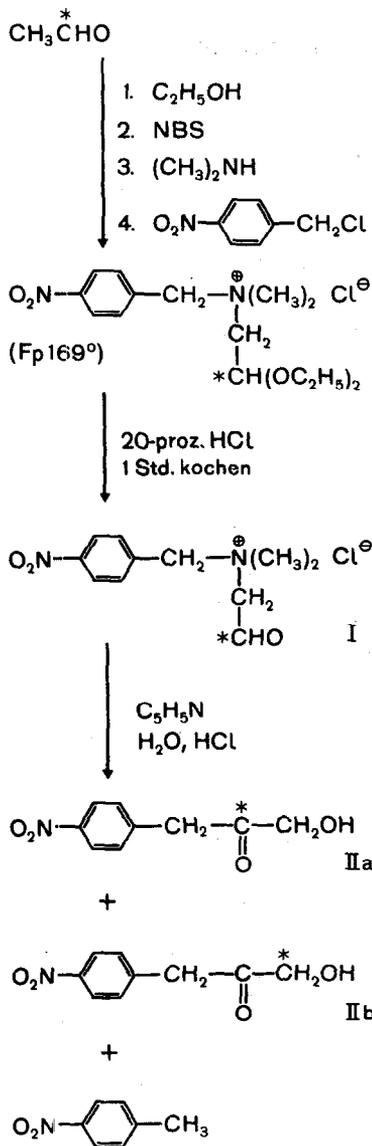
(Received 20 May 1966)

Ausser der gewöhnlichen Stevens-1, 2-Umlagerung ²⁾ sind bisher Beispiele für Stevens-1, 4- ³⁾ und Stevens-1, 5-Umlagerungen ⁴⁾ bekannt. Wir haben nun einen Fall einer Stevens-1, 3-Umlagerung gefunden. Das Material soll zusammen mit einer mechanistischen Interpretation hier vorgelegt werden.

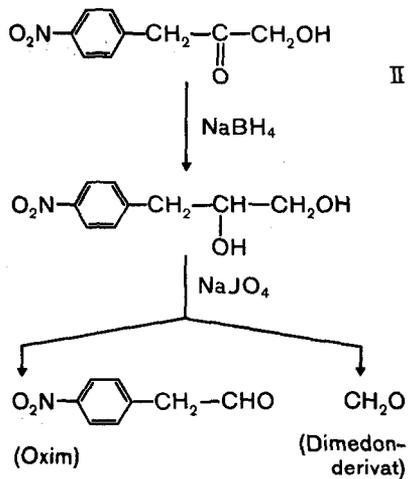
Kocht man (Formyl-¹⁴C-methyl)-dimethyl-p-nitrobenzyl-ammoniumchlorid (I)⁺ ca. 1/2 Std. in Pyridin mit etwas H₂O und HCl, so erhält man neben p-Nitrotoluol (12%, durch Isotopenverdünnung bestimmt) ein Gemisch (40-50% Ausbeute) der beiden radioisomeren Hydroxyketone IIa und IIb im Verhältnis 43 : 57 ⁺⁺) (vgl. Formelschema 1).

-
- ⁺) Dargestellt nach Formelschema 1. Das NMR-Spektrum von I in D₂O zeigt, dass die Aldehydfunktion in wässriger Lösung hydratisiert ist.
- ⁺⁺) Zwei verschiedene Versuche ergaben das gleiche Mengenverhältnis IIa : IIb. Die ¹⁴C-Verteilung in II ⁵⁾ (Fp 111-112°) haben wir durch Abbau gemäss Formelschema 2 ermittelt. - In wässriger Lösung entstehen keine definierbaren Produkte. Das entsprechende Benzylammoniumsalz (I; H statt NO₂) reagiert unter den angegebenen Bedingungen nicht.

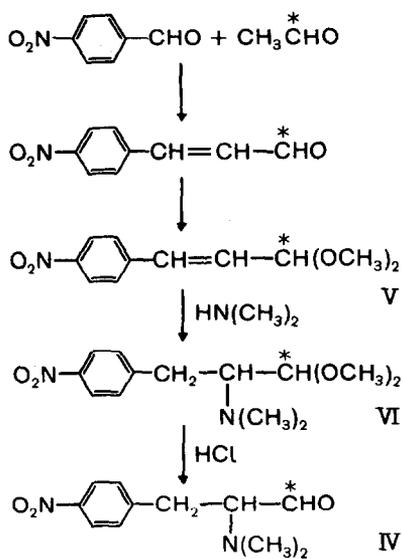
Formelschema 1



Formelschema 2

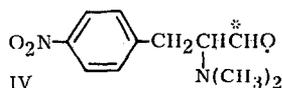
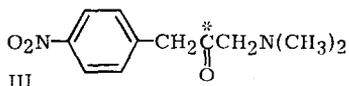


Formelschema 3



Dieser Befund war in zweierlei Hinsicht unerwartet: Zum einen ist im Anschluss an die Stevens-Umlagerung offenbar Hydrolyse eingetreten; zum anderen muss, wie die ^{14}C -Verteilung zeigt, der p-Nitrobenzylrest vom quartären Stickstoffatom an zwei verschiedene Kohlenstoffatome gewandert sein.

Hieraus kann jedoch nicht unmittelbar geschlossen werden, dass die Stevens-1, 2-Umlagerung im vorliegenden Falle von einer Stevens-1, 3-Umlagerung begleitet ist. Es war vielmehr zunächst zu zeigen, dass das Hydroxyketon II tatsächlich Hydrolyseprodukt der als Zwischenstufen angenommenen Aminocarbonylverbindungen III (aus 1, 3-Umlagerung) und IV (aus



1, 2-Umlagerung) ist und dass die ^{14}C -Verteilung nicht erst nach der Stevens-Umlagerung erfolgte. Wir haben deshalb III und IV auf unabhängigem Wege synthetisiert.

Das Aminoketon III wurde neben seinem ortho- und meta-Isomeren durch Nitrierung von $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}\overset{*}{\text{C}}\text{O-CH}_2\text{N(CH}_3)_2$ mit Salpetersäure (d 1, 5) bei -5° erhalten. Beim Kochen von III in Pyridin mit etwas HCl und H_2O entsteht IIa, kein IIb⁶⁾. Für die im folgenden noch zu beweisende Stevens-1, 3-Umlagerung ist damit das Aminoketon III als Produkt wahrscheinlich gemacht.

Zur Darstellung des Aminoaldehyds IV (vgl. Formelschema 3) gingen wir von dem bisher unbekanntem, mit Orthoameisensäuretrimethylester jedoch leicht erhältlichen p-Nitrozimtaldehyd-dimethylacetal aus (V; Fp $66\text{-}67^\circ$; $\text{Kp}_{0,05} 115^\circ$). Addition von wasserfreiem Dimethylamin an V in abs. Methanol (Autoklav, 14 Std. 65°) ergibt in etwa 70-proz. Ausbeute das Aminoacetal VI; Fp des Hydrochlorids 173° (Zers.)^{†)}. Hydrolyse von VI mit conc. HCl bei 60° liefert das Hydrochlorid des Aminoaldehyds IV, das NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde. Der freie Aminoaldehyd ist ausserordentlich unbeständig.

†) Das NMR-Signal (Varian A-60) von $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ist bei VI (freie Base) in CCl_4 oder CDCl_3 drei- bis vierfach aufgespalten, erscheint jedoch in C_6D_6 sowie beim HCl-Salz von VI in D_2O als Dublett.

Beim Kochen von IV in Pyridin mit etwas HCl und H₂O erhält man in ca. 40-50% Ausbeute das Hydroxyketon IIb, nicht aber sein Radioisomeres IIa. Der Aminoaldehyd IV erfährt also ebensowenig wie das Aminoketon III bei der Umwandlung in das Hydroxyketon II eine Skelettumlagerung ⁷⁾.

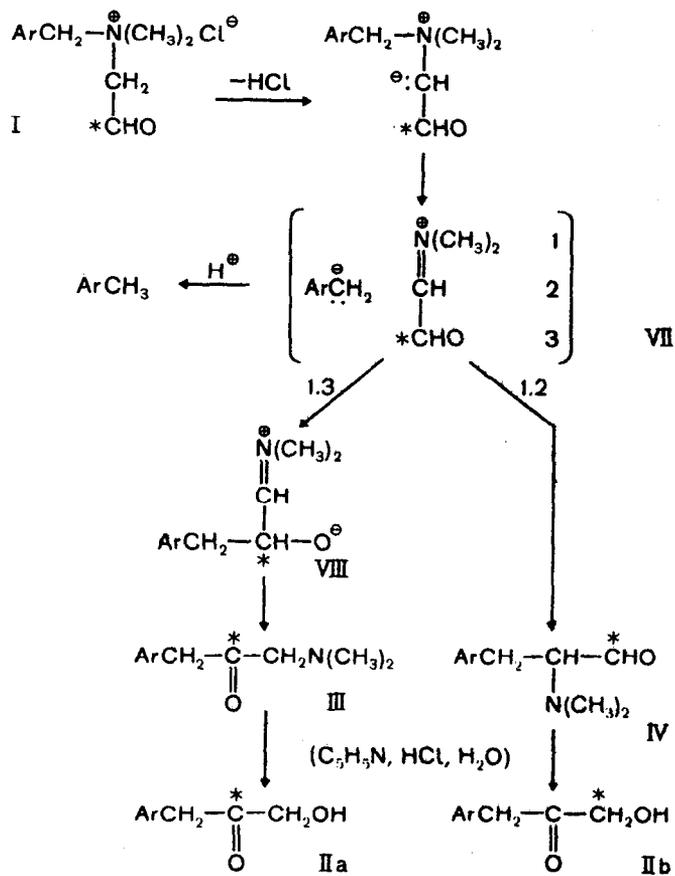
Da nun IV auf jeden Fall, unabhängig von dem postulierten Mechanismus, das Primärprodukt der Stevens-1, 2-Umlagerung ist, muss die experimentell gefundene ¹⁴C-Verteilung vor oder gleichzeitig mit der 1, 2-Umlagerung erfolgt sein. Erstere Möglichkeit entfällt, weil eine Aktivitätsverteilung im Ausgangsmaterial I ausgeschlossen ist. Mithin ist gleichzeitig mit der 1, 2-Umlagerung eine Stevens-1, 3-Umlagerung vor sich gegangen.

Wir deuten dieses Ergebnis mit einem Ionenpaarmechanismus ³⁾: Das Carbanion des Zwischenprodukts VII (Formelschema 4) lagert sich zu etwa gleichen Teilen an die beiden elektrophilen Zentren 2 und 3 des Carbimonium-Kations an; ein weiterer Teil der p-Nitrobenzylanionen wird zu p-Nitrotoluol protoniert. Das Primärprodukt der 1, 3-Wanderung, das Zwitterion VIII, geht unter Hydridverschiebung in das Aminoketon III über.

Der Stiftung Volkswagenwerk danken wir für ein Stipendium, den Herren Dr. K. Schmid und Dr. F. Stuber von der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, für Radioaktivitäts- und Kernresonanzmessungen.

Formelschema 4

(Ar = p-Nitrophenyl)



Literaturhinweise

- 1) Diese Veröffentlichung enthält Teile der geplanten Dissertation von A.Melzer, Freiburg i. Br. 1966.
- 2) Erstmals T.S.Stevens, E.M.Creighton, A.B.Gordon und M.MacNicol, J. chem. Soc. (London) 1928, 3193.
- 3) E.F.Jenny und J.Druey, Angew. Chem. 74, 152 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 155 (1962).
Dort weitere Literaturangaben.
- 4) C.L.Bumgardner und J.P.Freeman, Tetrahedron Letters 1964, 737.
- 5) K.Eiter und F.Sackl, Monatshefte f. Chemie 83, 123 (1952).
Strukturbeweis von II siehe 6).
- 6) E.F.Jenny und A.Melzer, Angew. Chem. 77, 964 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 951 (1965).
- 7) Vgl. die verwandte Umlagerung von α -Anilinoketonen: K.L.Nelson, J.C.Robertson und J.J.Duvall, J. Amer. chem. Soc. 86, 684 (1964).
Skelettlumlagerungen bei α -Aminoketonen beschreiben C.L.Stevens, I.L.Klundt, M.F.Munk und M.D.Pillai, J. org. Chemistry 30, 2967 (1965).