

Doctor

José Luis Salazar

Jefe de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-047183- -00011-0000

Fecha: 2011-06-23 16:27:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 66

Referencia: Expediente No. 06.047.183

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Carboxamidas sililadas"

Solicitante: Bayer CropScience AG

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 129**DEL 1 DE ABRIL DE 2011, OFICIO NO. 5835 (EXAMEN DE FONDO ART. 46)**

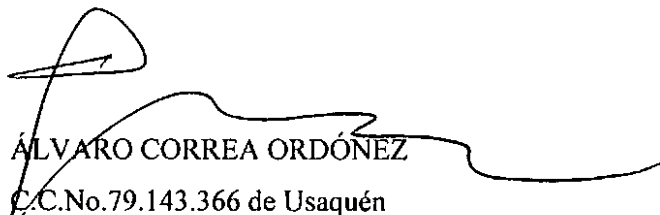
ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

Presento copia de los documentos solicitados por su Despacho para su estudio correspondiente, a saber:

1. CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, us; COSTA, MIRCO; ET AL.: "Synthesis de 4H-3,1-Benzoxazines, Quinazolin-2-ones, and Quinolin-4-ones by Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonilation of 2-ethynylaniline derivatives" XP002315416 gefunden im STN Database accession no. 2004:189014 & JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 69(7), 2469-2477 CODEN: JOCEAH;

2. DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BARTOLI, GIUSEPPE, et al: "A new approach to the synthesis of 2-substituted indoles: reaction of dimetallated ortho-trimethylsilylmethylanilides with esters" XP002315417 gefunden im STN Database accession no. 1990:423608 & TETRAHEDRON, 46(4), 1379-84 CODEN:TETRAB;
3. CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SAKAMOTO TAKAO ET AL: "Condensed heteroaromatic ring systems. XII. Synthesis of indole derivatives from ethyl 2-bromocarbanilates" XP002315418 gefunden im STN Database accession no. 1988:75166 & CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, 35(5), 1823-8 CODEN: CPBTAL;
4. CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HELLWINKELL, DIETERE ET AL: "Carbanionically induced [1,3]-migrations of. p.i.- and coordinatively unsaturated groups" XP002315419 gefunden im STN Database accession no. 1984:5549 & CHEMISCHE BERICHTE, 116(10), 3375-405 CODEN CHBEAM.
5. LUKEVICS E.: "Biological activity of Nitrogen containing organosilicon compounds" NOBEL SYMP., Nr 40, 1978, Seiten 435-445. XP002312113.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexos: 5 copias de los documentos anunciados

Synthesis of 4*H*-3,1-Benzoxazines, Quinazolin-2-ones, and Quinoline-4-ones by Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonylation of 2-Ethynylaniline Derivatives

Mirco Costa,^{*,†} Nicola Della Cà,[†] Bartolo Gabriele,[‡] Chiara Massera,[§] Giuseppe Salerno,^{||} and Matteo Soliani[†]

Dipartimento di Chimica Organica e Industriale, Università di Parma, Parco Area delle Scienze 17/A, 43100 Parma, Italy, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università della Calabria, 87036 Arcavacata di Rende, Cosenza, Italy, Dipartimento di Chimica Generale ed Inorganica, Chimica Analitica e Chimica Fisica, Università di Parma, Parco Area delle Scienze 17/A, 43100 Parma, Italy, and Dipartimento di Chimica, Università della Calabria, 87036 Arcavacata di Rende, Cosenza, Italy

mirco.costa@unipr.it

Received December 4, 2003

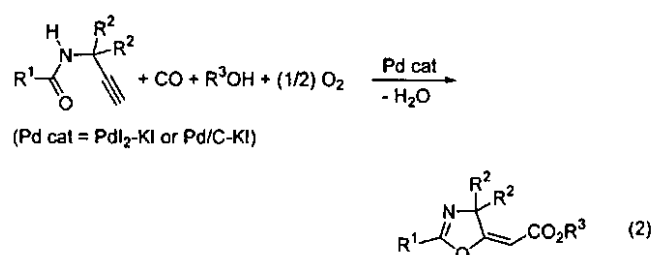
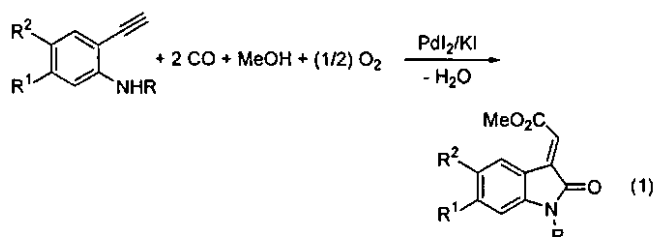
An effective and straightforward approach to the synthesis of 4*H*-3,1-benzoxazines **3** and **4**, quinazolin-2-ones **5**, and quinoline-4-one derivatives **6** and **7** is provided by palladium-catalyzed cyclization–alkoxycarbonylation of variously substituted 2-(trimethylsilyl)ethynylaniline amide or urea derivatives **2**. Reactions are carried out in 7:1 MeCN/MeOH at 65 or 75 °C in the presence of catalytic amounts of 10% Pd/C in conjunction with Bu₄NI and KF and under 2.4 MPa of a 3:1 mixture of CO and air. Anti and syn 6-*exo-dig* cyclization modes account for the formation of the two stereoisomers. Isomerization of the vinylpalladium intermediate may occur as well. Formation of a double carbonylation product **7r** and of a *gem*-dimethoxycarbonylation product **6s**, whose structures have been determined by X-ray diffraction analysis, is justified through an unusual type of rearrangement.

Introduction

The palladium-catalyzed oxidative cyclocarbonylation–alkoxycarbonylation or cyclization–alkoxycarbonylation of acetylenic substrates bearing a suitably placed nucleophilic group allows a simple, atom-economical synthesis of functionalized heterocycles.¹ In particular, we recently reported the first example of the synthesis of (*E*)-3-(methoxycarbonyl)methylene-1,3-dihydroindol-2-ones starting from 2-ethynylanilines using PdI₂ in conjunction with KI as the catalytic system^{1b,2} according to eq 1.³

This process is an example of cyclocarbonylation–alkoxycarbonylation; i.e., carbon monoxide is inserted into the cycle and an alkoxycarbonyl group is added to the triple bond.

More recently, we described the synthesis of (*E*)-5-(alkoxycarbonyl)methylene-3-oxazolines from prop-2-ynylamide promoted by the above-mentioned palladium catalytic system (PdI₂–KI or Pd/C–KI) (eq 2).⁴



In this case, intramolecular anti nucleophilic attack by oxygen to the triple bond coordinated to Pd(II) was followed by alkoxycarbonylation, so the overall process corresponded to cyclization–alkoxycarbonylation without CO incorporation into the cycle (Scheme 1).

Under similar conditions, prop-2-ynylureas afforded (*E*)-oxazolines and (*Z*)-cyclic ureas simultaneously depending on whether the cyclization was initiated by oxygen or nitrogen attack to the triple bond respectively (eq 3 and Scheme 2).⁵ Bulky and electron-withdrawing groups in the N-bonded R¹ substituent influenced the ratio of the two cyclic products.

[†] Dipartimento di Chimica Organica e Industriale, Università di Parma.

[‡] Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università della Calabria.

[§] Dipartimento di Chimica Generale ed Inorganica, Chimica Analitica e Chimica Fisica, Università di Parma.

^{||} Dipartimento di Chimica, Università della Calabria.

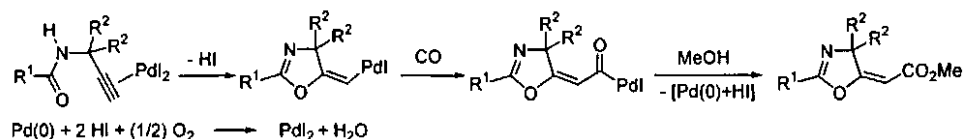
(1) Gabriele, B.; Salerno, G.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 219–228, and references therein.

(2) Gabriele, B.; Costa, M.; Salerno, G.; Chiusoli, G. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 83–87.

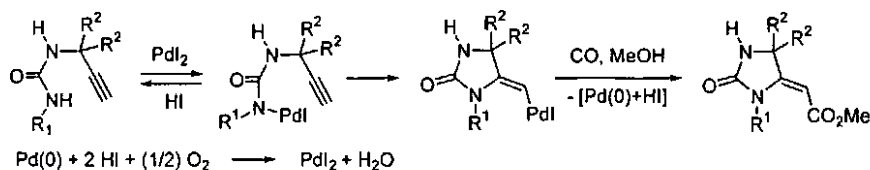
(3) Gabriele, B.; Salerno, G.; Veltri, L.; Costa, M.; Massera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4607–4613.

(4) Bacchi, A.; Costa, M.; Gabriele, B.; Pelizzi, G.; Salerno, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4450–4457.

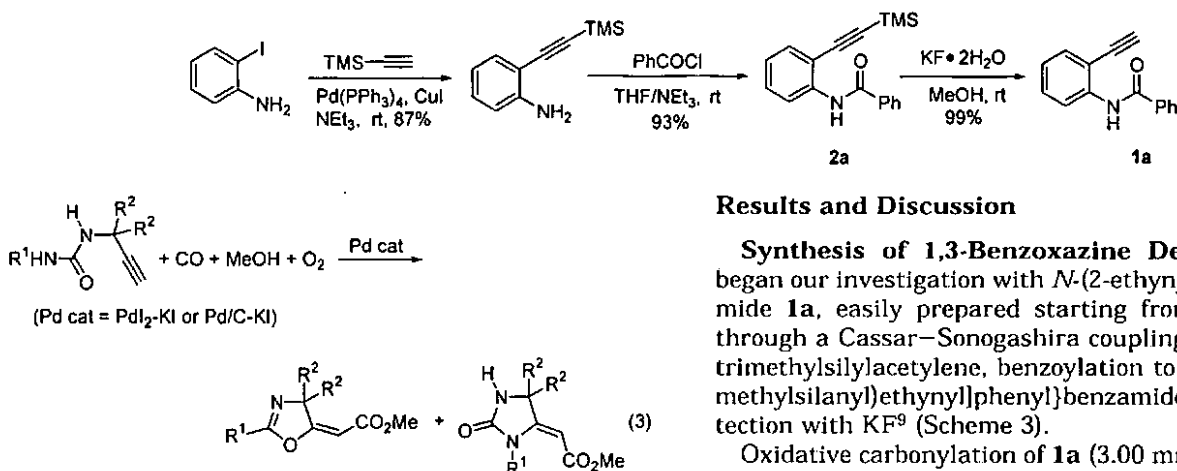
SCHEME 1



SCHEME 2



SCHEME 3

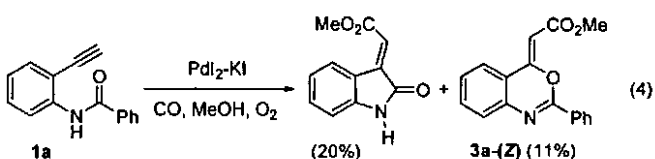


Our interest in the application of triple-bond oxidative carbonylation methodology^{1,2} to the synthesis of heterocycles led us to investigate its application to amides and ureas derived from 2-ethynylanilines. Here we report the results of our research, which allowed a direct access to the synthesis of new 4*H*-3,1-benzoxazine, quinazolin-2-one, and quinoline-4-one derivatives. These nitrogen heterocycles can be used as valuable intermediates for the preparation of dyestuffs⁶ and of pharmaceutical products⁷ since they exhibit a wide range of biological activity.

Results and Discussion

Synthesis of 1,3-Benzoxazine Derivatives. We began our investigation with *N*-(2-ethynylphenyl)benzamide **1a**, easily prepared starting from 2-iodoaniline through a Cassar–Sonogashira coupling reaction⁸ with trimethylsilylacetylene, benzylation to give *N*-{2-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl}benzamide **2a**, and deprotection with $\text{KF} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Scheme 3).

Oxidative carbonylation of **1a** (3.00 mmol) carried out in MeOH (18 mL) at 60 °C for 30 h in the presence of PdI_2 (0.03 mmol) and KI (0.30 mmol) under a 3:1 CO/air mixture (24 bar total pressure at 25 °C) led to a complete conversion of substrate **1a** with formation of (*E*)-3-(methoxycarbonylmethylene)-1,3-dihydroindol-2-one (about 20% yield) and (*Z*)-4-(methoxycarbonylmethylene)-2-phenyl-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazine **3a-(Z)** (11% yield, eq 4). The (*Z*) configuration around the double bond of **3a-(Z)** was assigned on the basis of ¹H, ¹³C NMR spectroscopy data and ¹H–¹H NOESY experiments. The two-dimensional spectrum showed a distinct dipolar interaction between the vinylic proton and the aromatic proton at C-5.



The formation of the dihydroindolone derivative (the same formed from 2-ethynylaniline, see eq 1) could be due to the generation in situ of 2-ethynylaniline by cleavage of the amide bond. Benzoic acid and methyl benzoate were found to be coproducts of the reaction. Better results were observed by working with Pd/C-KI rather than $\text{PdI}_2\text{-KI}$. A significantly higher selectivity

(5) Bacchi, A.; Chiusoli, G. P.; Costa, M.; Sani, C.; Gabriele, B.; Salerno, G. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *562*, 35–43.

(6) (a) Mura, J.-L. Eur. Pat. Appl. EP 674038, 1995. (b) Phaff, R. Eur. Pat. Appl. EP 316277, 1989. (c) Berneth, H. Ger. Offen. DE 3500361, 1986. (d) Brack, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *730*, 166–172. (e) Brack, A. Fr. Pat. Appl. FR 1542278, 1968.

(7) (a) Madhavan, G. R.; Chakrabarti, R.; Kumar, S. K. B.; Misra, P.; Mamidi, R. N. V. S.; Balraju, K.; Babu, R. K.; Suresh, J.; Lohray, B. B.; Lohray, V. B.; Iqbal, J.; Rajagopalan, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 627–637. (b) Parkanyi, C.; Schmidt, D. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 725–729. (c) Kowalski, P.; Mokrosz, M. J.; Majka, Z.; Kowalska, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 187–189. (d) Abdel-Rahman, T. M. *Heterocycl. Commun.* **1997**, *3*, 535–543. (e) Yamamoto, S.; Hashiguchi, S.; Miki, S.; Igata, Y.; Watanabe, T.; Shiraiishi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 734–745. (f) Gilmore, J. L.; Hays, S. J.; Caprathe, B. W.; Lee, C.; Emmerling, M. R.; Michael, W.; Jean, J. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1966**, *6*, 679–682. (g) Catarzi, D.; Cecchi, L.; Colotta, V.; Filacchioni, G.; Varano, F.; Martini, C.; Giusti, L.; Luccchini, A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2196–2201. (h) Matsumoto, Y.; Uchida, W.; Yanagisawa, I. PCT Int. Appl. WO 9418195, 1994. (i) Krantz, A.; Spencer, R. W.; Tam, T. F.; Liak, T. J.; Copp, L. J.; Thomas, E. M.; Rafferty, S. P. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 464–479. (j) Fenton, G.; Newton, C. G.; Wyman, B. M.; Bagge, P.; Dron, D. I.; Riddell, D.; Jones, G. D. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 265–272. (k) Cusic, J. W.; Coyne, W. E. U. S. Pat. Appl. US 3509149, 1970.

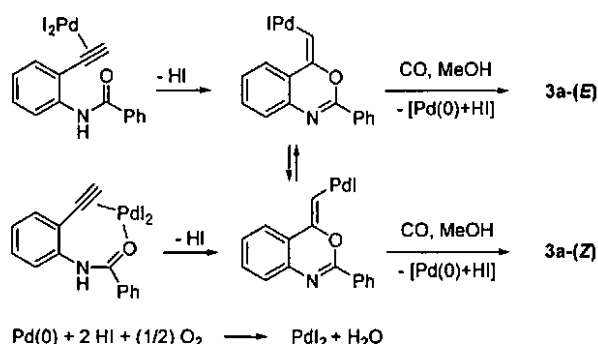
(8) (a) Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253–257. (b) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hoshigahara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.

(9) Greene, T. W.; Wuts, E. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; J. Wiley & Sons, Inc.: New York, 1999; pp 655–656.

TABLE 1. Oxidative Carbonylation of **2a** (3.00 mmol, concentration = 0.187 M) in the Presence of 10% Pd/C (0.03 mmol) (CO/Air = 3:1 (24 bar Total Pressure at 25 °C); Solvent: MeCN/MeOH (7/1 vol/vol 16 mL))

run	additives	time (h)	T (°C)	conversion ^a (%) of 2a	yield ^a (%)		Z/E mol ratio
					of 1a	of 3a (Z + E)	
1	KI ^b	70	110	71 ^c	15	24	22.5:1.5
2	KI ^b + KF·2H ₂ O ^e	48	55	98	79	16	15.5:0.5
3	Bu ₄ NI ^d + KF·2H ₂ O ^e	15	55	98	34	57	55:2
4	Bu ₄ NI ^d + KF·2H ₂ O ^e	15	65	99	5	86	82:4
5	Bu ₄ NI ^d + KF·2H ₂ O ^e	24	65	99		91	87:4

^a Conversions and yields are referred to the starting substrate **2a**; determined by GLC. ^b 0.30 mmol. ^c Substrate **2a** was partially decomposed. ^d 3.00 mmol. ^e 4.50 mmol.

SCHEME 4

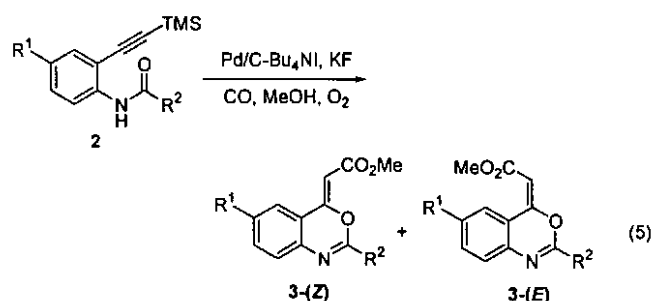
toward product **3a-(Z)** (up to 62% yield at total substrate conversion) could be obtained by carrying out the reaction at 60 °C in a 9:1 MeCN/MeOH mixture (to minimize cleavage of the amide bond) with Pd/C–KI as catalyst. Small amounts of the *E* isomer **3a-(E)** were also detected in the reaction mixture. Since in the presence of KI–O₂, under the reaction conditions, PdI₂ is formed from Pd–C, its better performance must be due to its gradual solubilization in the reaction mixture.

In a similar way to the formation of oxazolines and cyclic ureas from prop-2-ynamides and prop-2-ynureas (eqs 2 and 3), formation of products **3a** corresponds to cyclization followed by methoxycarbonylation. We have ascertained by stopping the reaction at low conversion that the product distribution was similar to the one achieved at almost complete conversion. This means that products **3a-(Z)** and **3a-(E)** must derive from different reaction pathways. Predictably, *anti* (as in Scheme 1) and *syn* (as in Scheme 2) 6-*exo-dig* cyclization modes can easily account for the formation of the two stereoisomers. Isomerization of the vinylpalladium intermediate,¹⁰ however, cannot be ruled out (Scheme 4).

The reaction did not take place with substrates with an internal triple bond, such as *N*-[2-(phenylethynyl)-phenyl]benzamide. On the other hand, substrates such as **2a**, bearing the triple bond still protected with the TMS group, converted into **1a** and **3a** very slowly, even under more drastic conditions (Table 1, run 1). This latter result showed that desilylation *in situ* of the triple bond, although possible, was not particularly efficient in the

presence of the Pd/C–KI system only. Thus, to explore the possibility to achieve the *in situ* deprotection before cyclization–alkoxycarbonylation, some experiments were carried out using **2a** as substrate in the presence of a fluoride source in addition to the carbonylation catalyst. The addition of **2a**, but it somewhat inhibited carbonylation (run 2). However, the use of an excess of Bu₄NI in place of KI along with KF·2H₂O eventually led to satisfactory results (run 5).

Under these conditions, the reaction proved to be general for substrates containing different substituents (eq 5). Some representative results are shown in Table 2. The *Z* isomer was consistently found to be the main product, with the exception of **3k** (R¹ = H, R² = *p*-MeO₂-C₆H₄), for which a higher amount of the *E* isomer was actually formed (run 15).



Small amounts (ranging from 2 to 7%) of methyl esters of benzoic acid derivatives coming from the decomposition of the corresponding benzamides were usually detected in the reaction mixtures.

The aromatic ring could bear electron-donating as well as electron-withdrawing groups (runs 7–10); in addition, the carbonyl group could be bonded to variously substituted aryl groups (runs 11–16) as well as vinyl (runs 17–19) and allyl (run 20) substituents. Interestingly, in this latter case, isomerization of the allyl group occurred with formation of the same products obtained starting with crotonamide **2m**. However, simple formamide or acetamide derivatives, as in the case of *N*-{2-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl}formamide (R² = H), *N*-{2-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl}acetamide (R² = CH₃), or *N*-{2-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl}trifluoroacetamide (R² = CF₃), did not give significant results. Therefore, stabilization of the transition state leading to **3** by conjugation of the carbon–nitrogen double bond with the exocyclic phenyl or vinyl group appears to be a necessary requirement for cyclization to occur.

(10) See, for example, (a) Zargarian, D.; Alper, H. *Organometallics* **1991**, *10*, 2914–2921. (b) De Vaal, P.; Dedieu, A. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *478*, 121–129. (c) Dyker, G.; Kellner, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7633–7636. (d) Gibbs, R. A.; Krishnan, U.; Dolence, J. M.; Poulter, C. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7821–7829. (e) Li, J.; Wang, Z.; Lu, X. *Organometallics* **1996**, *15*, 2821–2828. (f) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Pace, P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3305, 5–3313.

TABLE 2. Oxidative Carbonylation of 2a–o (3.00 mmol) in the Presence of 10% Pd/C (0.03 mmol), Bu₄NI (3.00 mmol), KF·2H₂O (4.50 mmol) (CO/Air (3/1, 24 bar at 25 °C), T 65 °C, Time 24 h, Solvent: MeCN/MeOH (7/1 vol/vol, 16 mL))

run	2	R ¹	R ²	conversion ^a (%) of 2	yield ^a (%) of 1	product yield ^a (%)	
						3-(Z)	3-(E)
6	a	H	Ph	99	4	87 (76) ^b	4
7	b	CO ₂ Me	Ph	98	23	64 (53)	
8	c	CN	Ph	99	5	89 (78)	
9	d	Cl	Ph	99	4	86 (75)	5
10	e	Me	Ph	98	12	75 (64)	5
11	f	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	98	11	67 (55)	4
12	g	H	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	98	8	78 (65)	11 (7)
13	h	H	<i>p</i> -NCC ₆ H ₄	97	9	72 (58)	8 (5)
14	i	H	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	98	8	74 (62)	
15	j	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	98	8	76 (64)	
16	k	H	<i>p</i> -MeO ₂ CC ₆ H ₄	98	9	34 (23)	43 (31)
17	l	H	CH=CH ₂	99	10	65 (54)	4
18	m	H	CH=CHMe	97	12	63 (51)	7 (3)
19	n	H	CH=CHPh	98	9	80 (68)	(3)
20	o	H	CH ₂ CH=CH ₂	96	32 ^c	44 (32) ^d	2 ^d

^a Conversions and yields are referred to the starting substrate 2; determined by GLC. ^b Isolated yields are shown in parentheses. ^c Mixture of **1m** and **1o**. ^d R² = CH=CHMe in the respective products.

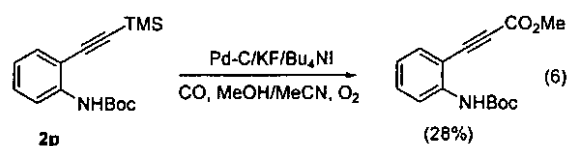
TABLE 3. Oxidative Carbonylation of 2r–u (3.00 mmol), in the Presence 10% Pd–C (0.03 mmol), Bu₄NI (3.00 mmol), KF·2H₂O (4.50 mmol) (CO/Air (3/1, 24 bar at 25 °C), T 75 °C, Time 24 h, Solvent MeCN/MeOH (7/1 vol/vol, 16 mL))

run	2	R ³	conversion ^a (%)		yield (%)		
			2	4-(Z) ^b	5-(Z) ^b	5-(E) ^b	7 ^b
21	2r	<i>n</i> -Pr	99	54 (45)	9 (5)	11 (6)	23 (15)
22	2s	H	68 ^c				(54)
23	2t	CH ₂ Ph	96	79 (68)			
24	2u	Ph	99			85 (74)	

^a Conversions and yields are referred to the starting substrate 2r–u; determined by GLC. ^b Isolated yields are shown in parentheses. ^c Desilylated **2s** as residual product.

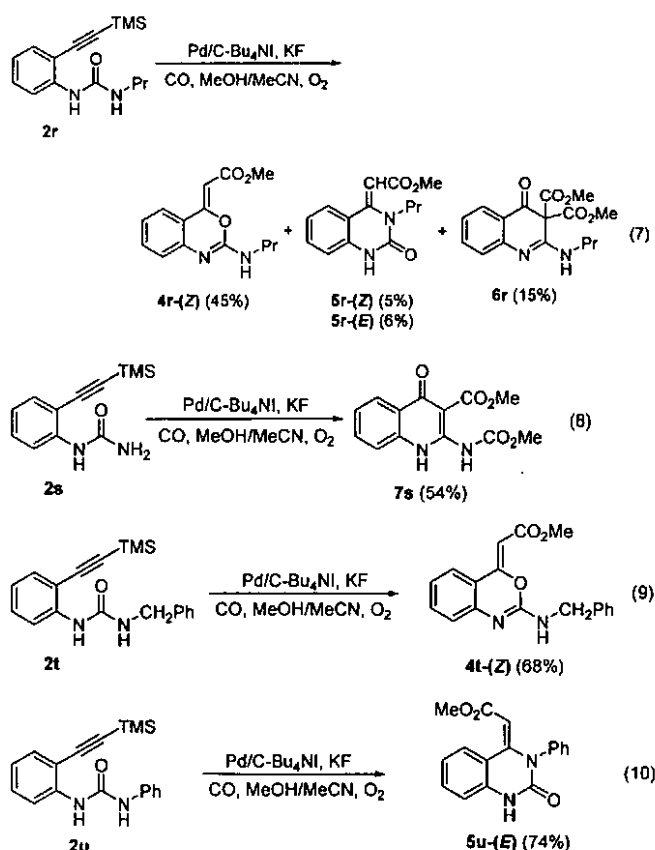
The structure of compound **3i**-(Z) was confirmed by single-crystal X-ray analysis (Figure S1, Supporting Information).

Synthesis of Quinazolin-2-one and Quinolin-4-one Derivatives. Other 2-(trimethylsilyl)ethynylaniline derivatives were tested. The reaction followed a different course with carbamate compounds [R² = OC(Me)₃ (**2p**)]. [R² = OCH₂CH=CH₂ (**2q**)]. A complete desilylation took place with both substrates, and (2-*tert*-butoxycarbonylamino)phenyl)propynoic acid methyl ester was obtained (28% yield) with **2p** (eq 6). On the other hand, **2q** afforded a complex mixture of products and its reactivity was not examined further.



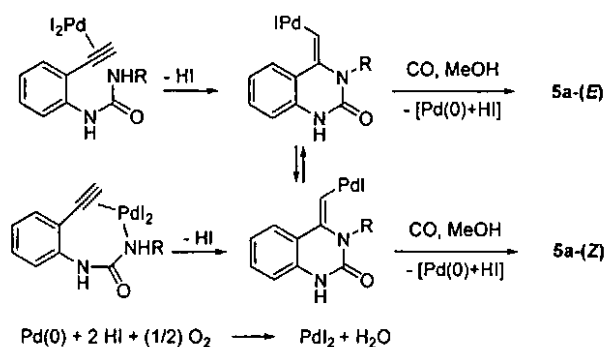
Good results were, however, obtained with ureic derivatives 2r–u (R² = NHR³), which afforded benzoxazine, quinazolin-2-one, and/or quinoline-4-one derivatives (**4**, **5** and **6**, **7**, respectively, eqs 7–10), mainly depending on the nature of group R³. Thus, when R³ was an alkyl group such as *n*-propyl, a mixture of **4r**-(Z), **5r**-(Z), **5r**-(E), and **6r** was formed, benzoxazine **4r**-(Z) being the main product (54% yield, eq 7 and run 21, Table 3). When R³ was hydrogen, product **7s** was obtained exclusively in fair

yield (54% yield, eq 8 and run 22). With R³ = benzyl, only **4t**-(Z) was obtained in 79% yield (eq 9 and run 23). On the other hand, when R³ = Ph, the reaction selectively afforded quinazolin-2-one **5u**-(E) (85% yield, eq 10, entry 24), whose structure was confirmed by X-ray analysis (Figure S2, Supporting Information).



In a similar way to the formation of cyclic ureas from prop-2-ynylureas (see Scheme 2), products **5** correspond to nitrogen attack to the triple bond coordinated to Pd(II) followed by methoxycarbonylation. Also in this case, as we have seen in Scheme 4 for oxygen attack leading to benzoxazines, both *anti* and *syn* cyclization modes are

SCHEME 5



possible, and isomerization of the vinylpalladium intermediate may occur as well (Scheme 5).

Interestingly, the reaction of **2r** and **2s** led to the formation of a *gem*-dimethoxycarbonylation product **6r** (23% yield) and of a double carbonylation product **7s** (54% yield), respectively, whose structure were determined by spectroscopic and X-ray analyses (Figure S3 and S4, Supporting Information).

The overall process leading to **6r** and **7s** corresponds to an unusual type of rearrangement that would require further investigation. A reasonable mechanism involving derivative **4r** (*Z* or *E* isomer) or **4s** (not isolated) as starting species may, however, be proposed (Scheme 6) that involves the following steps: (a) reversible MeOH addition to the carbon–nitrogen double bond of **4r** or **4s**; (b) proton shift with cleavage of the C–O bond of the cycle and formation of an enol; (c) nucleophilic attack by the enolic carbon to the carbon–nitrogen double bond with proton shift; (d) elimination of MeOH with formation of an endocyclic double bond; (e) oxidative methoxycarbonylation α to the carbonyl group¹¹ when $\text{R}^3 = n\text{-Pr}$, or oxidative methoxycarbonylation of the exocyclic nitrogen when $\text{R}^3 = \text{H}$. The presence of the two ureic nitrogen atoms seems to be essential for this rearrangement.

In summary, we have outlined a simple and efficient route for the synthesis of new heterocyclic compounds by in situ deprotection of 2-(trimethylsilyl)ethynylaniline derivatives followed by cyclization-alkoxycarbonylation. Thus, methoxycarbonylmethylenebenzoxazines were obtained from *N*-aryl or -vinyl substituted amides of 2-ethynylanilines. Using *N*-substituted ureas derived from 2-ethynylanilines we obtained dihydrobenzoxazine derivatives in the case of *N*-alkyl and dihydroquinazolinone derivatives in the case of *N*-aryl substituents. Interestingly the unsubstituted ureas of 2-ethynylanilines gave a rearrangement leading to a quinolin-4-one derivative. The methodology thus proved to be quite versatile and allowed the synthesis of molecules not readily accessible by other ways in one step and with good to high yields.

Experimental Section

Preparation of Substrates. Starting materials: 2-iodoaniline, 4-methylaniline, 4-chloroaniline, 4-cyanoaniline, methyl 4-aminobenzoate, (trimethylsilyl)acetylene, benzoyl chloride, 4-chlorobenzoic acid, 4-nitrobenzoic acid, 4-cyanobenzoic acid, *p*-anisic acid, *p*-toluic acid, monomethyl terephthalate, acrylic

acid, cinnamic acid, and vinylacetic acid were commercially available and were used without further purification. The respective acid chlorides were obtained through standard procedures.¹² Methyl 3-iodo-4-aminobenzoate,¹³ 4-chloro-2-iodoaniline,^{14a,b} 4-amino-3-iodobenzenecarbonitrile,³ 4-methyl-2-iodoaniline^{14a} were prepared according to procedures reported in the literature. All the cross-coupling reactions of 2-iodoaniline and substituted 2-iodoanilines with (trimethylsilyl)acetylene were carried out according to reported procedures.^{3,14b,15} The crude mixtures of Cassar–Sonogashira reactions were diluted with Et₂O and 0.1 N HCl solution, and phases were separated. The aqueous layer was neutralized with saturated NaHCO₃ and extracted with Et₂O, and the collected organic phases were dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent in vacuo, crude (trimethylsilyl)ethynylanilines were caused to react without further purification with acid chlorides according to standard procedures¹⁶ to give amides **1a**, **2a–l,n,o**. Crotonoylamide **2m** was prepared following a procedure reported in the literature.¹⁷

N-(2-Iodophenyl)formamide,¹⁸ *N*-[2-[(trimethylsilyl)ethynyl]-phenyl]formamide,^{14b,15} *N*-(2-ethynyl-phenyl)acetamide,¹⁹ *N*-(2-ethynyl-phenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide,²⁰ *N*-[2-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl]acetamide,²¹ *N*-[2-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl]-2,2,2-trifluoroacetamide,²² *N*-[2-phenylethynyl]phenylbenzamide,²³ (2-trimethylsilyl)ethynylphenylcarbamic acid *tert*-butyl ester (**2p**),²⁴ and (2-trimethylsilyl)ethynylphenylcarbamic acid allyl ester (**2q**)²⁴ were prepared according to procedures reported in the literature.

(2-Trimethylsilyl)ethynyl-phenyl)urea **2s** was prepared through a standard literature synthesis²⁵ from 2-(trimethylsilyl)ethynylaniline and sodium cyanate. 1-Propyl-3-(2-trimethylsilyl)ethynylphenyl)urea **2r**, 1-benzyl-3-(2-trimethylsilyl)ethynylphenyl)urea **2t**, and 1-phenyl-3-(2-trimethylsilyl)ethynylphenyl)urea **2u**, were prepared according to general procedures reported in the literature²⁶ by aminolysis of bis(4-nitrophenyl)carbonate.

The pure substrates were recovered by crystallization from suitable solvents. ¹H and ¹³C NMR, IR, mass spectra, and elemental analyses confirmed the assigned structures (Supporting Information).

Typical Procedure for the Oxidative Cyclization–Methoxycarbonylation of *N*-(2-Ethynylphenyl)benza-

(12) Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th ed.; Longmann Scientific & Technical: Essex, U.K., 1991; p 692, 1073.

(13) Hill, M. L.; Raphael, R. A. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4587–4594.

(14) (a) Xiao, W.-J.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9646–9652.

(b) Ezquerro, J.; Pedregal, C.; Lamas, C.; Barluenga, J.; Pérez, M.; García-Martin, M. A.; González J. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5804–5812.

(15) Thorand, S.; Krause, N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551–8553.

(16) (a) Brunner, H.; Spetel, G. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *160*, 149–158. (b) Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th ed.; Longmann Scientific & Technical: Essex, U.K., 1991; p 708.

(17) Keshavamurthy, K. S.; Vankar, Y. D.; Dhar, D. N. *Synthesis* **1982**, 506–508.

(18) (a) Yoshida, Y.; Barrett, D.; Azami, H.; Morinaga, C.; Matsumoto, S.; Matsumoto, Y.; Takasugi, H. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2647–2666. (b) Hays, S. J.; Caprathe, B. W.; Gilmore, J. L.; Amin, N.; Emmerling, M. R.; Michael, W.; Nadimpalli, R.; Nath, R.; Raser, K. J.; Stafford, D.; Watson, D.; Wang, K.; Jean, J. C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1060–1067.

(19) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Marinelli, F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6397–6400.

(20) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Marinelli, F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3915–3918.

(21) Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Iwashita, S.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 1823–1825.

(22) Hassam, H. H. A. M.; Spies, H. S.; Bredenkamp, M. W. *Pol. J. Chem.* **2000**, *74*, 1589–1598.

(23) Taylor, E. C.; Katz, A. H.; Salgado-Zamora, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5963–5966.

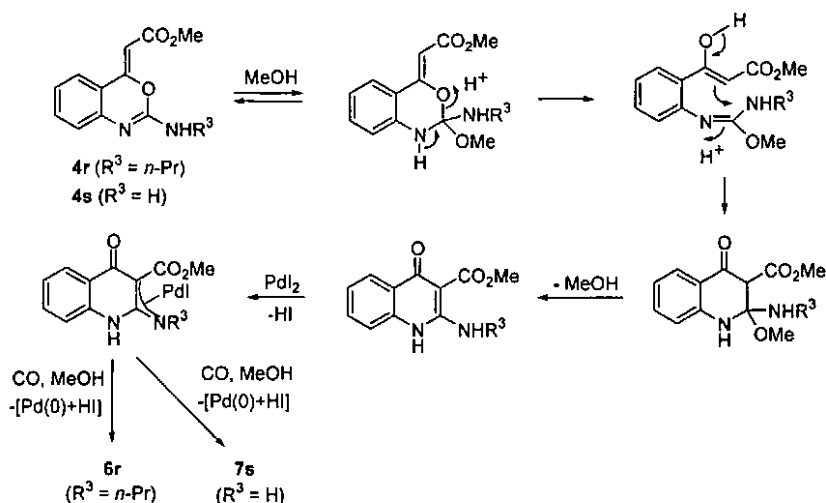
(24) Clark, A. J.; Jones, K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6875–6882.

(25) Kurzer, F. *Organic Syntheses*; Rabjohn, N., Ed.; Wiley: New York, 1963; Collect. Vol. IV, pp 49–54.

(26) Izdebski, J.; Pawlak, D. *Synthesis* **1989**, 423–425.

(11) Oxidative α -methoxycarbonylation of ketones is a known reaction: Hamed, O.; El-Qisairi, A.; Henry, P. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 180–185 and references therein.

SCHEME 6



amide 1a in the Presence of 10% Pd and KI as Catalytic System. A 125 mL stainless steel autoclave was charged in the presence of air with 10% Pd (0.032 g, 0.03 mmol), KI (0.050 g, 0.30 mmol), and a solution of **1a** (0.663 g, 3.00 mmol) in MeCN/MeOH (9/1 vol/vol 18 mL). The autoclave was pressurized with CO (1.8 Mpa) and air (up to 2.4 Mpa at room temperature) and stirred for 30 h at 60 °C. After cooling, the autoclave was degassed, the solvent was evaporated under vacuum, and product **3a** was separated by column chromatography (SiO₂, hexane/acetone 8:2), yield 0.134 g (48%).

General Procedure for the Deprotection–Oxidative Cyclization–Methoxycarbonylation Reactions of *N*-(2-trimethylsilanylethynylphenyl)amide **2a–o and Urea **2r–u** Derivatives.** All reactions were carried out in a 125 mL stainless steel autoclave with magnetic stirring. In a typical experiment, the autoclave was charged in the presence of air with amide **2b** (1.05 g, 3.00 mmol), 10% Pd/C (0.032 g, 0.03 mmol), (Bu)₄Ni (1.108 g, 3.00 mmol), and KF·2H₂O (0.424 g, 4.50 mmol) in MeCN/MeOH (7/1 vol/vol, 16 mL). The autoclave was pressurized with CO (1.8 Mpa) and air (up to 2.4 Mpa at room temperature) and then heated with stirring for 24 h at 65 °C for the amide or 75 °C for urea derivatives, respectively. After cooling, the autoclave was degassed, the solvent was evaporated under vacuum, and the residue was filtered through a short SiO₂ column using CH₂Cl₂ as eluent.

(*Z*)-(2-Phenylbenzo[d][1,3]oxazin-4-ylidene)acetic acid methyl ester **3a-(*Z*):** orange solid; mp 117–120 °C; IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹ 3061 (w), 2947 (w), 1718 (s), 1647 (s), 1610 (m), 1598 (m), 1479 (m), 1276 (m), 1242 (m), 1166 (s), 1127 (m), 1094 (m), 763 (m), 694 (m); ¹H NMR (CDCl₃) δ_{H} 8.50–8.44 (m, 2 H), 7.68–7.62 (m, 1 H), 7.61–7.45 (m, 5 H), 7.36–7.29 (m, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ_{C} 165.3, 156.8, 154.3, 140.5, 133.2, 132.2, 130.5, 128.5, 128.4, 127.9, 127.3, 123.0, 118.6, 89.7, 51.1; MS *m/z* 279 (M⁺, 100), 248 (24), 234 (31), 221 (18), 206 (33), 192 (17), 165 (33), 103 (27), 89 (17), 77 (20). Anal. Calcd for C₁₇H₁₃NO₃: C, 73.09; H, 4.69; N, 5.02. Found: C, 73.00; H, 4.66; N, 4.93.

(*Z*)-4-Methoxycarbonylmethylene-2-phenyl-4*H*-benzo[d][1,3]oxazine-6-carboxylic acid methyl ester **3b-(*Z*):** orange-yellow solid; mp 202–205 °C; IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹ 2950 (w), 1725 (s), 1653 (m), 1597 (m), 1310 (m), 1265 (m), 1240 (m), 1157 (m), 1091 (m), 768 (m), 690 (m); ¹H NMR (CDCl₃) δ_{H} 8.45–8.41 (m, 2 H), 8.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H aromatic), 8.12 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.57–7.47 (m, 3 H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H, =CHCO₂Me), 3.93 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H) (the *Z* stereochemistry of the methoxycarbonylmethylene moiety was confirmed by a 2D NOESY experiment); ¹³C NMR (CDCl₃) δ_{C} 164.9, 155.9, 155.7, 144.0, 133.8, 132.7, 130.0, 128.7, 128.6, 128.1, 127.3, 124.8, 118.5, 91.0, 52.4, 51.1; MS *m/z* 337 (M⁺, 100), 306 (44), 292 (31), 235 (34), 190 (44), 178

(31), 137 (31), 103 (63), 75 (85), 59 (53). Anal. Calcd for C₁₉H₁₅NO₅: C, 68.04; H, 3.91; N, 4.15. Found: C, 68.01; H, 3.87; N, 4.12.

(*Z*)-(6-Cyano-2-phenylbenzo[d][1,3]oxazin-4-ylidene)-acetic acid methyl ester **3c-(*Z*):** pale yellow solid; mp 220–223 °C; IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹ 2226 (m), 1743 (w), 1695 (s), 1646 (m), 1577 (m), 1517 (m), 1301 (m), 1255 (s), 1174 (m), 1088 (m), 839 (m), 686 (m); ¹H NMR (CDCl₃) δ_{H} 9.16 (d, *J* = 0.9 Hz, 1 H), 8.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.05–8.02 (m, 2 H), 7.59–7.50 (m, 5 H), 5.80 (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ_{C} 164.5, 154.2, 145.3, 143.9, 135.7, 132.8, 129.5, 129.0, 128.8, 128.7, 121.5, 120.7, 117.7, 111.2, 92.2, 51.3; MS *m/z* 304 (M⁺, 100), 273 (35), 259 (40), 232 (57), 217 (28), 190 (88), 177 (26), 116 (28), 103 (34), 77 (69), 59 (91). Anal. Calcd for C₁₈H₁₂N₂O₃: C, 71.03; H, 3.98; N, 9.21. Found: C, 70.98; H, 3.94; N, 9.17.

(*Z*)-(6-Chloro-2-phenylbenzo[d][1,3]oxazin-4-ylidene)-acetic acid methyl ester **3d-(*Z*):** yellow solid; mp 188–191 °C; IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹ 3086 (m), 1698 (s), 1645 (m), 1608 (m), 1578 (m), 1471 (s), 1283 (s), 1253 (s), 1180 (m), 840 (m), 775 (w), 685 (s); ¹H NMR (CDCl₃) δ_{H} 8.44–8.41 (m, 2 H), 7.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.56–7.49 (m, 3 H), 7.43 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ_{C} 165.1, 155.2, 154.3, 150.0, 139.1, 136.2, 133.4, 129.3, 129.0, 127.8, 123.7, 122.7, 119.7, 90.5, 51.1; MS *m/z* 313 (M⁺, 100), 282 (18), 268 (31), 240 (30), 226 (21), 199 (26), 191 (22), 139 (15), 120 (18), 105 (16), 77 (33), 59 (30). Anal. Calcd for C₁₇H₁₂ClNO₃: C, 65.17; H, 3.86; N, 4.47. Found: C, 65.12; H, 3.84; N, 4.41.

(*Z*)-(6-Methyl-2-phenylbenzo[d][1,3]oxazin-4-ylidene)-acetic acid methyl ester **3e-(*Z*):** yellow solid; mp 138–141 °C; IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹ 3066 (w), 2947 (w), 1724 (s), 1650 (m), 1595 (m), 1578 (m), 1496 (w), 1332 (w), 1276 (m), 1194 (s), 1148 (s), 1093 (s), 920 (w), 824 (m), 793 (m), 778 (w), 687 (m); ¹H NMR (CDCl₃) δ_{H} 8.46–8.42 (m, 2 H), 7.56–7.46 (m, 3 H), 7.41–7.34 (m, 3 H), 5.79 (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ_{C} 165.3, 156.9, 154.3, 150.0, 139.1, 136.2, 133.4, 129.3, 129.0, 128.2, 123.7, 121.1, 118.2, 89.3, 51.0, 21.7; MS *m/z* 293 (M⁺, 100), 262 (15), 248 (23), 220 (27), 206 (21), 179 (17), 110 (30), 77 (45), 51 (12). Anal. Calcd for C₁₈H₁₅NO₃: C, 73.69; H, 5.16; N, 4.78. Found: C, 73.63; H, 5.13; N, 4.72.

(*Z*)-[2-(4-Chlorophenyl)benzo[d][1,3]oxazin-4-ylidene]-acetic acid methyl ester **3f-(*Z*):** pale yellow solid; mp 175–178 °C; IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹ 2950 (w), 1717 (m), 1652 (s), 1608 (m), 1478 (w), 1278 (m), 1241 (w), 1150 (s), 1123 (m), 1095 (s), 1015 (w), 843 (w), 806 (w), 767 (m), 723 (w); ¹H NMR (CDCl₃) δ_{H} 8.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.65 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.43–7.58 (m, 4 H), 7.34 (td, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ_{C} 165.2, 156.6, 153.5, 140.3, 138.6, 133.3, 130.4, 129.7, 128.9, 128.2, 127.4, 123.1, 118.5, 89.9, 51.0; MS *m/z* 313 (M⁺, 100), 282 (29), 268 (40), 240 (40),

199 (40), 139 (28), 120 (54), 89 (40), 76(38), 59 (41). Anal. Calcd for $C_{17}H_{12}ClNO_3$: C, 65.17; H, 3.86; N, 4.47. Found: C, 65.12; H, 3.83; N, 4.42.

(Z)-[2-(4-Nitrophenyl)benzo[d][1,3]oxazin-4-ylidene]acetic acid methyl ester 3g-(Z): yellow-orange solid; mp 214–216 °C; IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} 2954 (w), 1716 (m), 1654 (s), 1613 (m), 1594 (w), 1524 (s), 1347 (m), 1279 (m), 1159 (s), 1127 (m), 1097 (m), 759 (m), 699 (m); 1H NMR ($CDCl_3$) δ_H 8.65 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 8.36 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.67 (dd, J = 7.2, 1.3 Hz, 1 H aromatic), 7.60 (td, J = 7.2, 1.4 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1 H), 7.40 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1 H), 5.85 (s, 1 H, $=CHCO_2Me$), 3.83 (s, 3 H); (the *Z* stereochemistry of the methoxycarbonylmethylene moiety was confirmed by a 2D NOESY experiment); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ_C 165.1, 156.2, 152.3, 150.0, 139.8, 136.2, 133.4, 129.3, 129.0, 127.8, 123.7, 123.1, 118.7, 90.5, 51.1; MS m/z 324 (M^+ , 100), 293 (34), 279 (22), 266 (27), 250 (21), 237 (23), 219 (23), 191 (50), 178 (23), 89 (27), 76 (35), 59 (47). Anal. Calcd for $C_{17}H_{12}N_2O_5$: C, 62.95; H, 3.73; N, 8.64. Found: C, 62.91; H, 3.70; N, 8.60.

(E)-[2-(4-Nitrophenyl)benzo[d][1,3]oxazin-4-ylidene]acetic acid methyl ester 3g-(E): yellow-orange solid; mp 197–199 °C; IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} 2952 (w), 1718 (m), 1642 (s), 1611 (m), 1591 (m), 1523 (s), 1348 (s), 1103 (s), 864 (m), 772 (m), 701 (m); 1H NMR ($CDCl_3$) δ_H 9.05 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1 H), 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.60 (td, J = 8.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.43 (td, J = 8.0, 1.4 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ_C 165.3, 156.2, 152.6, 145.3, 140.1, 138.6, 135.9, 133.7, 128.7, 128.4, 126.8, 123.5, 119.4, 98.5, 51.4; MS m/z 324 (M^+ , 62), 293 (26), 279 (18), 266 (24), 237 (27), 219 (28), 191 (91), 190 (67), 178 (36), 150 (32), 89 (49), 76 (85), 59 (100). Anal. Calcd for $C_{17}H_{12}N_2O_5$: C, 62.95; H, 3.73; N, 8.64. Found: C, 62.90; H, 3.69; N, 8.60.

(Z)-[2-(4-Cyanophenyl)benzo[d][1,3]oxazin-4-ylidene]acetic acid methyl ester 3h-(Z): yellow-brown solid; 249–251 °C; $\nu_{\max}$ (KBr)/ cm^{-1} 2229 (w), 1716 (s), 1652 (s), 1606 (s), 1280 (m), 1160 (s), 1125 (s), 1097 (m), 850 (m), 818 (m), 757 (m); 1H NMR ($CDCl_3$) δ_H ($CDCl_3$) 8.57 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.66 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1 H aromatic), 7.58 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1 H), 7.38 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1 H), 5.83 (s, 1 H $=CHCO_2Me$), 3.80 (s, 3 H) (the *Z* stereochemistry of the methoxycarbonylmethylene moiety was confirmed by a 2D NOESY experiment); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ_C 165.1, 156.2, 152.5, 139.8, 134.5, 133.4, 132.3, 128.9, 128.8, 127.7, 123.1, 118.7, 118.2, 115.4, 90.4, 51.1; m/z 304 (M^+ , 92), 273 (36), 259 (47), 246 (33), 231 (58), 217 (48), 190 (100), 130 (34), 116 (48), 102 (60), 89 (64), 76 (80), 59 (98). Anal. Calcd for $C_{18}H_{12}N_2O_3$: C, 71.03; H, 3.98; N, 9.21. Found: C, 70.98; H, 3.94; N, 9.17.

(E)-[2-(4-Cyanophenyl)benzo[d][1,3]oxazin-4-ylidene]acetic acid methyl ester 3h-(E): yellow-brown solid; 223–225 °C; $\nu_{\max}$ (KBr)/ cm^{-1} 2229 (w), 1716 (s), 1651 (s), 1606 (s), 1280 (m), 1243 (m), 1160 (s), 1126 (s), 1097 (m), 851 (m), 818 (m), 757 (m); 1H NMR ($CDCl_3$) δ_H ($CDCl_3$) 9.03 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.51 (td, J = 8.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, H), 7.13 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ_C 165.2, 156.5, 152.4, 142.3, 134.2, 133.7, 132.1, 130.0, 129.3, 128.2, 126.7, 124.1, 119.4, 118.7, 116.3, 98.3, 51.5; m/z 304 (M^+ , 91), 273 (42), 259 (47), 231 (58), 217 (41), 190 (100), 130 (43), 116 (61), 102 (68), 89 (66), 76 (79), 59 (93). Anal. Calcd for $C_{18}H_{12}N_2O_3$: C, 71.03; H, 3.98; N, 9.21. Found: C, 70.97; H, 3.94; N, 9.16.

(Z)-[2-(4-Methoxyphenyl)benzo[d][1,3]oxazin-4-ylidene]acetic acid methyl ester 3i-(Z): pale yellow solid; mp 164–167 °C; IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} 2974 (w), 2943 (w), 2836 (w), 1716 (m), 1648 (s), 1607 (m), 1592 (m), 1515 (m), 1476 (m), 1245 (m), 1174 (m), 1146 (m), 1124 (m), 839 (m), 768 (m); 1H NMR ($CDCl_3$) δ_H 8.41 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.65–7.60 (m, 1 H aromatic), 7.57–7.49 (m, 1 H), 7.46–7.40 (m, 1 H), 7.32–7.25 (m, 1 H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 5.78 (s, 1 H, $=CHCO_2Me$), 3.88 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H) (the *Z* stereochemistry of the

methoxycarbonylmethylene moiety was confirmed by a 2D NOESY experiment); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ_C 165.4, 162.9, 157.0, 154.3, 140.9, 133.2, 130.3, 127.4, 127.0, 123.0, 119.1, 118.3, 114.0, 89.3, 55.3, 51.0; MS m/z 309 (M^+ , 100), 278 (27), 251 (23), 222 (23), 155 (16), 135 (16), 118 (16). Anal. Calcd for $C_{18}H_{15}NO_4$: C, 69.88; H, 4.89; N, 4.53. Found: C, 69.82; H, 4.85; N, 4.49.

(Z)-[2-*p*-Tolylbenzo[d][1,3]oxazin-4-ylidene]acetic acid methyl ester 3j-(Z): orange solid; mp 118–121 °C; IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} 2952 (w), 2916 (w), 1726 (s), 1652 (s), 1609 (m), 1599 (m), 1281 (m), 1167 (s), 1127 (m), 1097 (m), 832 (m), 803 (m), 757 (m); 1H NMR ($CDCl_3$) δ_H 8.32 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.61–7.56 (m, 1 H), 7.53–7.46 (m, 1 H), 7.44–7.40 (m, 1 H), 7.32–7.23 (m, 3 H), 5.75 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ_C 165.3, 156.8, 154.5, 142.8, 140.7, 133.1, 129.3, 128.4, 127.7, 127.2, 123.0, 119.2, 118.4, 89.5, 51.0, 21.6; MS m/z 293 (M^+ , 100), 262 (26), 248 (29), 235 (23), 220 (28), 204 (20), 179 (18), 119 (20), 110 (32), 89 (21). Anal. Calcd for $C_{18}H_{15}NO_3$: C, 73.69; H, 5.16; N, 4.78. Found: C, 73.64; H, 5.13; N, 4.73.

(Z)-[2-(4-Methoxycarbonylmethylene-4*H*-benzo[d][1,3]-oxazin-2-yl)benzoic acid methyl ester 3k-(Z): lemon-yellow solid; mp 189–191 °C; IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} 1716 (s), 1700 (m), 1645 (m), 1606 (m), 1274 (m), 1248 (m), 1169 (m), 1093 (s), 771 (m), 708 (m); 1H NMR ($CDCl_3$) δ_H 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.54 (td, J = 8.5, 1.0 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1 H aromatic), 7.28 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 5.74 (s, 1 H, $=CHCO_2Me$), 3.92 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H) (the *Z* stereochemistry of the methoxycarbonylmethylene moiety was confirmed by a 2D NOESY experiment); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ_C 166.5, 166.3, 156.3, 153.2, 140.1, 134.9, 133.2, 129.6, 129.3, 128.4, 127.5, 126.6, 123.0, 118.6, 90.0, 52.2, 51.0; MS m/z 337 (M^+ , 56), 306 (21), 292 (18), 279 (12), 264 (20), 219 (15), 191 (38), 163 (31), 137 (100), 109 (82), 102 (36), 96 (59), 89 (82), 76 (83), 59 (85). Anal. Calcd for $C_{19}H_{15}NO_5$: C, 68.04; H, 3.91; N, 4.15. Found: C, 68.00; H, 3.86; N, 4.11.

(E)-[2-(4-Methoxycarbonylmethylene-4*H*-benzo[d][1,3]-oxazin-2-yl)benzoic acid methyl ester 3k-(E): lemon-yellow solid; mp 176–179 °C; IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} 1717 (s), 1701 (m), 1648 (m), 1612 (m), 1277 (m), 1249 (m), 1170 (m), 1114 (m), 1094 (s), 771 (m), 708 (m); 1H NMR ($CDCl_3$) δ_H 9.02 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.35 (td, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ_C 166.5, 166.2, 158.3, 153.5, 141.1, 134.2, 133.5, 132.9, 129.5, 128.2, 127.6, 126.6, 123.0, 118.3, 97.9, 52.2, 51.4; MS m/z 337 (M^+ , 91), 306 (39), 292 (37), 264 (30), 219 (27), 191 (48), 163 (37), 137 (100), 109 (70), 96 (53), 89 (73), 76 (76), 59 (64). Anal. Calcd for $C_{19}H_{15}NO_5$: C, 68.04; H, 3.91; N, 4.15. Found: C, 68.01; H, 3.86; N, 4.12.

(Z)-[2-Vinylbenzo[d][1,3]oxazin-4-ylidene]acetic acid methyl ester 3l-(Z): orange solid; mp 61–63 °C; IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} 1711 (s), 1649 (m), 1615 (m), 1603 (m), 1279 (m), 1258 (m), 1148 (s), 1126 (m), 1086 (m), 807 (m), 774 (m), 764 (m); 1H NMR ($CDCl_3$) δ_H 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1 H aromatic), 7.49–7.41 (m, 1 H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.27–7.20 (m, 1 H), 6.75 (d, J = 17.3 Hz, 1 H), 6.32 (dd, J = 17.3, 10.7 Hz, 1 H), 5.89 (d, J = 10.7 Hz, 1 H), 5.67 (s, 1 H, $=CHCO_2Me$), 3.72 (s, 3 H) (the *Z* stereochemistry of the methoxycarbonylmethylene moiety was confirmed by a 2D NOESY experiment); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ_C 165.1, 156.1, 153.7, 140.2, 133.1, 128.9, 128.2, 127.2, 123.0, 118.6, 112.7, 89.8, 50.9; MS m/z 229 (M^+ , 100), 198 (39), 184 (40), 171 (23), 156 (30), 142 (45), 115 (44), 89 (29), 76 (25). Anal. Calcd for $C_{13}H_{11}NO_3$: C, 68.10; H, 4.84; N, 6.11. Found: C, 68.03; H, 4.82; N, 6.07.

(E,Z)-[2-Propenylbenzo[d][1,3]oxazin-4-ylidene]acetic acid methyl ester 3m-(Z) = **3o-(Z)**: orange solid; mp 98–100 °C; IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} 2949 (w), 1714 (s), 1684 (s), 1626 (s), 1603 (s), 1471 (m), 1433 (s), 1273 (s), 1142 (m), 1083 (s), 1037 (w), 974 (m), 806 (m), 763 (m); 1H NMR ($CDCl_3$) δ_H 7.59 (d, J = 7.9, 1 H aromatic), 7.49 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 1 H), 7.41–

7.24 (m, 3 H, 2 H), 6.12 (dq, $J = 15.5, 1.6$ Hz, 1 H), 5.72 (s, 1 H, $=\text{CHCO}_2\text{Me}$), 3.81 (s, 3 H), 2.38 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 3 H) (the *Z* stereochemistry of the methoxycarbonylmethylene moiety was confirmed by a 2D NOESY experiment); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 165.9, 156.3, 154.1, 142.1, 140.2, 133.1, 127.3, 126.9, 123.0, 122.5, 118.4, 89.3, 50.9, 18.7; MS m/z 243 (M^+ , 100), 228 (7), 212 (24), 198 (22), 184 (93), 156 (20), 154 (21), 129 (22), 115 (12), 89 (17), 76 (11), 69 (20), 59 (7). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C, 69.11; H, 5.39; N, 5.76. Found: C, 69.06; H, 5.36; N, 5.72.

(E,E)-(2-Propenylbenzo[d][1,3]oxazin-4-ylidene)acetic acid methyl ester 3m-(E) $\equiv$ 3o-(E): orange solid; mp 84–86 °C; IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} 2949 (w), 1713 (s), 1683 (s), 1626 (s), 1601 (s), 1471 (m), 1431 (s), 1272 (s), 1143 (m), 1083 (s), 974 (m), 806 (m), 763 (m); ^1H NMR (CDCl_3) δ_{H} 8.86 (dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 1 H), 7.78 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1 H), 7.33–7.24 (m, 2 H, 1 H), 7.10 (td, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1 H), 5.99 (dq, $J = 15.4, 1.4$ Hz, 1 H), 5.71 (s, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 1.94 (dd, $J = 6.8, 1.4$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 167.5, 156.6, 141.5, 135.8, 131.1, 126.6, 126.9, 122.5, 122.3, 121.0, 120.6, 97.1, 52.5, 17.8; MS m/z 243 (M^+ , 89), 228 (12), 212 (28), 198 (23), 184 (100), 156 (25), 154 (22), 129 (25), 89 (19), 69 (24), 59 (11). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C, 69.11; H, 5.39; N, 5.76. Found: C, 69.05; H, 5.35; N, 5.72.

(E,Z)-(2-Styrylbenzo[d][1,3]oxazin-4-ylidene)acetic acid methyl ester 3n-(Z): orange solid; mp 113–115 °C; IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} 2949 (w), 1699 (s), 1645 (s), 1622 (m), 1581 (s), 1465 (m), 1433 (m), 1278 (s), 1260 (m), 1202 (w), 1063 (s), 971 (s), 761 (s), 694 (m); ^1H NMR (CDCl_3) δ_{H} 8.03 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 7.58–7.50 (m, 3 H aromatic), 7.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.39–7.29 (m, 4 H), 7.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.68 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 5.69 (s, 1 H, $=\text{CHCO}_2\text{Me}$), 3.76 (s, 3 H) (the *Z* stereochemistry of the methoxycarbonylmethylene moiety was confirmed by a 2D NOESY experiment); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 164.8, 156.0, 154.3, 141.8, 140.5, 135.0, 132.8, 129.7, 128.6, 127.9, 127.6, 126.9, 122.8, 118.9, 118.3, 89.5, 50.8; MS m/z 305 (M^+ , 100), 276 (12), 246 (90), 232 (14), 217 (71), 204 (22), 152 (11), 136 (21), 115 (27), 102 (36), 89 (15), 77 (18), 51 (9). Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C, 74.73; H, 4.95; N, 4.59. Found: C, 74.68; H, 4.91; N, 4.55.

(E,E)-(2-Styrylbenzo[d][1,3]oxazin-4-ylidene)acetic acid methyl ester 3n-(E): orange solid; mp 95–97 °C; IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} 2949 (w), 1698 (s), 1644 (s), 1622 (m), 1580 (s), 1465 (m), 1433 (m), 1278 (s), 1259 (m), 1202 (w), 1063 (s), 971 (s), 761 (s), 694 (m); ^1H NMR (CDCl_3) δ_{H} 9.01 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1 H), 7.81 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.60 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.58–7.55 (m, 2 H), 7.39–7.36 (m, 3 H), 7.15 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 6.59 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 3.72 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 166.4, 158.1, 154.9, 141.6, 139.9, 134.7, 133.3, 129.4, 128.6, 127.8, 127.6, 126.1, 122.9, 118.8, 118.2, 97.3, 51.2; MS m/z 305 (M^+ , 100), 276 (15), 246 (90), 232 (16), 217 (71), 204 (22), 152 (15), 136 (27), 115 (33), 102 (42), 89 (20), 77 (24), 51 (9). Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C, 74.73; H, 4.95; N, 4.59. Found: C, 74.67; H, 4.91; N, 4.54.

(2-tert-Butoxycarbonylamino-phenyl)propynoic acid methyl ester: white solid; 84–86 °C; ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3407 (s), 2970 (m), 2210 (w) 1734 (s), 1717 (s), 1707 (s), 1577 (m), 1521 (s), 1452 (s), 1301 (m), 1152 (m); ^1H NMR (CDCl_3) δ_{H} (CDCl_3) 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.49 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1 H), 7.42 (td, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1 H), 7.16 (bs, 1 H) 7.00 (td, $J = 8.5, 0.8$ Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 154.0, 152.1, 141.5, 133.4, 132.2, 122.2, 118.1, 107.2, 86.8, 82.1, 81.3, 52.8, 28.2; MS m/z 275 (M^+ , 12), 219 (11), 175 (95), 170 (31), 143 (65), 115 (28), 89 (12), 59 (7), 57 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 65.43; H, 6.23; N, 5.09. Found: C, 65.38; H, 6.20; N, 5.05.

(Z)-(2-Propylaminobenzo[d][1,3]oxazin-4-ylidene)acetic acid methyl ester 4r-(Z): yellow orange solid; mp 71–73 °C; IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} 3273 (m), 3094 (w), 2956 (w), 1707 (s), 1665 (s), 1607 (s), 1591 (s), 1168 (s), 1063 (m), 810 (m), 757 (m); ^1H NMR (CDCl_3) δ_{H} 7.47 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1 H

aromatic), 7.36 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 6.99 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 5.68 (s, 1 H $=\text{CHCO}_2\text{Me}$), 5.64 (bs, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.70–1.55 (m, 2 H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H); (the *Z* stereochemistry of the methoxycarbonylmethylene moiety was confirmed by a 2D NOESY experiment); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 165.4, 158.0, 151.6, 144.1, 133.3, 124.1, 123.2, 123.1, 115.2, 88.3, 50.8, 43.1, 22.7, 11.3; MS m/z 260 (M^+ , 72), 218 (16), 201 (19), 186 (100), 160 (18), 144 (27), 90 (14), 59 (6). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 64.59; H, 6.20; N, 10.77. Found: C, 64.52; H, 6.17; N, 10.74.

(Z)-(2-Oxo-3-propyl-2,3-dihydro-1H-quinazolin-4-ylidene)acetic acid methyl ester 5r-(Z): yellow ochre solid; mp 162–165 °C; IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} 3325 (m), 3058 (w), 2945 (w), 1704 (s), 1690 (s), 1602 (s), 1576 (s), 1153 (s), 1075 (m), 799 (m), 755 (m); ^1H NMR (CDCl_3) δ_{H} 9.05 (bs, 1 H), 7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H aromatic), 7.35–7.31 (m, 1 H), 7.07 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1 H), 6.90 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1 H), 5.74 (s, 1 H $=\text{CHCO}_2\text{Me}$), 4.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 1.64–1.54 (m, 2 H), 0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H); (the *Z* stereochemistry of the methoxycarbonylmethylene moiety was confirmed by a 2D NOESY experiment); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 165.5, 152.0, 147.1, 135.6, 131.1, 128.5, 126.3, 123.4, 114.7, 96.0, 50.5, 47.1, 20.5, 11.0; MS m/z 260 (M^+ , 28), 229 (15), 218 (74), 201 (26), 187 (100), 160 (40), 145 (15), 131 (15), 116 (20). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 64.59; H, 6.20; N, 10.77. Found: C, 64.51; H, 6.15; N, 10.73.

(E)-(2-Oxo-3-propyl-2,3-dihydro-1H-quinazolin-4-ylidene)acetic acid methyl ester 5r-(E): yellow ochre solid; mp 126–128 °C; IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} 3321 (m), 3051 (w), 2955 (w), 1702 (s), 1690 (s), 1602 (s), 1576 (s), 1153 (s), 1075 (m), 799 (m), 755 (m); ^1H NMR (CDCl_3) δ_{H} 8.92 (bs, 1 H), 8.08 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1 H), 7.38 (td, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1 H), 7.06 (td, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1 H), 6.87 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1 H), 5.40 (s, 1 H), 3.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 1.83–1.72 (m, 2 H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 167.6, 150.9, 148.4, 136.3, 132.1, 130.1, 127.6, 121.7, 114.1, 94.6, 51.2, 45.8, 19.1, 11.2; MS m/z 260 (M^+ , 25), 229 (17), 218 (77), 201 (22), 187 (100), 160 (43), 145 (12), 131 (11), 116 (22). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 64.59; H, 6.20; N, 10.77. Found: C, 64.55; H, 6.16; N, 10.74.

4-Oxo-2-propylamino-4H-quinoline-3,3-dicarboxylic acid dimethyl ester (6r): white solid; 177–179 °C; ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3251 (m), 3094 (w), 2956 (w), 1731 (s), 1686 (s), 1661 (s), 1601 (m), 1475 (s), 1327 (s), 1162 (m), 1232 (s), 1071 (m), 811 (m), 756 (m); δ_{H} (CDCl_3) 7.90 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1 H), 7.54 (td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1 H), 7.07 (td, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1 H), 5.41 (bs, 1 H), 3.77 (s, 6 H, 2), 3.24 (t, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 1.70–1.58 (m, 2 H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 196.4, 164.8, 153.8, 151.2, 142.9, 137.1, 127.0, 126.5, 123.6, 67.6, 53.9, 43.4, 22.0, 11.2; MS m/z 318 (M^+ , 27), 276 (11), 259 (12), 244 (96), 227 (100), 213 (11), 199 (28), 186 (37), 171 (15), 145 (14), 119 (13), 59 (8). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 60.35; H, 5.70; N, 8.80. Found: C, 60.30; H, 5.66; N, 8.76.

2-Methoxycarbonylamino-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid methyl ester (7s): white solid; 191–193 °C; ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3502 (m), 3217 (m), 2951 (w), 1723 (s), 1662 (s), 1620 (s), 1581 (s), 1557 (s), 1448 (s), 1399 (s), 1325 (m), 1292 (s), 1232 (s), 1036 (s), 774 (s); δ_{H} (CDCl_3) 12.34 (sb, 1 H), 11.86 (bs, 1 H), 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.58 (td, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1 H), 7.34 (td, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 190.3, 174.8, 170.3, 155.1, 151.8, 135.3, 132.6, 126.9, 125.4, 124.8, 116.9, 53.6, 52.1; MS (EI) m/z 276 (M^+ , absent), 244 (100), 229 (10), 215 (20), 167 (56), 166 (47), 165 (81), 152 (18); (ES) m/z 277 ($\text{M} + 1$), 263, 245. Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 56.51; H, 4.38; N, 10.14. Found: C, 56.46; H, 4.36; N, 10.10.

(Z)-(2-Benzylaminobenzo[d][1,3]oxazin-4-ylidene)acetic acid methyl ester 4t-(Z): pale yellow solid; mp 139–141 °C; IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} 2934 (w), 1719 (s), 1685 (s), 1604 (m), 1472 (m), 1244 (m), 1150 (s), 1087 (m), 803 (m), 751 (m), 737 (m); ^1H NMR (CDCl_3) δ_{H} 7.48 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1 H

aromatic), 7.38 (td, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.35–7.27 (m, 5 H), 7.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.03 (td, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1 H), 5.73 (bs, 1 H), 5.67 (s, 1 H, $=\text{CHCO}_2\text{Me}$), 4.62 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H); (the *Z* stereochemistry of the methoxycarbonylmethylene moiety was confirmed by a 2D NOESY experiment); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 165.4, 157.8, 151.2, 143.8, 136.9, 133.3, 128.6, 127.8, 127.6, 124.4, 123.6, 115.5, 88.7, 50.8, 45.4; MS m/z 308 (M^+ , 38), 249 (63), 145 (81), 132 (13), 106 (15), 91 (100), 65 (12). Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 70.12; H, 5.23; N, 9.09. Found: C, 70.07; H, 5.19; N, 9.05.

(*E*)-(2-Oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-quinazolin-4-ylidene)acetic acid methyl ester **5u** (*E*): orange solid; mp 223–225 °C; IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} 2943 (w), 1698 (s), 1601 (s), 1490 (m), 1445 (m), 1343 (w), 1180 (m), 1140 (s), 1118 (m), 748 (w), 706 (m); ^1H NMR (CDCl_3) δ_{H} 9.19 (bs, 1 H), 8.22 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1 H), 7.58–7.48 (m, 3 H), 7.35 (td, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1 H), 7.30–7.26 (m, 2 H), 7.10 (td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.83 (s, 1 H), 3.62 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 167.2, 150.5, 137.7, 136.5, 132.4, 130.2, 130.0, 128.9, 128.8, 123.3, 122.0, 114.6, 98.3, 51.2; MS m/z 294 (M^+ , 11),

263 (9), 235 (58), 234 (100), 217 (18), 190 (10), 77 (15). Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 69.38; H, 4.79; N, 9.52. Found: C, 69.35; H, 4.77; N, 9.48.

Acknowledgment. Financial support from the Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica is acknowledged (Progetto d'Interesse Nazionale PIN MM03027791). The facilities of Centro Interfacoltà di Misure (Università di Parma) were used for recording NMR spectra.

Supporting Information Available: Structures of **3i**, **5u**, **6s**, and **7r** are shown in Figures S1–S4, respectively. X-ray structural information for **3i**, **5u**, **6s**, and **7r** is collected in Table S1. Spectroscopic characterization of **1a**, **2a–u** substrates is reported. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO0357770

A NEW APPROACH TO THE SYNTHESIS OF 2-SUBSTITUTED INDOLES: REACTION OF DIMETALLATED *ORTHO*-TRIMETHYLSILYLMETHYLANILIDES WITH ESTERS

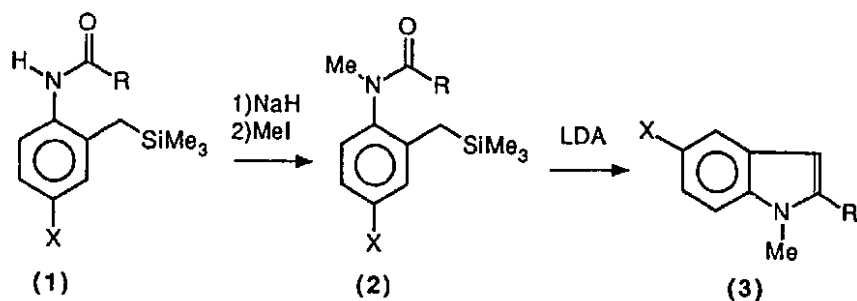
Giuseppe Bartoli*, Gianni Palmieri, Marino Petrini
Dipartimento di Scienze Chimiche, via S. Agostino 1, I-62032 Camerino (Mc), Italy
Marcella Bosco, Renato Dalpozzo
Dipartimento di Chimica Organica, viale Risorgimento 4, I-40136 Bologna, Italy
(Received in UK 20 November 1989)

The reaction of 2-trimethylsilylmethylanilides and esters in basic medium provides a new general method for the synthesis of indoles. The advantages of this method are the mild reaction conditions (-10-0 °C), the ready availability of the starting materials and the use of a non-nucleophilic base (lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperide) to promote cyclisation.

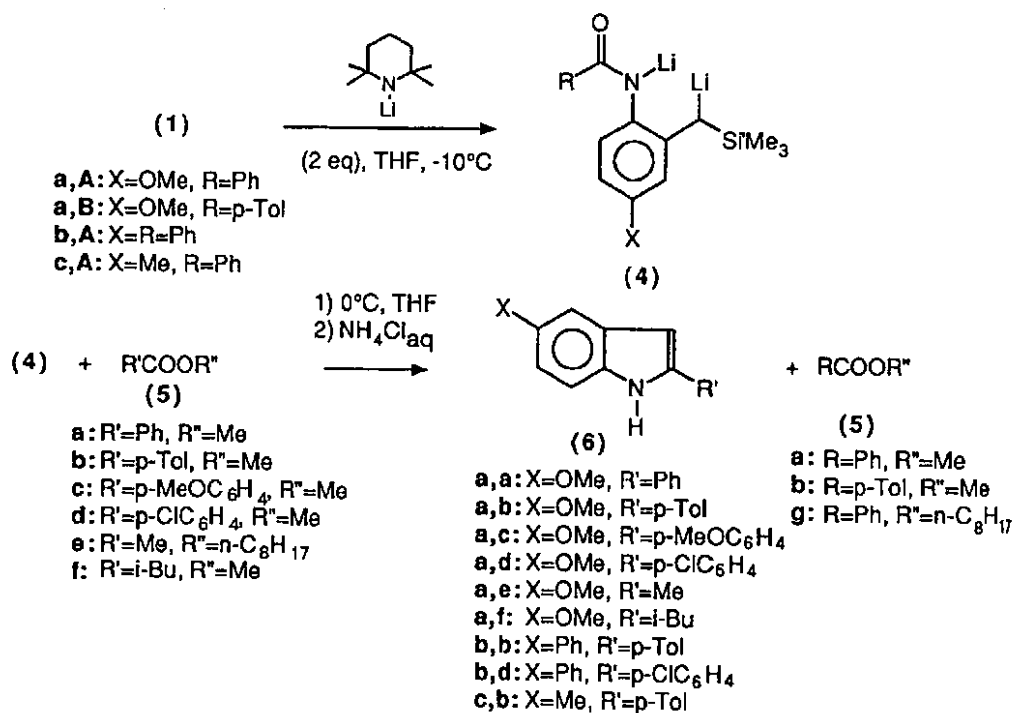
The construction of the indole ring system, one of the most prevalent subunits in natural product chemistry, has captured the interest of organic chemists for over a century¹. The cyclisation of *ortho*-alkylanilides in strong basic medium (Madelung reaction)² represents one of the most common approaches to this problem. However, the drastic experimental conditions (200-400 °C), made the original method incompatible with a large variety of organic functions. Recently, interesting modifications allowed the reaction to be carried out in milder conditions, but all these suffer from some drawbacks. For example, the Houlihan method³, in which the benzylic carbanion is formed by butyllithium, cannot be applied to the synthesis of indoles with electrophilic substituents. Furthermore, when the amides carry hydrogen atoms on the α -position of the carbonylic function, the metallation of this position deactivates the cyclisation. The Bergman synthesis is restricted to the preparation of nitro substituted indoles⁴. The cyclisation of *ortho*-acylaminobenzyltriphenylphosphonium salts appears more widely applicable⁵, notwithstanding the laborious three-stage procedure required for the preparation of the starting material.

In a recent communication⁶, we reported that *ortho*-trimethylsilylmethylanilides (1) can be almost quantitatively converted into indoles *via* an intramolecular Peterson olefination by treatment with equimolecular amounts of lithium diisopropylamide (LDA) in tetrahydrofuran (THF) (Scheme 1). The advantageous aspects of this method are the ready availability of the starting anilines, from reductive chemoselective alkylation of nitroarenes⁷, and the very mild reaction conditions which allow the survival of a lot of organic functions. Unfortunately, this method can be applied only to the synthesis of *N*-methyl substituted indoles (3) and the removal of the methyl protective group can often be a difficult process.

SCHEME 1



SCHEME 2



We report now a new approach to the synthesis of *N*-unsubstituted indoles starting from (1).

When a THF solution of 4-methoxy-2-trimethylsilylmethylbenzanilide (1a,A) is treated with 2.5 equivalents of lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide at -10°C , the dilithiated compound (4a,A) is very likely formed. The lithiation goes to completion in a few minutes. In fact, upon quenching with AcOD/D₂O after 30 minutes, compound (1a,A) is recovered in 96% yield containing more than 97% deuterium incorporation at the benzylic function. The addition of methyl *p*-toluate (5b) to (4a,A), followed by quenching with a saturated solution of ammonium chloride, gives 5-methoxy-2-(*p*-tolyl)indole (6a,b) and

methyl benzoate (5a) (Scheme 2). In analogous manner, the reaction of (1a,B) and (5a) leads to 5-methoxy-2-phenylindole (6a,a) and methyl *p*-toluate (5b). These findings indicate that the indole incorporates in the 2-position the framework present in the parent ester, while the final ester carries the acyl group of the starting amide.

The reaction very likely proceeds via a preliminary addition of the benzylic carbanion to the ester and form ketone (7), which undergoes an intramolecular cyclisation to (8), followed by Peterson olefination to give *N*-benzoylindole (9). The lithium methoxide formed in the first stage is very likely able to give a nucleophilic displacement of the benzoyl group leading to the metallated indole (10) (Scheme 3)⁸. The attack of the lithium salt (4) on the starting ester (5) very likely occurs much faster than subsequent steps, therefore the final ester is slowly formed in the reaction medium and it cannot compete with the starting one (5). However, a 2:1 excess of starting ester generally allows this competition to be avoided.

The reaction shows a general character: 2-unsubstituted, 2-alkyl and 2-arylindoles can be obtained in good to moderate yields.

Carrying out the reaction of (4a) with ethyl formate (5h) or ethyl carbonate (5i), the indoles (11a,h and 11a,i, respectively) substituted in the 3-position with the benzoyl group were recovered as major products (Scheme 4). Indole lithium salts (10) are reported to afford products from attack at carbon in the 3-position⁹ in the reaction with esters in aprotic medium. The presence in the 2-position of electron-donating substituents (such as alkoxy groups) or the absence in this position of bulky frameworks (as in the 2-unsubstituted indole 11a,h) very likely favours the attack at the 3-position. Owing to the greater electrophilic reactivity of ethyl benzoate than of ethyl carbonate, the latter does not compete with the former in the reaction with (10a,i) even if a large excess (2:1) of (5i) is employed. In contrast, in the reaction with ethyl formate under the same conditions, some 5-methoxyindole-3-carbaldehyde is recovered. However, the use of only a moderate excess (1.5:1) of (5h) allows the 3-formyl derivative formation to be drastically reduced.

The use of a non-nucleophilic base such as the lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide is essential to ensure good yields. In fact, poor yields or no reaction are obtained with the more usually employed LDA. In addition a large amount of trans-amination product is observed.

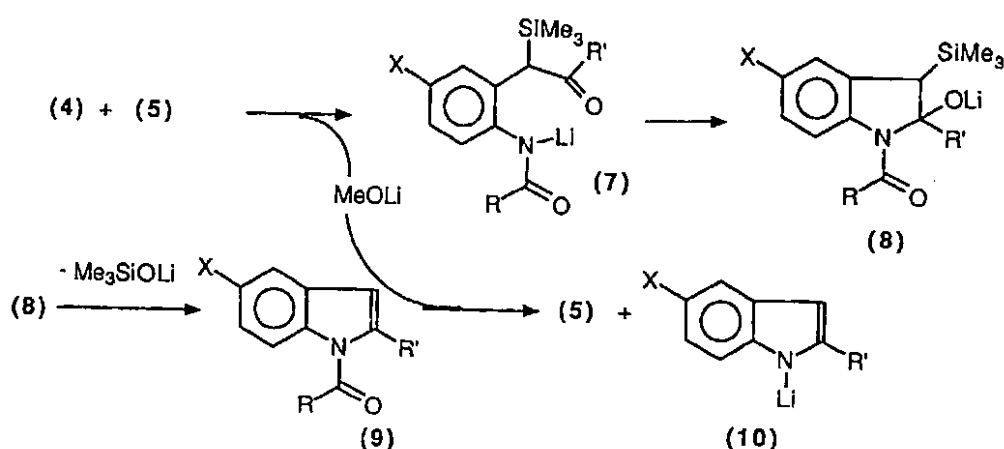
In conclusion, a new general method for construction of the indole nucleus is now available. The advantages of this method are the mild reaction conditions, the ready availability of the starting materials⁷ and the use of a non-nucleophilic, less strong base than butyllithium³.

Experimental

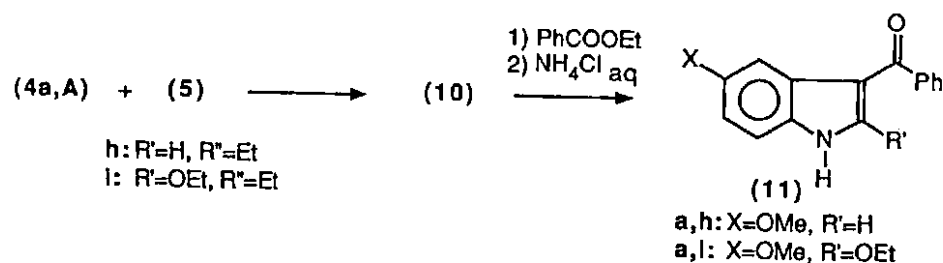
¹H-NMR spectra were recorded with a Varian VXR 300 instrument. Chemical shifts are given in p.p.m. from Me₄Si in CDCl₃ solutions. Mass spectra were recorded by a VG 7070 spectrometer. IR spectra were recorded with a Perkin-Elmer 257 spectrophotometer. VPC Analyses were performed on a Carlo Erba Fractovap 4160 HRGC instrument using OV1 capillary column. Melting points are uncorrected and were determined with a Büchi apparatus. THF was dried by refluxing over sodium wire until the blue colour of

benzophenone ketyl persisted and then distilling it into a dry receiver under nitrogen atmosphere. The *ortho*-trimethylsilylmethylanilines were synthesized as previously described⁷. Amides (1) were prepared by reaction of the crude amines (5 mmol) with acyl chloride (5.2 mmol) in the presence of triethylamine (5.5 mmol) in ethereal solution, followed by purification on a silica gel column¹⁰.

SCHEME 3



SCHEME 4



Synthesis of indoles by reaction of *ortho*-trimethylsilylmethylanilides (1) and esters (5) in the presence of lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide.

A THF solution (2 mL) of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (3 mmol) was charged in a dropping funnel under nitrogen atmosphere and treated with BuLi (3 mmol) at -10 °C. After 5 minutes, the yellow solution of the piperidide was added dropwise to a THF solution (3 mL) of the amide (1) (1.2 mmol) at -10 °C under magnetic stirring and nitrogen atmosphere. Then a THF solution (2 mL) of ester (5, 2.4 mmol) was combined within 10 minutes to the mixture warmed at 0 °C. After 20 minutes, the reaction was quenched with saturated ammonium chloride, extracted with dichloromethane, dried over anhydrous sodium sulphate and evaporated under reduced pressure. The residue was submitted to a chromatographic separation on a silica gel column by elution with a 9/1 mixture of hexane:ethyl acetate. In the reaction between (1a,A) and (5h) 8% of 5-methoxyindole-3-carbaldehyde was recovered and identified by comparison with a commercial specimen

(Aldrich). Using a 1.5:1 excess of (5h) the carbaldehyde was detected only in traces. Yields and physical data follows:

6a,a: 71% from 1aA. 69% from 1aB. 168-9 °C (lit¹¹ 168). IR (CCl₄) ν_{NH} 3420 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.86 (s, 3H); 6.77 (bs, 1H, H-3); 6.87 (dd, 1H, H-6); 7.10 (d, 1H, J_{4,6}=2.46 Hz, H-4); 7.28 (d, 1H, J_{6,7}=8.78 Hz, H-7); 7.31-7.67 (m, 5H); 8.25 (bs, 1H).

6a,b: 74%. mp. 188-9 °C. IR (CCl₄) ν_{NH} 3420 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.41 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 6.72 (bs, 1H, H-3); 6.86 (dd, 1H, H-6); 7.10 (d, 1H, J_{4,6}=2.44 Hz, H-4); 7.22-7.26 (m, 2H); 7.27 (d, 1H, J_{6,7}=8.73 Hz, H-7); 7.52-7.56 (m, 2H); 8.25 (bs, 1H). Anal calcd for C₁₆H₁₅NO: C, 80.98; H, 6.37; N, 5.90%. Found C, 81.00; H, 6.35; N, 5.90%.

6a,c: 68%. mp. 219-20 °C (lit¹¹ 214). IR (CCl₄) ν_{NH} 3440 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.86 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 6.65 (bs, 1H, H-3); 6.83 (dd, 1H, H-6); 6.97 (d, 2H, J=8.85 Hz); 7.07 (d, 1H, J_{4,6}=2.44 Hz, H-4); 7.26 (d, 1H, J_{6,7}=8.65 Hz, H-7); 7.57 (d, 2H); 8.19 (bs, 1H).

6a,d: 61%. mp. 192-3 °C. IR (CCl₄) ν_{NH} 3380 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.87 (s, 3H); 6.73 (bs, 1H, H-3); 6.87 (dd, 1H, H-6); 7.08 (d, 1H, J_{4,6}=2.42 Hz, H-4); 7.28 (d, 1H, J_{6,7}=8.87 Hz, H-7); 7.39 (d, 2H, J=8.46 Hz); 7.56 (d, 2H); 8.25 (bs, 1H). Anal calcd for C₁₅H₁₂NOCl: C, 69.91; H, 4.69; N, 5.43%. Found C, 69.90; H, 4.70; N, 5.45%.

6a,e: 58%. mp. 89-90 °C (lit¹² 89-90). IR (CCl₄) ν_{NH} 3400 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.40 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 6.15 (bs, 1H, H-3); 6.79 (dd, 1H, H-6); 7.03 (d, 1H, J_{4,6}=2.60 Hz, H-4); 7.15 (d, 1H, J_{6,7}=8.69 Hz, H-7); 7.75 (bs, 1H).

6a,f: 54%. oil. IR (CCl₄) ν_{NH} 3400 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.99 (d, 6H, J=6.60 Hz); 1.98 (m, 1H); 2.60 (d, 2H, J=7.17); 3.86 (s, 3H); 6.19 (bs, 1H, H-3); 6.79 (dd, 1H, H-6); 7.05 (d, 1H, J_{4,6}=2.49 Hz, H-4); 7.19 (d, 1H, J_{6,7}=8.79 Hz, H-7); 7.77 (bs, 1H). Anal calcd for C₁₃H₁₇NO: C, 76.81; H, 8.43; N, 6.89%. Found C, 76.85; H, 8.45; N, 6.85%.

6b,b: 59%. mp. 210-12 °C. IR (CCl₄) ν_{NH} 3420 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.40 (s, 3H); 6.83 (bs, 1H, H-3); 7.20-7.85 (m, 12H); 8.38 (bs, 1H). Anal calcd for C₂₁H₁₇N: C, 89.01; H, 6.05; N, 4.94%. Found C, 89.00; H, 6.05; N, 4.95%.

6b,d: 58%. mp. 235-6 °C. IR (CCl₄) ν_{NH} 3420 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.84 (bs, 1H, H-3); 7.30-8.25 (m, 12H); 8.45 (bs, 1H). Anal calcd for C₂₀H₁₄NCl: C, 79.07; H, 4.65; N, 4.61%. Found C, 79.05; H, 4.65; N, 4.65%.

6c,b: 52%. mp. 230-32 °C (lit¹³ 230). IR (CCl₄) ν_{NH} 3420 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.40 (s, 3H); 2.46 (s, 3H); 6.71 (bs, 1H, H-3); 7.01 (dd, 1H, H-6); 7.22-7.27 (m, 2H); 7.28 (d, 1H, J_{6,7}=8.49 Hz, H-7); 7.53-7.57 (m, 2H); 7.67 (d, 1H, J_{4,6}=1.78 Hz, H-4); 8.20 (bs, 1H).

11a,h: 56%. mp. 169-70 °C. IR (CCl₄) ν_{NH} 3300, ν_{CO} 1620 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.87 (s, 3H); 7.04-7.10 (m, 3H); 7.40 (d, 1H, J_{6,7}=8.78 Hz, H-7); 7.50-8.20 (m, 5H); 9.40 (bs, 1H). Anal calcd for C₁₆H₁₃NO₂: C, 76.48; H, 5.21; N, 5.57%. Found C, 76.45; H, 5.20; N, 5.60%.

11a,i: 55% oil. IR (CCl₄) ν_{NH} 3300, ν_{CO} 1670 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.30 (t, 3H, J=7.23 Hz); 3.91 (s, 3H); 4.30 (q, 2H); 6.92 (dd, 1H, H-6); 7.28 (d, 1H, J_{6,7}=8.82 Hz, H-7); 7.42-7.47 (m, 3H); 7.61-7.67 (m, 2H); 7.75 (d, 1H, J_{4,6}=2.55 Hz, H-4); 8.45 (bs, 1H). Anal calcd for C₁₈H₁₇NO₃: C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74%. Found C, 73.15; H, 5.85; N, 4.75%.

Deuterium labelling experiments

Thirty minutes after mixing lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide and (1a,A) under the conditions described above, a 5% solution of AcOD in deuterium oxide was added dropwise. The mixture was extracted with dichloromethane, washed in 5% aqueous NaHCO₃, dried over anhydrous sodium sulphate and evaporated under reduced pressure.

The amide (1a,A) was recovered in 96% yield with a deuterium incorporation greater than 97%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.05 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 22.61 (t, $J_{\text{C-D}}=11.75$ Hz); 314.1563 (M^+ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{DNO}_2\text{Si}$ requires 314.1561).

References and notes

1. Brown, R.K. in "Indoles, Part one", ed. Houlihan, W.J.; vol 25, Wiley Interscience, New York, 1972, ch. 2. Herbert, R.B. in "Indoles, Part four", ed. Saxton, J.E.; vol 25, Wiley Interscience, New York, 1983, ch. 1. Scott, A.I. *Bioorganic Chem.*, 1974, 3, 398. Sundberg, R.J. in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", eds. Bird, C.W. and Cheeseman, G.W.; Pergamon Press, 1984, 4, 313.
2. Madelung, W. *Chem. Ber.*, 1912, 25, 1128.
3. Houlihan, W.J.; Parrino, V.A.; Uike, Y. *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 4511.
4. Bergman, J.; Sand, P.; Tilstam, U. *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 3665.
5. Le Corre, M.; Hercouet, A.; Le Stanne, Y.; Le Baron, H. *Tetrahedron*, 1985, 41, 5313.
6. Bartoli, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Todesco, P.E. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1988, 807.
7. Bartoli, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Petrini, M. *Tetrahedron*, 1987, 43, 4221.
8. The alternative hypothesis of an amidation reaction in the first stage to form a dibenzoylamine must be ruled out since a mixture of the two possible indoles would be ultimately isolated.
9. De Graw, J.I.; Kennedy, J.G.; Skinner, W.A. *J. Heterocycl. Chem.*, 1966, 3, 67. Heaney, H.; Ley, S.V.; *Org. Syn.*, 1974, 54, 58.
10. Physical data for amides 1b,A and 1c,A follows: 1b,A: mp. 172-73 °C. IR (CCl_4) ν_{NH} 3200, ν_{CO} 1640, ν_{CSi} 1250 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.03 (s, 9H); 2.19 (s, 2H); 7.25-7.60 (m, 11H); 7.63 (bs, 1H); 7.87-7.98 (m, 2H). Anal calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NOSi}$: C, 72.68; H, 7.79; N, 4.71%. Found C, 72.70; H, 7.80; N, 4.70%. 1c,A: mp. 147-48 °C. IR (CCl_4) ν_{NH} 3200, ν_{CO} 1640, ν_{CSi} 1250 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.03 (s, 9H); 2.07 (s, 2H); 2.30 (s, 3H); 6.87 (d 1H, $J_{3,5}=2.25$ Hz, H-3); 6.97 (dd, 1H, H-5); 7.43-7.60 (m, 4H); 7.65 (d, 1H, $J_{5,6}=8.30$ Hz, H-6); 7.82-7.87 (m, 2H). Anal calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NOSi}$: C, 76.83; H, 7.01; N, 3.90%. Found C, 76.80; H, 7.00; N, 3.90%.
11. Schmitt, J.; Perrin, C.; Langlois, M.; Suquet, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1969, 1227.
12. Hegedus, L.S.; Allen, G.F.; Bozell, J.J.; Waterman, E.L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 5800.
13. Bansal, R.K.; Sharma, S.K. *J. Organomet. Chem.*, 1978, 149, 309.

[Chem. Pharm. Bull.]
[35: 5 (1823)—1828(1987)]

Condensed Heteroaromatic Ring Systems. XII.¹⁾ Synthesis of Indole Derivatives from Ethyl 2-Bromocarbanilates

TAKAO SAKAMOTO, YOSHINORI KONDO, SHIGEKI IWASHITA,
and HIROSHI YAMANAKA*

*Pharmaceutical Institute, Tohoku University,
Aobayama, Sendai 980, Japan*

(Received October 29, 1986)

The palladium-catalyzed reaction of ethyl 2-bromocarbanilate with trimethylsilylacetylene yielded ethyl 2-(trimethylsilylethynyl)carbanilate, which was treated with sodium ethoxide to give indole. The carbanilates having a methyl or a bromo substituent were similarly transformed to corresponding indole derivatives. Furthermore, pyrrolo[3,2-*b*]- and pyrrolo[3,2-*c*]pyridines were synthesized by this method.

Keywords—palladium-catalyzed reaction; trimethylsilylacetylene; ethyl 2-halocarbanilate; ethyl 2-halopyridinecarbamate; ethyl 2-(trimethylsilylethynyl)carbanilate; ethyl *o*-(trimethylsilylethynyl)pyridinecarbamate; indole; pyrrolopyridine

When ethyl 2-nitrophenylpyruvate is hydrogenated in the presence of platinum oxide, the resulting ethyl 2-aminophenylpyruvate undergoes spontaneous dehydro-cyclization to give ethyl 2-indolecarboxylate.²⁾ The reaction is named as the Reissert indole synthesis. We have previously reported³⁾ a Reissert-type indole synthesis from 2-(2,2-diethoxyethyl)nitrobenzene, which was obtained by the palladium-catalyzed reaction of 2-bromonitrobenzene and trimethylsilylacetylene (TMSA), followed by the reaction with sodium ethoxide.

On the other hand, there are some reports of the cyclization of 2-ethynylanilines to indoles in the presence of cuprous halides through intramolecular addition of the amino group to the ethynyl group.⁴⁾ We describe in this paper another synthetic method to obtain indoles from 2-ethynylaniline derivatives, which were prepared from 2-haloacylanilines by the palladium-catalyzed reaction with TMSA.

The reaction of 2-bromoaniline itself (**1**) with TMSA in the presence of dichlorobis(triphenylphosphine)palladium and cuprous iodide in triethylamine⁵⁾ resulted in the recovery of **1**, whereas 2-bromoacetanilide (**2b**) reacted with TMSA under the same conditions to give 2-(trimethylsilylethynyl)acetanilide (**3b**) in moderate yield. When **3b** was heated with sodium ethoxide in ethanol under reflux, indole (**4**) was obtained in 34% yield with a concomitant formation of 2-ethynylaniline (**5**) in 39% yield.

Based on the above results, several acyl derivatives of **1** were examined in order to estimate the efficiency of protecting groups for the cross-coupling reaction with TMSA and the indole cyclization. As a result, ethyl 2-bromocarbanilate (**2e**) was ascertained to be the most satisfactory substrate for both reactions. That is, the carbanilate (**2e**) smoothly reacted with TMSA to give ethyl 2-(trimethylsilylethynyl)carbanilate (**3e**), which was convertible to indole (**4**) by treatment with sodium ethoxide in almost quantitative yield.

Additionally, 2-ethynylaniline (**5**) was heated with sodium ethoxide in ethanol under reflux for 24 h, but no indole formation was observed, and **5** was recovered. Accordingly, it is likely that **3a**—**e** were changed to indole (**4**) by way of the 1-acylindoles (**6**).

According to the procedure described above, all the indole derivatives (**10a**—**d**)

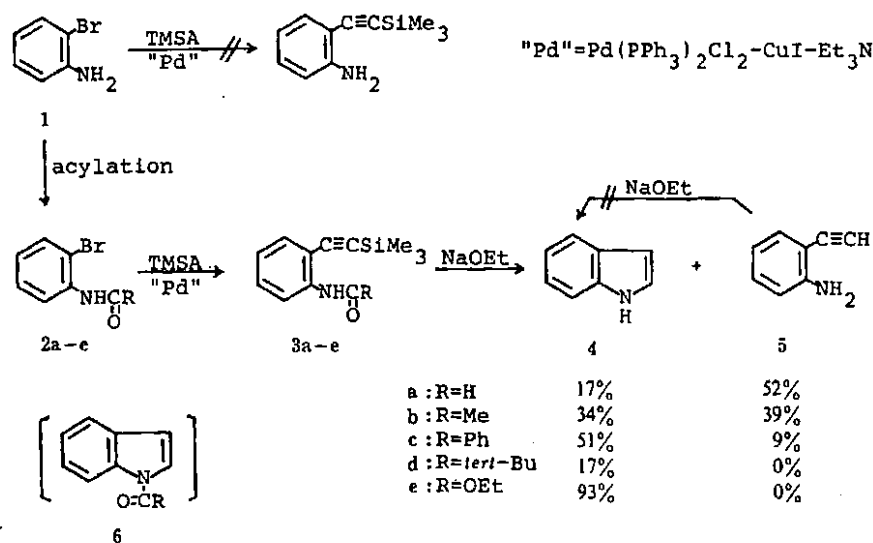


Chart 1

TABLE I. 2-(Trimethylsilylethynyl)acetylenes (3a—e)

No.	Yield (%)	mp (°C) [bp/mmHg]	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm)
3a	45	78—80	2120 1700	0.30 (9H, s), 7.0—7.6 (3H, m), 7.90 (1H, brs), 8.3—8.6 (2H, m)
3b	61	96—97	2120 1685	0.30 (9H, s), 2.17 (3H, s); 6.9—7.6 (3H, m), 8.00 (1H, brs), 8.2—8.5 (1H, m)
3c	50	84—85.5	2120 1680	0.30 (9H, s), 6.9—7.7 (6H, m), 7.8—8.1 (2H, m), 8.5—8.8 (1H, m), 8.95 (1H, brs)
3d	51	[130—135/3]	2120 1680	0.29 (9H, s), 1.90 (9H, s), 6.8—7.5 (3H, m), 8.25 (1H, brs), 8.3—8.6 (1H, m)
3e	86	[133/4]	2120 1725	0.30 (9H, s), 1.30 (3H, t, <i>J</i> =7.0 Hz), 4.20 (2H, q, <i>J</i> =7.0 Hz), 6.8—7.5 (4H, m), 8.1—8.3 (1H, m)

containing a methyl group on the fused benzene ring were easily synthesized from the corresponding bromotoluidines (7a—d) via the carbanilates (8a—d). For example, 2-bromo-5-methylaniline (7c) was converted to ethyl 2-bromo-5-methylcarbanilate (8c) by treatment with ethyl chloroformate in pyridine. When ethyl 5-methyl-2-(trimethylsilylethynyl)carbanilate (9c), obtained from the reaction of 8c with TMSA, was treated with sodium ethoxide, 6-methylindole (10c) was obtained; this is a simple and practical reaction. Further results are listed in Table II.

It is known that in the palladium-catalyzed cross-coupling reaction with terminal acetylenes, aryl iodides commonly show higher reactivity than aryl bromides. Thus, the synthesis of 5-bromo- (14a) and 6-bromoindole (14b) was achieved by the cross-coupling reaction of ethyl 4-bromo-2-iodocarbanilate (12a) and 5-bromo-2-iodocarbanilate (12b) with TMSA, followed by treatment with sodium ethoxide.

The above method was successfully applied to the synthesis of pyrrolo[3,2-*b*]pyridine (18) and pyrrolo[3,2-*c*]pyridine (25), as shown in Chart 3. As reported previously, 18 can be synthesized from 2-bromo-3-nitropyridine (19) by using the cross-coupling reaction with

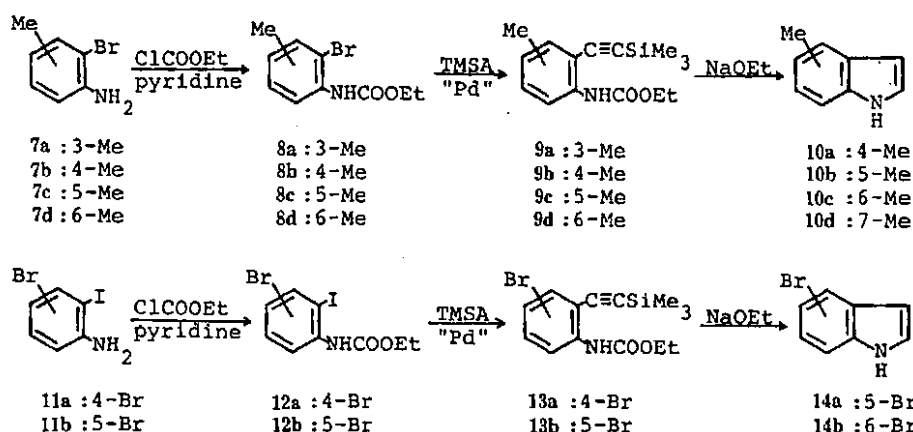


Chart 2

TABLE II. Methyl- (10a-d) and Bromoindoles (14a,b)

No.	Yield (%)	bp/mmHg [mp] (°C)	Lit. bp/mmHg [mp] (°C)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CCl ₄) δ (ppm)
10a	18	120—130/20	90/15 ⁶⁾	3440	2.50 (3H, s), 6.3—6.5 (1H, m), 6.6—7.1 (4H, m), 7.70 (1H, brs)
10b	78	100—105/3	267 ⁷⁾	3490	2.41 (3H, s), 5.9—7.6 (6H, m)
10c	47	100—103/3	112/5 ⁸⁾	3490	2.40 (3H, s), 6.0—7.6 (6H, m)
10d	59	110—115/3	226 ⁷⁾	3490	2.45 (3H, s), 6.4—7.7 (5H, m), 7.93 (1H, brs)
14a	46	[87—89]	[85.5—86] ⁹⁾	3480	6.4—6.6 (1H, m), 7.1—7.4 (3H, m), 7.80 (2H, s)
14b	34	[93.5—94]	[93.5—94] ¹⁰⁾	3480	6.3—6.5 (1H, m), 6.9—7.5 (4H, m), 7.82 (1H, brs)

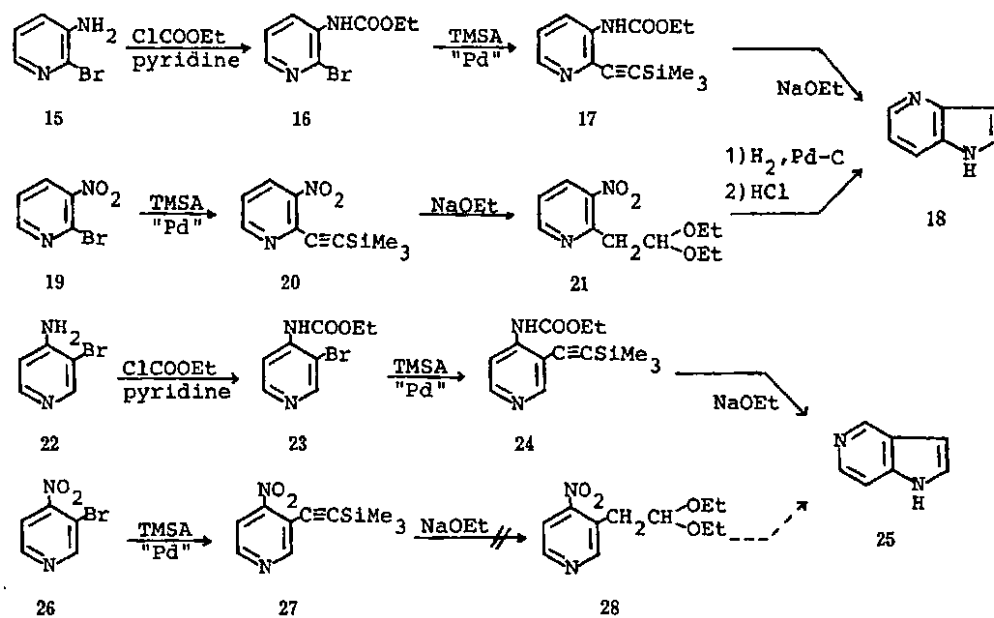


Chart 3

TMSA as a key reaction. The same compound (**18**) was obtained alternatively from **15**, which is more readily available than **19**. An attempted synthesis of **25** from 3-bromo-4-nitropyridine (**26**) failed, because the reaction of 3-(trimethylsilylethynyl)-4-nitropyridine (**27**) with sodium ethoxide gave resinous products instead of the desired compound (**28**). However, **25** was successfully prepared from 4-amino-3-bromopyridine (**22**).

Experimental

All melting points and boiling points are uncorrected. Infrared (IR) spectra were measured with a JASCO IRA-1 spectrometer. Proton nuclear magnetic resonance ($^1\text{H-NMR}$) spectra were taken at 60 MHz with a JEOL JMN-PMX 60 spectrometer. Chemical shifts are expressed in δ (ppm) values. The following abbreviations are used: s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet, and br=broad.

The following starting materials were prepared by the reported procedures: 2-bromo-3-methyl-,¹¹⁾ 2-bromo-4-methyl-,¹²⁾ 2-bromo-5-methyl-,¹³⁾ 2-bromo-6-methyl-,¹⁴⁾ and 4-bromo-2-iodoaniline.¹⁵⁾

General Procedure for the Preparation of 2-(Trimethylsilylethynyl)-*N*-acylanilines (3a–e)—A mixture of a 2-bromo-*N*-acylaniline (5 mmol), TMSA (7.5 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (160 mg), CuI (80 mg), and Et_3N (2 ml) was heated in a sealed tube at 100 °C for 5 h. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with ether. The ethereal extract was purified by SiO_2 column chromatography using C_6H_6 for **3a**, **b**, **d**, hexane–acetone (20:1) for **3c**, or hexane– C_6H_6 (3:1) for **3e** as an eluent. The crude product was purified by recrystallization or by distillation under reduced pressure.

Reaction of 3a–e with Sodium Ethoxide—A mixture of **3** (2 mmol) and ethanolic sodium ethoxide [prepared from Na (10 mmol) and dry EtOH (20 ml)] was refluxed until **3** was no longer detectable by SiO_2 thin-layer chromatography. After removal of the EtOH, the residue was diluted with H_2O and extracted with CHCl_3 . The CHCl_3 extract was purified by SiO_2 column chromatography using C_6H_6 as an eluent.

5-Bromo-2-iodonitrobenzene—4-Bromoacetanilide (10 g, 47 mmol) was gradually added to fum. HNO_3 (20 ml) below 0 °C. After being stirred for 8 min below 0 °C and for 8 min at room temperature, the mixture was poured into ice-water. A suspension of the resulting precipitate in 3 N KOH (70 ml) was refluxed for 24 h, neutralized with 3 N HCl, and extracted with CH_2Cl_2 . Sodium nitrite (1.5 g, 22 mmol) was added to a suspension of the crude product obtained from the CH_2Cl_2 extract in 5 N HCl (12 ml) at 0–10 °C, then an aqueous solution (10 ml) of KI (4.1 g, 25 mmol) was added as a batch. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min, then heated on a water-bath for 45 min, and made alkaline with K_2CO_3 . The resulting precipitate was filtered off and purified by SiO_2 column chromatography using hexane as an eluent. The product, obtained from the hexane eluate, was recrystallized from hexane–ether to give yellow needles, mp 87.5–88 °C. Yield 2.77 g (18%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.35 (1H, dd, $J=2.0$ and 8.0 Hz), 7.86 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=2.0$ Hz). Anal. Calcd for $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrN}_2\text{O}_2$: C, 21.98; H, 0.92; N, 4.27. Found: C, 22.01; H, 0.85; N, 4.26.

5-Bromo-2-iodoaniline (11b)—A solution of 95% SnCl_2 (5.93 g, 30 mmol) in conc. HCl (12 ml) was added to a solution of 5-bromo-2-iodonitrobenzene (2 g, 6.1 mmol) in EtOH (16 ml) at 15–18 °C under stirring. The mixture was heated at 50–60 °C for 15 min, made alkaline with solid KOH, and extracted with CHCl_3 . The crude product, obtained from the CHCl_3 extract, was recrystallized from hexane–ether to give colorless needles, mp 55 °C. Yield 1.25 g (69%). IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3500, 3390. $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): 4.04 (2H, brs), 6.53 (1H, dd, $J=2.0$ and 8.0 Hz), 6.75 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=8.0$ Hz). Anal. Calcd for $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrIN}$: C, 24.19; H, 1.69; N, 4.70. Found: C, 23.98; H, 1.65; N, 4.62.

General Procedure for the Preparation of Ethyl 2-Halocarbanilates (8a–d and 12a, b)—Ethyl chloroformate (43 mmol) was added to a solution of a 2-haloaniline (30 mmol) in pyridine (40 ml) at 0–10 °C with stirring, and the

TABLE III. Analytical Data for 2-(Trimethylsilylethynyl)acylanilines (**3a–e**)

No.	Formula	Analysis (%)					
		Calcd	Analysis (%)			Found	
		C	H	N	C	H	N
3a	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NOSi}$	66.31	6.96	6.45	66.06	7.19	6.41
3b	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NOSi}$	67.48	7.41	6.05	67.27	7.62	6.07
3c	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NOSi}$	73.68	6.53	4.77	73.72	6.52	4.86
3d	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NOSi}$	70.28	8.48	5.12	70.12	8.78	5.07
3e	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Si}$	64.33	7.33	5.36	64.18	7.51	5.05

TABLE IV. Ethyl 2-Halocarbanilates (8a—d and 12a, b)

No.	Yield (%)	bp/mmHg [mp] (°C)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CCl ₄) δ (ppm)
8a	99	120/3	3410 1740	1.30 (3H, t, <i>J</i> = 7.0 Hz), 2.43 (3H, s), 4.20 (2H, q, <i>J</i> = 7.0 Hz), 6.7—7.2 (3H, m), 8.02 (1H, dd, <i>J</i> = 2.0 and 8.0 Hz)
8b	89	119—122/4	3420 1735	1.28 (3H, t, <i>J</i> = 7.0 Hz), 2.20 (3H, s), 4.16 (2H, q, <i>J</i> = 7.0 Hz), 6.7—7.5 (3H, m), 8.04 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz)
8c	87	115—116/3	3410 1735	1.25 (3H, t, <i>J</i> = 7.0 Hz), 2.22 (3H, s), 4.16 (2H, q, <i>J</i> = 7.0 Hz), 7.03 (1H, brs), 7.31 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.03 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz)
8d	44	[55—56] (hexane)	3400 1725	1.26 (3H, t, <i>J</i> = 7.0 Hz), 2.29 (3H, s), 4.19 (2H, q, <i>J</i> = 7.0 Hz), 6.53 (1H, brs), 6.7—7.6 (3H, m)
12a	95	[105—108] (hexane)	3370 1740	1.32 (3H, t, <i>J</i> = 7.0 Hz), 4.24 (2H, q, <i>J</i> = 7.0 Hz), 6.91 (1H, brs), 7.43 (1H, dd, <i>J</i> = 2.0 and 9.0 Hz), 7.88 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 7.98 (1H, d, <i>J</i> = 9.0 Hz)
12b	72	[80—81] (hexane)	3385 1735	1.34 (3H, t, <i>J</i> = 7.0 Hz), 4.22 (2H, q, <i>J</i> = 7.0 Hz), 6.87 (1H, dd, <i>J</i> = 2.0 and 8.0 Hz), 7.53 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.33 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz)

TABLE V. Analytical Data for Ethyl 2-Halocarbanilates (8a—d and 12a, b)

No.	Formula	Analysis (%)					
		C	H	N	C	H	N
8a	C ₁₀ H ₁₂ BrNO ₂	46.53	4.70	5.43	46.49	4.61	5.37
8b	C ₁₀ H ₁₂ BrNO ₂	46.53	4.70	5.43	46.61	4.62	5.40
8c	C ₁₀ H ₁₂ BrNO ₂	46.53	4.70	5.43	46.68	4.69	5.31
8d	C ₁₀ H ₁₂ BrNO ₂	46.53	4.70	5.43	46.49	4.91	5.16
12a	C ₉ H ₈ BrINO ₂	29.22	2.45	3.79	29.33	2.45	3.73
12b	C ₉ H ₈ BrINO ₂	29.22	2.45	3.79	29.18	2.34	3.72

mixture was stirred at this temperature for 3 h. After removal of the pyridine, the residue was diluted with H₂O and extracted with ether. The ethereal extract was washed with 3*N* HCl and 1*N* NaHCO₃. The residue, obtained from the ethereal extract was purified by SiO₂ column chromatography, followed by distillation under reduced pressure, or recrystallization.

General Procedure for the Preparation of Methyl- (10a—d) and Bromoindoles (14a, b)—A mixture of 8 or 12 (5 mmol), TMSA (8 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.25 mmol), CuI (0.4 mmol), and Et₃N (8 mmol) was heated in a sealed tube for 2—3 h at 100—110 °C for 8 or 60 °C for 12. The mixture was diluted with H₂O and extracted with ether. The ethereal extract was purified by SiO₂ column chromatography. The crude product was added to ethanolic sodium ethoxide (prepared from Na (20 mmol) and dry EtOH (50 ml)), and the mixture was refluxed for 12—24 h. After removal of the EtOH, the residue was diluted with H₂O, and extracted with CHCl₃. The CHCl₃ extract was purified by SiO₂ column chromatography, distillation under reduced pressure, or recrystallization.

Ethyl 2-Bromo-3-pyridinecarbamate (16)—According to the general procedure for the preparation of ethyl 2-halocarbanilate, 3-amino-2-bromopyridine (15) (10 mmol) was treated with ethyl chloroformate (15 mmol) in pyridine (20 ml) to give colorless needles, mp 52—53 °C, which were recrystallized from hexane. Yield 58%. IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3390, 1730. ¹H-NMR (CDCl₃): 1.36 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 4.30 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 7.40 (1H, brs), 8.16 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 8.45 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 8.65 (1H, s). *Anal.* Calcd for C₈H₈BrN₂O₂: 39.21; H, 3.70; N, 11.42. Found: C, 39.20; H, 3.59; N, 11.33.

Ethyl 3-Bromo-4-pyridinecarbamate (23)—According to the general procedure for the preparation of ethyl 2-halocarbanilate, 4-amino-3-bromopyridine (10 mmol) was treated with ethyl chloroformate (15 mmol) in pyridine (20 ml) to give colorless needles, mp 60—61.5 °C, which were recrystallized from hexane. Yield 52%. IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3390, 1730. ¹H-NMR (CDCl₃): 1.35 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 4.32 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 7.0—7.3 (1H, m), 7.5—7.9 (2H, m), 8.4—8.5 (1H, m). *Anal.* Calcd for C₈H₈BrN₂O₂: 39.21; H, 3.70; N, 11.42. Found: C, 39.16; H, 3.63; N, 11.35.

Pyrrolo[3,2-*b*]pyridine (18)—According to the general procedure for the preparation of indoles, treatment of 16 (5 mmol) with TMSA (7.5 mmol) followed by reaction with NaOEt gave colorless needles, mp 126—127 °C, which

were recrystallized from cyclohexane-acetone. Lit.¹⁶⁾ mp 127—128°C. IR (CHCl₃)cm⁻¹: 3480. ¹H-NMR (CDCl₃): 7.0—7.3 (1H, m), 7.4—7.9 (2H, m), 8.4—8.6 (1H, m), 10.85 (1H, brs).

Pyrrrolo[3,2-*c*]pyridine (25)—According to the general procedure for the preparation of indoles, treatment of 23 (5 mmol) with TMSA (7.5 mmol) followed by reaction with NaOEt gave colorless needles, mp 110—111°C, which were recrystallized from cyclohexane. Lit.¹⁷⁾ mp 111.5—112.5°C. Yield 58%. IR (CHCl₃)cm⁻¹: 3470. ¹H-NMR (CDCl₃): 6.6—6.9 (1H, m), 7.2—7.4 (2H, m), 8.35 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 9.20 (1H, s), 10.60 (1H, brs).

References and Notes

- 1) Part X: T. Sakamoto, Y. Kondo, N. Miura, K. Hayashi, and H. Yamanaka, *Heterocycles*, **24**, 2311 (1986). A part of the results in this paper has been published as a communication [T. Sakamoto, Y. Kondo, and H. Yamanaka, *Heterocycles*, **24**, 31 (1986)].
- 2) W. E. Noland and F. J. Baude, "Organic Syntheses," Coll. Vol. V, ed. by H. E. Baumgarten, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1973, p. 567.
- 3) T. Sakamoto, Y. Kondo, and H. Yamanaka, *Heterocycles*, **22**, 1347 (1984).
- 4) a) S. Horiie, *Nippon Kagaku Zasshi*, **79**, 227 (1958); b) J. Reisch, *Chem. Ber.*, **97**, 2717 (1964); c) C. E. Castro and R. D. Stephens, *J. Org. Chem.*, **28**, 2163 (1963); d) R. D. Stephens and C. E. Castro, *ibid.*, **28**, 3313 (1963); e) C. E. Castro, E. J. Gaughan, and D. C. Owsley, *ibid.*, **31**, 4071 (1966); f) C. E. Castro, R. Havlin, V. K. Honwad, A. Malte, and S. Majé, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 6464 (1969); g) J. Fujiwara, Y. Fukutani, H. Sano, K. Maruoka, and H. Yamamoto, *ibid.*, **105**, 7177 (1983).
- 5) a) K. Sonogashira, Y. Tohda, and N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467; b) L. Casser, *J. Organometal. Chem.*, **93**, 253 (1975); c) H. A. Dieck and R. F. Heck, *ibid.*, **93**, 259 (1975).
- 6) J. A. Elvidge and R. G. Foster, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 981.
- 7) O. Kruber, *Ber.*, **59**, 2752 (1926).
- 8) H. R. Snyder and F. J. Pilgrim, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3787 (1948).
- 9) H. R. Snyder, C. H. Hansh, L. Katz, S. M. Parmerter, and E. C. Spaeth, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 219 (1948).
- 10) G. Pappalardo and T. Vitali, *Gazz. Chim. Ital.*, **88**, 1147 (1958).
- 11) M. S. Newman and R. Kannan, *J. Org. Chem.*, **41**, 3356 (1976).
- 12) J. R. Johnson and L. T. Sandborn, "Organic Syntheses," Coll. Vol. I, ed. by H. Gilman, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1956, p. 111.
- 13) W. Borsche and W. Scriba, *Justus Liebig Ann. Chem.*, **541**, 283 (1938).
- 14) H. Kondo and S. Ishiwata, *Ber.*, **70**, 2427 (1937).
- 15) F. B. Danis, T. H. Vaughan, and W. M. Janney, *J. Am. Chem. Soc.*, **40**, 930 (1918).
- 16) G. R. Clemo and G. A. Swan, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 198.
- 17) S. Okuda and M. M. Robison, *J. Org. Chem.*, **24**, 1008 (1959).

Carbanionisch induzierte [1,3]-Wanderungen π - und koordinativ ungesättigter Gruppen

Dieter Hellwinkel*, Frank Lämmerzahl und (teilweise) Gunter Hofmann

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg 1

Eingegangen am 7. Februar 1983

Gemäß einem allgemeinen Reaktionsschema reagieren *o*-Lithioarylester 4a, b, -amide 13a, b, 17b und -amidine 39b von nicht enolisierbaren Carbonsäuren ebenso wie ein entsprechendes Diphenylphosphinsäureamid 51b unter milden Bedingungen zu den intensiv gefärbten Lithiumderivaten von *o*-Acylphenolen 6a, b und *o*-Acylarenaminen 15a, b, 18a, 41a, 52a, die abschließend zu den Neutralprodukten 7a, b, 14a, b, 18b, 41b, 52b hydrolysiert werden. Die lithiierten Umlagerungsvorstufen werden dabei meist über Halogen-Metall-Austauschreaktionen hergestellt. Im Falle des *N,N*-Di-*p*-tolylpivalamids 33 kann eine derartige [1,3]-Umlagerung auch über direkte Metallierung des Edukts induziert werden. In *N*-Methyl-*N*-phenylpivalamid (29) hingegen erfolgt ausschließliche Metallierung der *N*-Methylgruppe, der sich eine [1,2]-Wanderung des Pivaloylrestes anschließt. Auch Silylgruppen können analoge [1,3]-Verschiebungen erfahren, wie die Umwandlung des *o*-lithiierten *N*-(Trimethylsilyl)anilins 63b zu den *o*-Silylanilinen 65a, b belegt. Läßt man eine Benzoyl- und eine Sulfonylgruppe um die [1,3]-Verschiebung konkurrieren, wie im *N*-tosylierten Benzamid 47b, so wandert nur der Benzoylrest. Die Wanderungstendenz des Trimethylsilylrestes hingegen kommt der einer Benzoylgruppe gleich, wie anhand des *N*-silylierten Benzamids 66b gezeigt wurde.

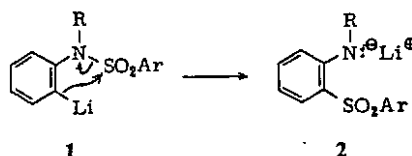
Carbanionically Induced [1,3]-Migrations of π - and Coordinatively Unsaturated Groups

According to a general reaction scheme, *o*-lithioaryl esters 4a, b, amides 13a, b, 17b, and amidines 39b of non-enolizable carboxylic acids as well as a corresponding diphenylphosphinic amide 51b react under mild conditions to give the intensely coloured lithium derivatives of *o*-acylphenoles 6a, b and *o*-acylarenamines 15a, b, 18a, 41a, 52a, which are finally hydrolyzed to the neutral products 7a, b, 14a, b, 18b, 41b, 52b, respectively. The lithiated precursors of the rearrangement are mostly prepared by halogen/metal exchange reactions. In the case of *N,N*-di-*p*-tolylpivalamide 33 such a [1,3]-rearrangement also could be induced by direct metalation of the educt. With *N*-methyl-*N*-phenylpivalamide (29), however, exclusive metalation of the *N*-methyl group occurs, followed by [1,2]-migration of the pivaloyl group. Silyl groups, too, can undergo analogous [1,3]-shifts, as was demonstrated by the rearrangement of the *o*-lithiated *N*-(trimethylsilyl)aniline 63b to the *o*-(trimethylsilyl)anilines 65a, b. When a benzoyl and a sulfonyl group can compete for the [1,3]-shift, as in the *N*-tosylated benzamide 47b, only the benzoyl group migrates. However, the migration tendency of the trimethylsilyl group equals that of the benzoyl group as was shown with the *N*-silylated benzamide 66b.

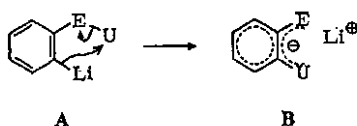
Konzept

Tertiäre *N*-Arylarensulfonamide lassen sich mit lithiumorganischen Verbindungen glatt zu *o*-Aminodiarylsulfonen umwandeln, wobei der entscheidende Reaktionsschritt

in der intramolekularen Umlagerung eines energiereichen Phenyl-Anions 1 in ein resonanzstabilisiertes *N*-Anion 2 gegeben ist^{1,2)}. Bei der Übertragung dieses Reaktionsprinzips auf cyclische Modelle werden Ringerweiterungen um eine Benzo-Einheit erzielt^{1b,3,4)}.



Die treibende Kraft für derartige Umlagerungen kann aus der großen pK_s -Wert-Differenz der konjugaten Säuren der Anionen 1 und 2 abgeschätzt werden, was zugleich auch Möglichkeiten zur Realisierung einer großen Zahl analoger anionisch induzierter [1,3]-Verschiebungen aufzeigt. So läßt sich verallgemeinernd postulieren⁵⁾, daß alle Phenyllithium-Derivate A, die *ortho*-ständig über eine elektronegative Gruppe E mit einem ungesättigten Rest U verknüpft sind, glatt zu den Produkten B umlagern sollten, bei denen die negative Ladung nicht nur an einem elektronegativen Schlüsselatom anteilig wird, sondern sich auch unter Einbeziehung des Aromaten bis in die ungesättigte Funktion U hinein delokalisieren kann.



In den folgenden Kapiteln wird nun gezeigt, inwieweit verschiedene Modellkombinationen aus E und U diesem Postulat genügen.

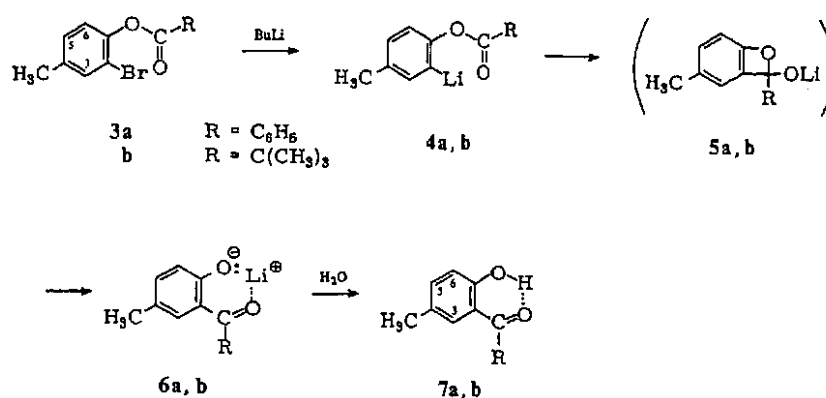
Umlagerungen π -ungesättigter Systeme

Um den altbekannten sauer katalysierten⁶⁾ bzw. photolytisch angeregten⁷⁾ Fries-Reaktionen eine metallorganische Variante zur Seite stellen zu können, mußte man von entsprechenden *ortho*-metallierten Vorstufen ausgehen, die in erster Linie über Halogen/Metall-Austauschreaktionen⁸⁾ zugänglich sein sollten, da diese – anders als direkte Metallierungen – bei tiefen Temperaturen auch in Anwesenheit von Carbonylgruppen funktionieren⁹⁾.

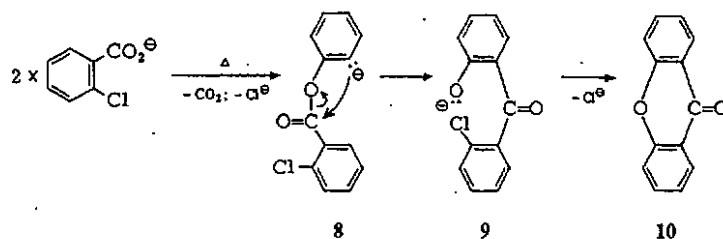
Als erste Umlagerungsmodelle wurden die 2-Brom-4-methylphenylester 3a und 3b gewählt, die in konventioneller Weise aus 2-Bromkresol und Benzoyl- bzw. Pivaloylchlorid leicht zugänglich sind. Setzt man diese Ester in Tetrahydrofuran bei -100°C mit je einem Äquivalent *n*-Butyllithium um, so erhält man tieffarbige Lösungen (bläulich-oliv bei 3a, rotbraun bei 3b), die sich beim Aufwärmen gegen oliv bzw. braun verfärben. Nach Hydrolyse kann man neben kresolartig riechenden Produkten und Benzoe- bzw. Pivalinsäure 16 bzw. 25% der erwarteten gelben Umlagerungsprodukte 2-Benzoyl- bzw. 2-Pivaloyl-4-methylphenol (7a bzw. b) isolieren.

Inwieweit die bei der hier formulierten Reaktionsfolge auftretenden Intermediärstufen 5a, b tatsächlich als kurzlebige Zwischenprodukte aufzufassen sind, bleibe – wie

auch bei späteren analogen Reaktionen – dahingestellt. Das Benzophenon **7a** wurde anhand eines durch Aluminiumtrichlorid-katalysierte Fries-Reaktion^{6a)} gewonnenen Vergleichsproduktes und über die entsprechenden 2,4-Dinitrophenylhydrazone¹⁰⁾ identifiziert; das Pivalophenon **7b** über den Vergleich seiner spektroskopischen Daten mit Literaturwerten^{11,12)}.

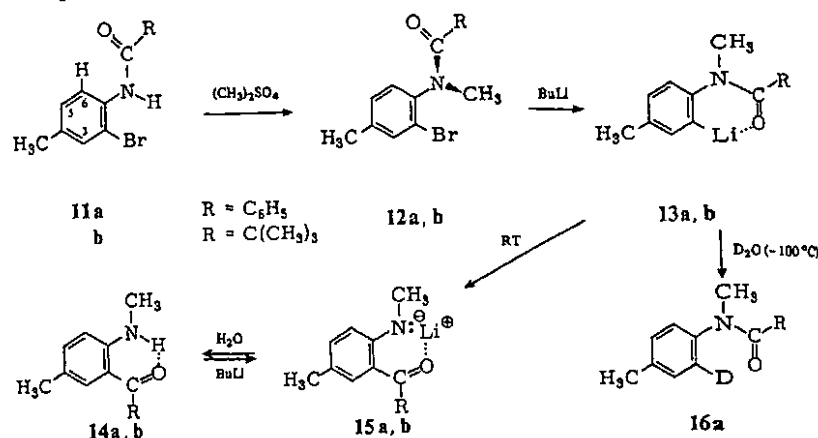


Eine ähnliche Umlagerung scheint bei der thermischen Umwandlung von Natrium-*o*-chlorbenzoat zu Xanthon (**10**) mitzuwirken, bei der für den entscheidenden Schritt eine [1,3]-Verschiebung des 2-Chlorbenzoyl-Restes vom Sauerstoff (**8**) zum Kohlenstoff (**9**) postuliert wird¹³⁾.



Die Carbonylfunktion *N,N*-disubstituierter Säureamide ist wegen ihrer verminderten Elektrophilie und vergrößerten sterischen Abschirmung schwerer angreifbar als eine entsprechende Ester-Carbonyl-Funktion und sollte daher besonders für intramolekulare Reaktionen unseres Typs geeignet sein. Zur Prüfung dieser Annahme wurden das Benzamid **12a** sowie das Pivalamid **12b** vorgesehen, die über entsprechende Acylierungen von *p*-Toluidin, Bromierung und Phasentransfer-katalysierte Methylierung zugänglich waren. Besser ließ sich **12b** allerdings durch Umsetzung von 2-Brom-*N*,4-dimethylanilin mit Pivaloylchlorid herstellen. Bei den Vorstufen **11a, b** spricht die starke Tieffeldverschiebung der ¹H-NMR-Signale von 6-H ($\delta = 8.46$ bzw. 8.30) für eine coplanare Anordnung der Amidgruppe, wodurch Carbonylfunktion und 6-H sich sehr nahe kommen. Die methylierten Amidgruppen in **12a, b** sind zu einer solchen coplanaren Einstellung aus sterischen Gründen nicht mehr befähigt, ihre 6-H-Nachbarn absorbieren daher bei normaler Resonanzfeldstärke ($\delta = 6.90$ bzw. 7.12).

Während der Umsetzung der Amide **12a, b** mit *tert*-Butyllithium (*n*-Butyllithium liefert hier schlechtere Ausbeuten) in Ether oder besser in Tetrahydrofuran bei -100°C erhält man orangerote bis dunkelrote Lösungen, die auch bei Raumtemperatur beständig sind. Im Falle von **12a** fällt überdies bei -100°C nach einiger Zeit ein farbloser Niederschlag aus, der sich erst beim Erwärmen blutrot löst. Daß es sich hier um das noch unumgelagerte Lithiumderivat **13a** handelt, konnte durch Deuterolyse bewiesen werden, bei der **16a** mit einem MS- und ^1H -NMR-spektrometrisch ermittelten Mono-deuterierungsgrad von ca. 86% erhalten wurde. Die tiefrote Farbe der resonanzstabilisierten Produkt-Anionen **15a, b** macht bei der Hydrolyse momentan der gelben Farbe der Umlagerungsendprodukte **14a, b** Platz, die in nahezu quantitativen Ausbeuten isolierbar und mit Butyllithium wieder in die blutroten delokalisierten Amidionen **15a, b** zurückverwandelt sind. Für intramolekulare Wasserstoffbrücken bei **14a, b** sprechen im IR-Spektrum die niederfrequenten Carbonylbanden (1640 bzw. 1637 cm^{-1})¹⁴ und im ^1H -NMR-Spektrum die Kopplungen ($J \approx 5\text{ Hz}$) der *N*-Methylgruppen mit den Brückenprotonen¹⁵.

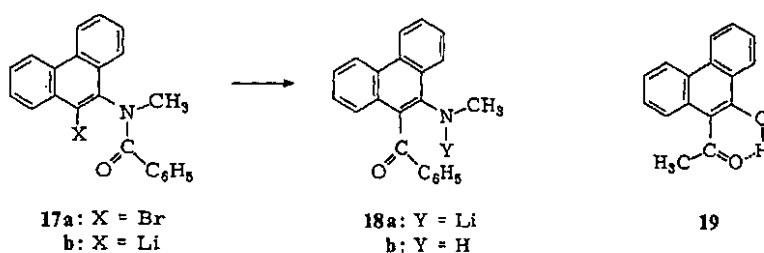


Charakteristisch ist auch das Massenspektrum von **14a**, das, wie übrigens auch das des entsprechenden *o*-Hydroxybenzophenons **7a**, intensive (*M*)-, (*M* - *H*)- und (*M* - *OH*)-Fragmente zeigt. Bei vergleichbaren Modellverbindungen wurden hierfür komplexe Umlagerungs-/Cyclisierungsmechanismen verantwortlich gemacht, die unter anderem Wasserstoffübertragungen vom Stickstoff und von der *N*-Methylgruppe auf den Sauerstoff der *ortho*-ständigen Carbonylfunktion beinhalten¹⁶.

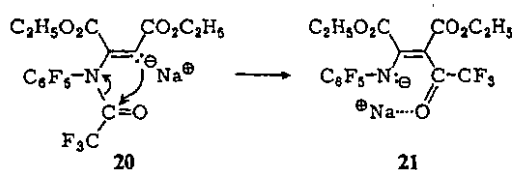
Im Gegensatz zu den carbanionisch induzierten Umlagerungen **13** $\rightarrow$ **14** verlaufen Lewisäure-katalysierte¹⁷ und photolytische¹⁸ Umlagerungen von Acylanilinen auch bei blockierter *p*-Position zu sehr wechselnden Ausbeuten an *ortho*-Umlagerungsprodukten. Eine zum Vergleich durchgeführte Photolyse von **16a** (H statt D) lieferte beispielsweise lediglich 2% Umlagerungsprodukt **14a**.

Daß carbanionische Umlagerungen dieser Art auch bei polycyclischen Aromaten möglich sind, ließ sich anhand des analog den vorstehenden Edukten synthetisierten *N*-Phenanthrylbenzamids **17a** zeigen. Erwartungsgemäß traten bei der Umsetzung mit *tert*-Butyllithium bei -100 bis -70°C wieder intensive Farben in Erscheinung, die für die Bildung des delokalisierten Systems **18a** sprechen. Nach Hydrolyse konnten 73%

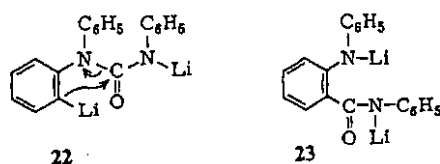
Umlagerungsprodukt **18b** isoliert werden, dessen NH- und CO-Valenzschwingungsbanden mit 3472 und 1667 cm^{-1} wesentlich höherfrequent liegen als diejenigen der analogen Umlagerungsprodukte **14**. Da auch im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum das HN-Proton eine normale Aminlage ($\delta = 4.05$) und keinerlei Kopplung mit der *N*-Methylgruppe aufweist, ist für **18b** eine Wasserstoff-verbrückte, coplanare Konformation auszuschließen, was mit sterischen Behinderungen erklärt werden kann. Als Beispiel für ein Wasserstoff-verbrücktes Derivat dieses Gerüsttyps diene 10-Acetyl-9-phenanthrenol (**19**), dessen Carbonylbande mit 1610 cm^{-1} wesentlich niedererfrequent als die von 9-Acetylphenanthren (1685 cm^{-1}) auftritt¹⁹.



Beim Studium der Literatur sind wir schließlich auf einen Fall gestoßen, bei dem eine gleichartige Umlagerung an einem rein olefinischen System beobachtet wurde. Hierbei lagert das im Gefolge der Addition von Natrium-perfluoracetanilid an Acetylendicarbonsäure-diethylester gebildete carbanionische Zwischenprodukt **20** zum Natrium-enaminid **21** um²⁰.

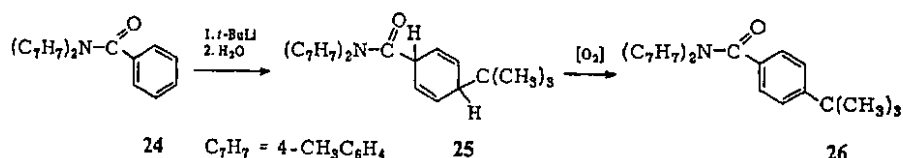


Trotz der eingangs geäußerten Vorbehalte bezüglich der Verwertbarkeit direkter Metallierungsmethoden²¹ für derartige Umlagerungsreaktionen haben wir einige diesbezügliche Experimente durchgeführt, nicht zuletzt angeregt durch den Befund, daß Triphenylharnstoff unmittelbar zum Dilithiumderivat **22** metalliert werden kann, das dann im Sinne unseres Konzepts zu **23** umlagert²².



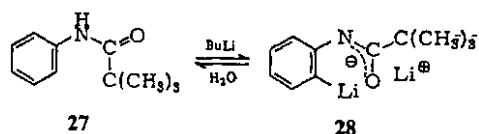
Als erstes Modell wurde *N,N*-Di-*p*-tolylbenzamid (**24**) mit *tert*-Butyllithium in Tetrahydrofuran bei -100°C umgesetzt, wobei während des Auftauens auf Raumtemperatur gelbbraun-orange Farbtönungen zu beobachten waren. Nach Hydrolyse konnten zunächst nur 36% Ditolylamin, 40% Benzoesäure und 22% Edukt isoliert werden. Ein

zusätzlich erhaltenes Öl (13%) kristallisierte erst im Verlauf mehrtägigen Stehenlassens an der Luft. Analysen und Spektren sprachen für das Vorliegen von 4-*tert*-Butyl-*N,N*-di-*p*-tolylbenzamid (26), was durch Synthese eines Vergleichspräparates aus Ditolylamin und 4-*tert*-Butylbenzoylchlorid abgesichert wurde.

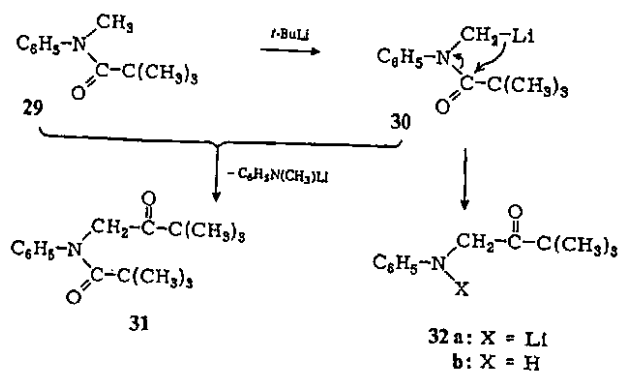


Neben einer undefinierten Spaltreaktion, die nicht näher untersucht wurde, hat hier offenbar eine „phenyloge Carbonyladdition“ des *tert*-Butyllithiums über die *p*-Position des Benzoylrestes zu 25 stattgefunden, der sich eine langsame Luftoxidation zu 26 anschloß. Eine vergleichbare Reaktionsfolge ist auch für die [1,6]-Addition von *tert*-Butylmagnesiumchlorid an Benzophenon vorgeschlagen worden²³⁾.

Um derartigen *p*-Additionen aus dem Weg zu gehen, haben wir uns im folgenden mit der Metallisierbarkeit von Pivalinsäureaniliden befaßt. Hier war schon bekannt, daß sich das sekundäre Amid 27 glatt zu dem *o*-Lithioderivat 28 dimetallisieren läßt, das allerdings keine [1,3]-Acylverschiebung eingeht²⁴⁾.

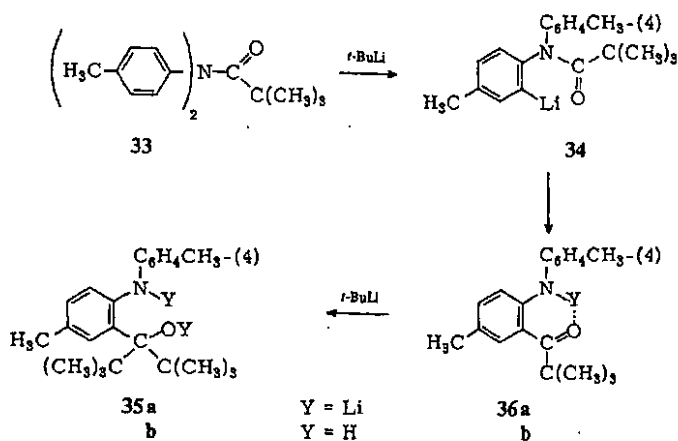


Wurde nun in der üblichen Weise das tertiäre Amid 29 mit *tert*-Butyllithium umgesetzt, so konnte tatsächlich ein isomeres Produkt 32b isoliert werden, das seine Entstehung aber einer [1,2]- und nicht der erwarteten [1,3]-Umlagerung verdankt. Für die hier maßgebliche einleitende Metallisierung der *N*-Methylgruppe spricht neben der Konstitution des literaturbekannten 32b²⁵⁾ auch das in geringer Ausbeute erhaltene Nebenprodukt 31, das man sich durch Acylierung des Zwischenproduktes 30 mit Ausgangsamid 29 entstanden denken kann.



Vergleichbare Lithierungen von *N*-, *O*- oder *S*-Alkylgruppen sterisch überladener Carbonsäureamide^{26,27}, -ester²⁶ oder -thioester²⁷ sind in jüngster Zeit mehrfach beobachtet worden. Im übrigen steht die Umlagerung $30 \rightarrow 32a$ in enger Beziehung zu den als „Hetero-Wittig-Umlagerungen“ bekanntgewordenen [1,2]-Umlagerungen von Carbonsäureestern²⁸, -imidsäureestern²⁹, -dithioestern³⁰ und auch entsprechenden Phosphin- und Phosphorsäurederivaten³¹.

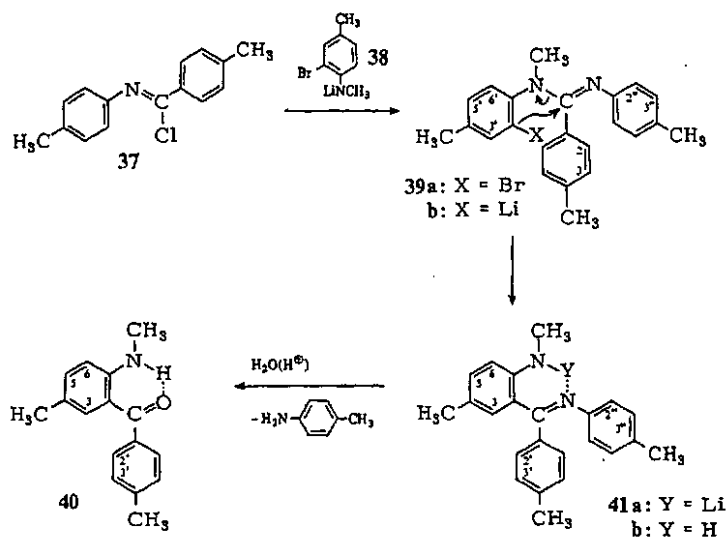
Erst bei der Umsetzung von Di-*p*-tolylpivalamid (33) mit *tert*-Butyllithium gelang schließlich die unmittelbare *ortho*-Metallierung eines Arylrestes zu 34, der sich dann die [1,3]-Pivaloyl-Verschiebung anschloß. Allerdings konnte hier das Umlagerungsprodukt 36a (bzw. b) selbst nicht gefaßt werden, da dies, auch wenn nur 1 Äquivalent Butyllithium verwendet wird, offensichtlich rasch zu 35a weiterreagiert. Infolgedessen konnten neben 43% 35b noch 50% unumgesetztes Edukt isoliert werden. Bei der Verwendung von zwei Äquivalenten des Metallorganyls konnte 33 zu 78% in 35b umgewandelt werden.



Es ist erstaunlich, daß das sterisch doch recht belastete primäre Umlagerungsprodukt 36a rascher mit *tert*-Butyllithium reagiert als das Edukt 33. Möglicherweise ist hierfür eine Aktivierung durch intramolekulare Komplexierung verantwortlich (siehe Formelbild).

Angesichts der besonders glatt verlaufenden carbanionisch induzierten [1,3]-Umlagerungen bei tertiären Amiden lag es nahe, auch entsprechende Amidine in diesem Sinne umzusetzen. Als Modell wählten wir *N*¹-(2-Brom-4-methylphenyl)-*N*¹,4-dimethyl-*N*²-(4-methylphenyl)benzamidin (39a), das aus dem Imidoylchlorid 37 mit dem Lithiumsalz von 2-Brom-*N*,4-dimethylanilin (38) mit 34% Ausbeute zugänglich ist. Wurde 39a nun in der üblichen Weise mit *tert*-Butyllithium in Tetrahydrofuran bei -100°C umgesetzt, so konnte auch im Verlauf einer Stunde keinerlei Veränderung der Reaktionsmischung beobachtet werden. Beim Erwärmen erfolgten sukzessive Trübung, Niederschlagsbildung (wahrscheinlich 39b) und ab etwa -45°C allmähliche Rotfärbung, bis bei -20°C eine nun beständige blutrote Lösung entstanden war. Daraus läßt sich ableiten, daß die Umlagerung der farblosen Vorstufe 39b in das ein delokalisiertes Amid-Ion enthaltende rote Lithiumderivat 41a bei deutlich höherer Temperatur einsetzt als entsprechende Reaktionen der *ortho*-metallierten Säureamide 13a, b

und 17b. Dies ist im Einklang mit der gegenüber einer Carbonylfunktion reduzierten Polarität und damit erschwerten nucleophilen Angreifbarkeit einer Imidoylfunktion.

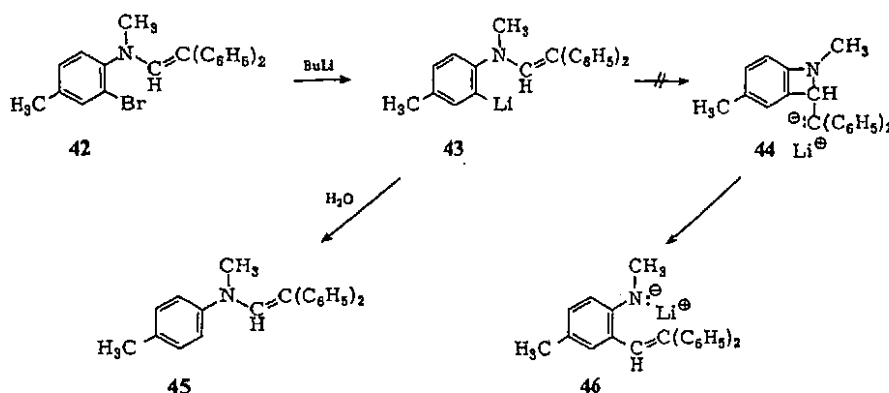


Vorsichtige Hydrolyse lieferte in nahezu quantitativer Ausbeute gelbes *N*,4-Dimethyl-2-[(4-methylphenyl)(4-methylphenylimino)methyl]anilin (41b), das zur weiteren Konstitutionsabsicherung sauer zu Aminobenzophenon 40 und *p*-Toluidin gespalten wurde. Auf Grund des relativ scharfen Schmelzpunktes von 41b (45–47°C) ist anzunehmen, daß im festen Zustand nur eine Form, wahrscheinlich die in der Formel gezeigte *E*-Form, vorliegt, in Lösung erfolgt rasche *cis-trans*-Isomerisierung zu einem Gleichgewichtsgemisch, das $\approx 15\%$ *Z*-Isomeres enthält. Das Isomerenverhältnis konnte aus den Integrationen der Methylsignale im ^1H -NMR-Spektrum abgelesen werden, wobei noch zu bemerken ist, daß die *N*-Methylgruppe des *E*-Isomeren infolge des Vorliegens einer intramolekularen Wasserstoffbrücke wieder mit dem Amino-Proton kopelt ($J = 4.4 \text{ Hz}$).

Im Massenspektrum des Aminobenzophenons 40 findet man einen ähnlich intensiven ($\text{M} - \text{OH}$)-Peak wie bei der analogen Verbindung 14a. Besonders interessant ist nun aber, daß sich für das Imin 41b eine vergleichbare Fragmentierung sogar zu 100% registrieren läßt, wobei natürlich das NHC_7H_7 -Bruchstück in Verlust geraten ist. Möglicherweise sind hier ähnliche Wasserstoffübertragungs- und Cyclisierungsmechanismen wie bei *o*-Aminobenzophenon¹⁶⁾ ausschlaggebend.

Im Anschluß an die obige Versuchsreihe war nun von Interesse, ob unter gleichen Bedingungen gegebenenfalls auch eine olefinische Gruppe zu solchen carbanionisch induzierten [1,3]-Wanderungen veranlaßt werden konnte. Dies wurde anhand des Enamins 42 überprüft, das nach konventionellen Methoden aus Diphenylacetaldehyd und 2-Brom-*N*,4-dimethylanilin zugänglich war. Obwohl hier die Diphenylethenyl-Gruppe des Eduktes 42 wesentlich weniger polar als eine Imin- oder gar Carbonyl-Funktion ist, sollte doch die Ausbildung des resonanzstabilisierten Diphenylmethanid-Strukturele-

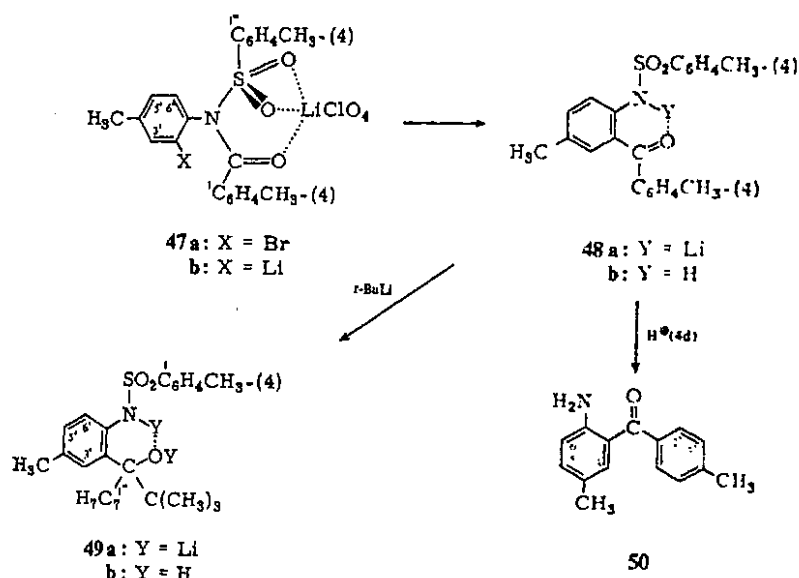
ments im Zwischenprodukt (oder Übergangszustand) 44 genügend Antrieb für die erwünschte Reaktion $43 \rightarrow 46$ liefern.



Wurde das *o*-Bromenamin **42** in der üblichen Weise mit *tert*-Butyllithium in Tetrahydrofuran umgesetzt, so erhielt man nach Hydrolyse 92% an debromiertem Edukt (**45**). Dies beweist, daß zwar der Halogen/Metall-Austausch zu **43** stattgefunden hat, daß aber die Weiterreaktion über **44** zu **46** unterblieben ist. Auch verschärfte Bedingungen, mehrstündiges Kochen eines gleichen Ansatzes in Diethylether, lieferte kein Umlagerungsprodukt, sondern nur wieder 65% **45**, daneben erhöhte Anteile an undefinierten Nebenprodukten.

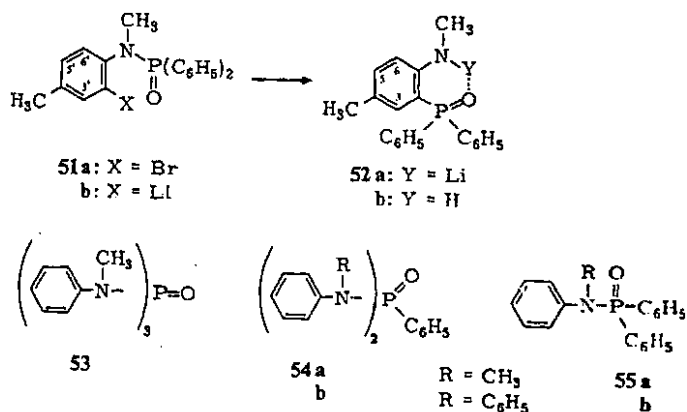
Wie sich im Verlauf der bisherigen Untersuchungen herausgestellt hat, sind *N*-(2-Lithioaryl)benzamide bzw. -benzolsulfonamide besonders gut zur [1,3]-Verschiebung ihrer Acylfunktionen geeignet. Es lag daher auf der Hand, beide Funktionalitäten an ein und dieselbe Gleitschiene zu knüpfen, um so ihre relativen Wanderungstendenzen unter „freien“ Konkurrenzbedingungen zu prüfen. Als Modell hierfür kam das gemischte Amid-Sulfonamid **47a** in Frage, das durch sukzessive Toluolsulfonylierung und Toluoylierung von 2-Brom-4-methylanilin zugänglich war. Die Experimente zur Umlagerung von **47a** mit *tert*-Butyllithium in Tetrahydrofuran wurden in Gegenwart eines Überschusses an Lithiumperchlorat vorgenommen, da sich in Vorversuchen gezeigt hatte, daß anderenfalls das Butyllithium offensichtlich durch Komplexbildung analog **47a** vom erwünschten Reaktionsort ferngehalten wurde. Wurde so „**47a** · LiClO_4 “ mit einem Äquivalent *tert*-Butyllithium umgesetzt, so entstanden neben „formalen“ Hydrolyseprodukten 55% des Umlagerungsproduktes **48b**, wobei wieder intermediär eine intensive blaugrüne Färbung zu beobachten war. Selbst bei Verwendung von 1.3 Äquivalenten Butyllithium wurden neben 47% Umlagerungsprodukt **48b** immer noch 14% Edukt isoliert, daneben aber auch 11% **49b**, das seine Entstehung der Weiterreaktion des Benzophenons **48a** mit überschüssigem Butyllithium verdankt. Dies beweist, daß hier der 4-Methylbenzoyl- und nicht der Tosyl-Rest gewandert ist, ganz im Einklang mit dem Ergebnis der (nur langsam verlaufenden) Hydrolyse von **48a** zum bekannten³²⁾ Aminobenzophenon **50**. Es sei daran erinnert, daß unter restriktiveren Bedingungen, wenn beide wanderungsbefähigten Funktionen in einen fünfgliedrigen Ring eingebaut sind, der dort ringerweiternde intramolekulare Angriff des Phenyl-

Anions ausschließlich auf die Sulfonylgruppe erfolgt, was mit stereoelektronischen Argumenten begründet werden kann³³⁾.



Bei den entsprechenden Umsetzungen des 48-analogen *N,N*-Dibenzoyl-2-brom-4-methylanilins wurde ein sehr viel komplexerer Reaktionsverlauf beobachtet, da neben formalen Hydrolyseprodukten nur kleine Ausbeuten an Umlagerungsfolgeprodukten und Produkten intermolekularer Reaktionen isoliert werden konnten³³⁾.

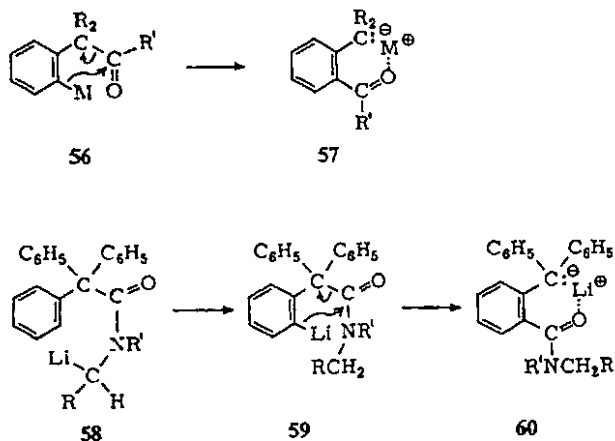
Wie bereits mehrfach angedeutet wurde, entstanden bei den meisten Umsetzungen *N*-aroylierter Aniline und auch der entsprechenden Phenolester mit Butyllithium neben den eigentlichen Umlagerungsprodukten stets stark wechselnde Mengen an „formalen“ Hydrolyseprodukten – Säuren, Aniline und Phenole – in etwa äquimolarem Verhältnis. In Blindversuchen konnte allerdings gezeigt werden, daß hierfür tatsächliche Hydrolysereaktionen der Edukte im Verlauf der Aufarbeitung nicht in Frage kamen. Wir sind gegenwärtig dabei zu prüfen, ob derartige Spaltreaktionen vielleicht durch Ein-Elektronen-Übertragungen vom Metallorganyl auf die Acylfunktion in die Wege geleitet werden³⁴⁾.



Dieses Kapitel abrundend konnten wir schließlich zeigen, daß auch ein den bisherigen Modellen entsprechendes Phosphinsäureamid **51a** gemäß unserer Leitidee zu reagieren vermag^{5,35}. Wurde das aus dem Lithium- oder Natriumsalz des 2-Brom-*N*,4-dimethylanilins und Diphenylphosphinylchlorid leicht herstellbare **51a** in der üblichen Weise mit *n*-Butyllithium bei -70°C umgesetzt und dann auf Raumtemperatur erwärmt, konnte man wieder die bekannten Farbspiele, hier von rotbraun nach kirschrot, beobachten. Nach hydrolytischer Aufarbeitung ließen sich bis zu 48% Umlagerungsprodukt **52b** isolieren, das insbesondere über seine charakteristischen spektroskopischen Daten identifiziert wurde ($\nu_{\text{NH}} = 3360$, $\nu_{\text{PO}} = 1175 \text{ cm}^{-1}$, $\delta(\text{NCH}_3) = 2.76$, d, $J = 5 \text{ Hz}$, s nach H/D-Austausch).

Versuchen, die Phosphorsäure-, Phosphonsäure- und Phosphinsäureamide **53**, **54**, **55** über direkte Metallierungen in analoge Umlagerungsreaktionen einzuschleusen, war kein Erfolg beschieden³⁵.

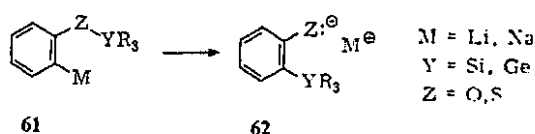
Wenn man die bisherigen Ergebnisse zusammenfassend wertet, gelangt man zwangsläufig zu dem Schluß, daß das eingangs vorgestellte allgemeine Umlagerungsschema $\text{A} \rightarrow \text{B}$ letztlich auch für Modelle gelten sollte, bei denen E eine Kohlenstoffgruppe CR_2 darstellt. Auch hier würde ja ein bestenfalls induktiv stabilisiertes Phenyl-Anion in ein resonanzstabilisiertes Anion – in diesem Falle ein Benzyl-Anion – umgewandelt. In der Tat lassen sich in der neueren Literatur einige Beispiele dafür finden, daß auf verschiedene Weise erzeugte phenylanionioide Edukte **56** zu benzylanionoiden Produkten **57** umlagern³⁶. In besonders naher Beziehung zu unseren eigenen Untersuchungen steht dabei eine von Seebach et al.³⁷ beschriebene Umlagerungsreaktion, bei der die unmittelbare Umlagerungsvorstufe **59** sogar in einer Transmetallierung aus dem Primärmetallierungsprodukt **58** gebildet wurde.



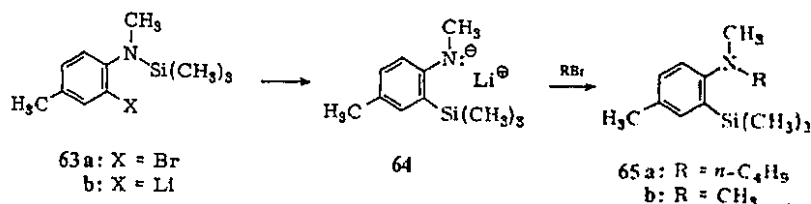
Umlagerungen koordinativ ungesättigter Systeme

Eine Erweiterung unseres ursprünglichen Umlagerungskonzepts war nun auch insofern möglich, als koordinativ ungesättigte Gruppen vom Silyl-Typ grundsätzlich zu analogen [1,3]-Verschiebungen befähigt sein sollten, zumal ja seit langem bekannt ist,

daß Derivate des tetrakoordinierten Siliciums mit den verschiedensten Nucleophilen leicht zu mehr oder weniger stabilen pentakoordinierten Zwischenverbindungen reagieren können³⁸⁾. Tatsächlich sind nun derartige Silyl- und auch Germylwanderungen bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen mit *ortho*-metallierten Arylsilylethern³⁹⁾, -thioethern⁴⁰⁾ und Germylethern⁴¹⁾ 61 realisiert worden, wie hier nur schematisch gemäß 61 → 62 dokumentiert sei.



In diesem Zusammenhang war besonders von Interesse, die relativen Wanderungstendenzen von koordinativ ungesättigter Silylgruppe einerseits und π -ungesättigter Benzoylgruppe andererseits an ein und demselben Substrat zu bestimmen. Hierzu mußte aber erst einmal geprüft werden, ob die Trimethylsilylgruppe auch in einer 61-analogen Aminoverbindung zur [1,3]-Wanderung befähigt war⁴²⁾. Wurde in diesem Sinne das silylierte *o*-Bromanilin-Derivat 63a in der üblichen Weise mit *n*-Butyllithium oder auch mit Methyllithium behandelt, so erhielt man über das *o*-Lithio-Derivat 63b und ohne auffällige Farberscheinungen (!) tatsächlich die Umlagerungsprodukte 65a bzw. b, die ihre Entstehung der schnellen Abfangreaktion des eigentlichen Umlagerungsproduktes 64 mit den dem initiiierenden Halogen-Metall-Austausch entstammenden Alkylbromiden verdanken.

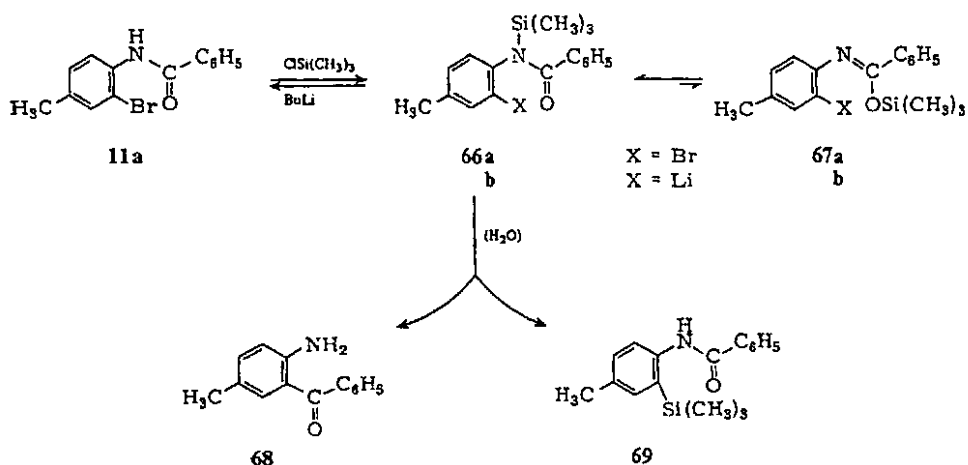


Zur Durchführung des Konkurrenzexperiments wurde durch Trimethylsilylierung des Benzanilids 11a das *N*-Silyl-*N*-acylanilin 66a hergestellt, das in Lösung mit dem zu 5% vorliegenden Imidsäure-silylester 67a im Gleichgewicht steht⁴³⁾. Setzt man dieses Gleichgewichtsgemisch in Tetrahydrofuran bei -100°C mit einem Äquivalent *tert*-Butyllithium um, so erhält man eine kirschrote Lösung, die sich beim Aufwärmen auf Raumtemperatur nicht mehr verändert. Nach hydrolytischer Aufarbeitung lassen sich 30% 2-Benzoyl-4-methylanilin (68), 33% *N*-[4-Methyl-2-(trimethylsilyl)phenyl]benzamid (69) und 28% *N*-(2-Brom-4-methylphenyl)benzamid (11a) isolieren.

Ein Vergleichspräparat zu 69 wurde durch sukzessive Umsetzung von 11a mit 2 Äquivalenten *n*-Butyllithium und überschüssigem Trimethylsilylchlorid und anschließende Hydrolyse hergestellt.

Das Konkurrenzexperiment hat also rein formal eine gleichgewichtige Umlagerungstendenz für den Trimethylsilylrest und die Benzoylgruppe belegt, zugleich aber noch eine Entsilylierung mit sich gebracht, die sehr wahrscheinlich durch den direkten Angriff

des *tert*-Butyllithiums auf die Silylgruppe des Edukts **66a** (oder **67a**) bewirkt wird. Dafür spricht, daß auch ein Ansatz der bis zu 22 h bei -100 bis -78°C gehalten wurde, praktisch die gleichen Produktausbeuten lieferte, was die bloße Hydrolyse unumgesetzten Edukts **66a** (bzw. **67a**) als Quelle für das entsilylierte Produkt **11a** ausschließt. Es läßt sich allerdings nicht ausschließen, daß die Übertragung der Silyl-Gruppe allein via Silylester-Form **67b** erfolgt, so daß man streng genommen – da dann unterschiedliche Wanderungsmechanismen vorlägen – nicht von „gleichen Umlagerungstendenzen“ sprechen dürfte.



Abschließende Betrachtungen zur allgemeinen Bedeutung metallorganisch induzierter Umlagerungsreaktionen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich dahingehend zusammenfassen, daß [1,3]-Verschiebungen ungesättigter Gruppen im Sinne einer Fries-Reaktion dann unter besonders milden Bedingungen und vor allem eindeutig erfolgen, wenn der Reaktionsverlauf über (carb)anionische Zwischenstufen gesteuert wird. Warum das so ist, so sein muß, wird anhand einer schematischen Betrachtung des Reaktionsprofils z. B. der *N*-Arylcarbonsäureamid-Umlagerung deutlich (Abb. 1).

Auf Grund thermochemischer Daten für das Paar Phenylacetat/*o*-Hydroxyacetophenon⁴⁴⁾ und zufolge von Bindungssinkrement-Abschätzungen⁴⁵⁾ können für die Edukt- und Produktsysteme I und IV in der Regel etwa gleiche Energieinhalte angenommen werden. Unabhängig davon sind aber für rein thermische Umlagerungen $\text{I} \rightleftharpoons \text{IV}$ so hohe Aktivierungsenergien vonnöten, daß ihnen ohnehin keine praktische Bedeutung zukommt bzw. eher Zersetzungsreaktionen zum Zuge kommen. Dies folgt unter anderem daraus, daß beispielsweise beide Komponenten des Modellpaares **16a** (H statt D), **14a** selbst nach fünfjährigem Erhitzen auf 250°C weitgehend unverändert vorliegen⁴⁶⁾.

Ganz andere Verhältnisse findet man bei carbanionisch induzierten Umlagerungen dieser Art, deren Verlauf mit Hilfe der Abb. 1 diskutiert wird. Durch Kombination mit einem energiereichen Metallorganyl RLi wird die Eduktseite zunächst energetisch aufgeladen; das nun hochangeregte System I^* reagiert nach Maßgabe der relativen Acidi-

täten von RH ($pK_s \approx 45$) und ArH ($pK_s \approx 35$)⁴⁷ zum intermediären arylanionischen System II, wobei, insbesondere bei Anwendung der Halogen/Metall-Austausch-Variante, nur eine niedrige Aktivierungsbarriere zu überwinden ist. Einer ähnlichen pK_s -Wert-Differenz verdankt der nun folgende eigentliche Umlagerungsschritt seine Triebkraft, der zum resonanzstabilisierten System III führt (pK_s von *o*-Acylanilin < 27)⁴⁷. Abschließende Hydrolyse liefert dann das Produkt-System IV. Unter diesen Bedingungen wird also das Edukt-System I irreversibel in das Produkt-System IV umgewandelt. Abb. 1 läßt darüber hinaus sofort erkennen, wie derartige Umlagerungen gegebenenfalls auch umgekehrt werden könnten. Wird nämlich durch katalytische Mengen einer starken Base (wieder RLi) ein minimaler Anteil Produkt-System IV energetisch auf IV* angehoben, so sollte sich daraus sofort wieder das resonanzstabilisierte System III bilden. Selbst wenn jetzt nur eine verschwindend kleine Menge des instabileren Anions des Systems II gebildet würde, könnte dieses durch noch reichlich vorhandenes Produkt-Substrat IV zu I rückprotolysiert werden. Gleichzeitig würde dabei wieder das Anion des Systems III gebildet und das Ganze könnte bis zur völligen Rückverwandlung von IV in I weiterlaufen. Leider ließ sich diese Möglichkeit bei den hier behandelten Umlagerungen nicht realisieren. Man darf dabei jedoch nicht übersehen, daß sich die Anionen III eventuell durch ganz andersartige Ausweichreaktionen der Rückverwandlung in I entziehen könnten. Bei bestimmten Typen anionisch initiierten [1,2]-Umlagerungen sind solche Reversibilisierungen mit katalytischen Basenmengen jedoch tatsächlich beobachtet worden⁴⁸.

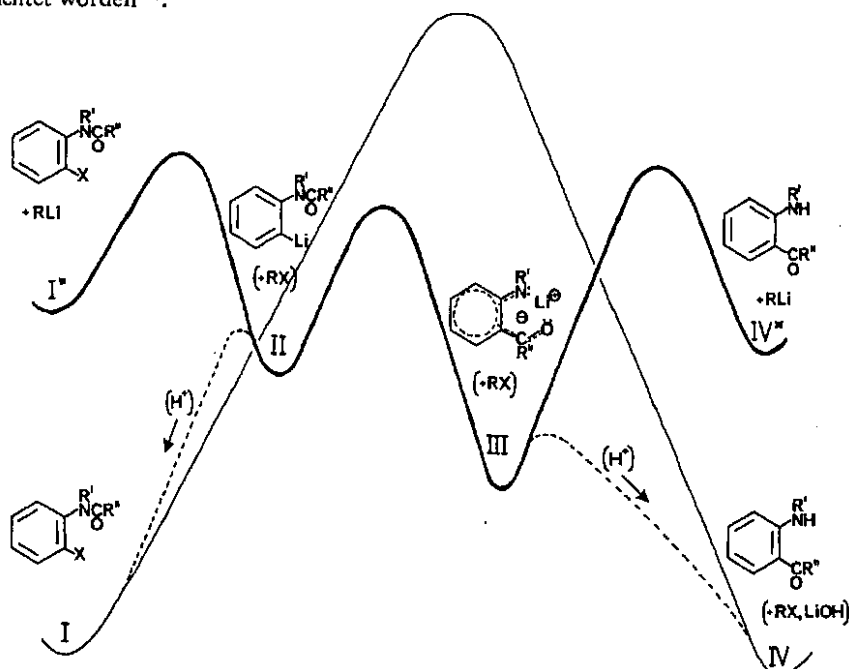


Abb. 1. Schematische Darstellung der Energieprofile vergleichbarer thermischer und anionisch induzierter [1,3]-Umlagerungen. (—) Potentielle thermische Reaktion, (---) anionische Reaktionssequenzen, (-----) Reaktionsabbruch durch Protolyse. X = H, Br; R, R' = Alkyl, Aryl; R'' = Aryl, *tert*-Alkyl)

Diese Arbeiten wurden von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, vom *Fonds der Chemischen Industrie* und der *BASF AG*, Ludwigshafen/Rh., gefördert, wofür wir uns bedanken.

Experimenteller Teil

Umsetzungen mit metallorganischen Reagenzien wurden in unter Vakuum ausgeflammt Apparaturen unter trockenem Reinstickstoff durchgeführt. *n*-Butyllithium in Hexan und *tert*-Butyllithium in Pentan wurden von der Firma Metallgesellschaft, Hanau, bezogen; Methylolithium wurde aus Methylchlorid mit Lithiummetall in Diethylether hergestellt (*U. Schöllkopf* in Methoden der Organischen Chemie (*Houben-Weyl-Müller*), 4. Aufl., Bd. 13.1, S. 135, Thieme 1970) und in dieser etwas salzhaltigen Form eingesetzt. Der Gehalt der Lösungen wurde durch Titration mit Diphenyllessigsäure bestimmt (*W. G. Kofron* und *L. M. Baclawsky*, *J. Org. Chem.* **41**, 1879 (1976)). Diethylether und Tetrahydrofuran wurden für alle metallorganischen Ansätze über Natriumdraht getrocknet und vor Gebrauch über Lithiumaluminiumhydrid destilliert. Temperaturen von $\approx -80^\circ\text{C}$ wurden in einem Methanol/Trockeneis-Gemisch, solche von -100°C durch Zumischung von flüssiger Luft zu Methanol bis zu dessen Erstarrung erreicht.

Chromatographien: Säulentrennungen mit neutralem Aluminiumoxid oder Kieselgel 0.05–0.2 mm Merck; präparative Dünnschichtchromatographie: Kieselgel PF 254 Merck; qualitative Dünnschichtuntersuchungen: Streifen der Schichtdecke 0.25 mm Kieselgel GF 254 auf Alufolie. Fraktionen bzw. Substanzen werden in der Reihenfolge ihrer R_F -Werte aufgeführt, und zwar die mit dem höchsten R_F -Wert zuerst. – Schmelzpunkte: nicht korrigiert, Apparatur nach Dr. Tottoli der Firma Büchi. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor der Chemischen Institute der Universität Heidelberg. – Infrarot-Spektren: Gerät BE 4240 Beckman, wenn nicht anders erwähnt, in Kaliumbromid. – ^1H -NMR-Spektren: Geräte A 60, EM 360 (60 MHz), EM 390 (90 MHz) der Firma Varian und WH 300 (300 MHz) der Firma Bruker, interner Standard TMS. Die Aufspaltungsmuster wurden grundsätzlich nach 1. Ordnung analysiert. Die Kopplungskonstanten sind daher nur Näherungswerte. – Massen-Spektren: Geräte Atlas CH₄ der Firma Friedrich Krupp, CEC 21/110 B der Firma DuPont de Nemours oder ZAB der Firma Vacuum, Generators GmbH. Abkürzungen: QT = Quelltemperatur, PT = Proben temperatur. Elektronenanregungsenergie 70 eV, wenn nicht anders angegeben. Es werden im allgemeinen nur die charakteristischen Fragmente mit rel. Intensitäten $> 10\%$ angegeben.

Ester-Umlagerungen

2-Brom-4-methylphenol wurde gemäß Lit.⁴⁹⁾ mit 89% hergestellt, Sdp. $95.5-98.5^\circ\text{C}/13$ Torr (Lit.⁴⁹⁾ $77^\circ\text{C}/2$ Torr), $n_D^{20} = 1.5791$. – IR: 3515 cm^{-1} (OH). – ^1H -NMR: (CCl_4): $\delta = 2.26$ (s, 3H); 5.29 (s, OH); 6.84 (d, $J = 9$ Hz, 6-H); 7.00 (d, $J = 9$ Hz, 5-H); 7.23 (s, 3-H).

(2-Brom-4-methylphenyl)-benzoat (3a) wurde gemäß Lit.⁵⁰⁾ aus 2-Brom-4-methylphenol und Benzoylchlorid mit 72% Ausb. hergestellt. Schmp. 69°C (Lit.⁵¹⁾ $71-72^\circ\text{C}$), asbestartige Nadeln aus Ethanol. – IR: 1744 cm^{-1} (CO). – ^1H -NMR: (CDCl_3): $\delta = 2.37$ (s, 3H); 7.16 (s, 2H, 5',6'-H); 7.50–7.66 (m, 4H); 8.29 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 2,6-H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ (291.15) Ber. C 57.26 H 3.81 Br 27.45 Gef. C 57.64 H 3.90 Br 27.63

(4-Methylphenyl)-benzoat wurde aus *p*-Kresol und Benzoylchlorid mit 62% Ausb. hergestellt, Schmp. 69°C (Lit.⁵²⁾ 70°C), farblose Tafeln aus Ethanol. – ^1H -NMR (CCl_4): $\delta = 2.37$ (s, 3H); 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2',6'-H); 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 3',5'-H); 7.50 (m, 3,4,5-H); 8.18 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 2,6-H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (212.25) Ber. C 79.23 H 5.70 Gef. C 79.04 H 5.80

(2-Brom-4-methylphenyl)-pivaloat (3b) wurde aus 2-Brom-4-methylphenol und Pivaloylchlorid mit 82% Ausb. hergestellt⁵⁰⁾. Sdp. $81-87^\circ\text{C}/0.1$ Torr; $n_D^{21} = 1.5123$. – IR: 1761 cm^{-1} (CO). –

Chem. Ber. 116 (1983)

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 1.36 (s, 9H); 2.31 (s, 3H); 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 6'-H); 7.06 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 5'-H); 7.37 (s breit, 3'-H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ (271.2) Ber. C 53.15 H 5.58 Br 29.47 Gef. C 53.17 H 5.75 Br 29.67

(4-Methylphenyl)-pivalat wurde aus *p*-Kresol und Pivaloylchlorid mit 63% Ausb. hergestellt⁵⁰⁾. Schmp. 39°C (Lit.¹¹⁾ 40°C), farblose Blättchen aus Ethanol. — IR: 1756 cm^{-1} (CO). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 1.30 (s, 9H); 2.30 (s, 3H); 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 2',6'-H); 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 3',5'-H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (192.3) Ber. C 74.97 H 8.39 Gef. C 75.01 H 8.40

Allgemeine Arbeitsvorschrift für carbanionisch induzierte Umlagerungen

Ein Zweihalskolben mit Magnetrührer, Tropftrichter und Dimrothkühler mit Gaseinleitungsaufsatz wird unter Vakuum dreimal ausgeflammt und jeweils mit trockenem Reinstickstoff gespült. Nach Erkalten der Apparatur wird ein Trockenrohr aufgesetzt und unter Stickstoff die betreffende gut getrocknete Substanz sowie das absol. Lösungsmittel eingefüllt. Nach vollständigem Lösen hängt man den Kolben in ein Kühlbad, wartet 10 min auf den Temperatureausgleich und tropft dann unter gutem Rühren das Lithiumorganyl relativ schnell zu. Nach Beendigung des Halogen-Metallaustauschs (etwa 1/2 – 1 h; manchmal mit Niederschlagsbildung verbunden), läßt man allmählich auftauen und hydrolysiert bei Raumtemp. mit wenigen ml einer wäßrigen Ammoniumchloridlösung. War das eingesetzte Lösungsmittel THF, so wird dieses größtenteils abdestilliert und durch Ether ersetzt. Zur Abtrennung von Carbonsäuren extrahiert man die organische Phase mit Hydrogencarbonatlösung, aus der man die Säuren mit verd. Salzsäure freisetzt. Phenolische Produkte trennt man durch anschließendes Ausschütteln mit verd. Natronlauge und Freisetzung hieraus mit verd. Salzsäure ab. Amine werden durch Extraktion mit 15proz. Salzsäure abgetrennt; die Wiederausscheidung wird unter guter Kühlung und kräftigem Röhren mit verd. Natronlauge vorgenommen.

Anionische Umlagerung von 3a zu 2-Benzoyl-4-methylphenol (7a) (Chem.-Abstr.-Name: (2-Hydroxy-5-methylphenyl)phenylmethanon)

a) Mit *n*-Butyllithium in THF bei –78°C: Gemäß der allgemeinen Vorschrift löst man 2.26 g (7.8 mmol) 3a in 70 ml THF und kühlt auf –78°C. Die klare farblose Lösung wird beim Zutropfen eines Äquivalents *n*-Butyllithium bläulich olivgrün. Beim Auftauen ändert sich die Farbe zwischen –50 und –40°C nach gelboliv, bei der Hydrolyse dann nach intensiv gelb. Aus dem Hydrogencarbonatextrakt erhält man 63% Benzoesäure, aus dem Natronlaugeextrakt durch Ansäuern auf pH 9–8 und Aufnehmen mit Ether ein gelbes, schnell kristallisierendes Öl, das noch stark nach Kresol riecht. Aus Ethanol 0.055 g (3%) 7a, gelbe Nadeln oder Blättchen, Schmp. 82°C (Mischprobe, IR-Vergleich).

b) Mit *n*-Butyllithium in THF bei –100°C: 2.91 g (10 mmol) 3a in 50 ml THF bei gleichem Vorgehen und Reaktionsverlauf wie unter a). Neben 15–17% Benzoesäure wurden 0.34 g (16%) rohes bzw. 0.205 g (10%) reines 7a erhalten, Schmp. 82°C (Mischprobe).

c) Mit *tert*-Butyllithium in THF bei –100°C: Ansatz analog b) mit einem Äquivalent *t*-BuLi; Lösung bei Raumtemp. rotbraun, nach Hydrolyse gelbgrün; Ausb. 0.18 g (9%) 7a (neben ≈ 15% Benzoesäure). Schmp. 82°C (Mischprobe). Ein Vergleichspräparat wurde durch Erhitzen von (4-Methylphenyl)-benzoat mit AlCl_3 hergestellt^{6a)}, Schmp. 82°C (83–84°C^{6a)}). — IR: 1635, 1609 cm^{-1} (CO)⁵³⁾. — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 2.24 (s, 3H); 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 6-H); 7.1–7.7 (m, 7H); 11.72 (s, OH)⁵³⁾. — MS (PT = Raumtemp., QT = 160°C): m/z (rel. Int. %) = 212 (86, M); 211 (100, M – H); 195 (3, M – OH); 135 (45, M – C_6H_5); 134 (14, M – H, – C_6H_5); 107 (6, M – COC_6H_5); 105 (23, COC_6H_5); 77 (30, C_6H_5).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (212.25) Ber. C 79.23 H 5.70 Gef. C 79.00 H 5.83

Von beiden Produkten wurden die 2,4-Dinitrophenylhydrazone hergestellt, die identisch waren. Schmp. 240°C (hellorange Nadeln aus Eisessig, Mischprobe, IR-Vergleich).

Umlagerung von 3b zu 2-Pivaloyl-4-methylphenol (7b) (Chem.-Abstr.-Name: 1-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-2,2-dimethyl-1-propanon): Gemäß der allgemeinen Vorschrift erhält man aus 13.56 g (50 mmol) 3b in 150 ml THF bei -100°C mit 1 Äquivalent *n*-Butyllithium eine schwach gelbe Lösung, die im Laufe von 2 h intensiv gelb wird. Beim Auftauen färbt sich die Lösung bei -80°C orange, bei -65°C rotbraun und bei Raumtemp. bräunlich-gelb, bei der Hydrolyse schließlich hellgelb. Aus dem Natronlaugextrakt ist bei pH 9–8 ein gelbes Öl abtrennbar, welches über eine Vigreuxkolonne destilliert wird. Fraktion 1: Sdp. 25–50°C/0.3 Torr (laut DC Kresol); Fraktion 2: Sdp. 51°C/0.3 Torr, 2.43 g (25%) 7b, $n_D^{20} = 1.5341$. Durch Abkühlen auf Trockeneis und Anreiben mit einem Glasstab wird das hellgelbe Öl kristallin. Aus Ethanol blaßgelbliche Blättchen, Schmp. 32°C (Lit.¹¹⁾ 40°C). Ein analoger Ansatz mit *tert*-Butyllithium lieferte nur Spuren an 7b. – IR: 1638, 1611 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.43$ (s, 9H); 2.28 (s, 3H); 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 6-H); 7.15 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 5-H); 7.70 (d, $J = 1$ Hz, 3-H); 11.24 (s breit, OH). – MS (QT = 100°C): m/z (rel. Int. %) = 192 (17, M); 135 (100, M – $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $m^* = 95$); 107 (9, M – $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, – CO, $m^* = 85$); 77 (8, C_6H_5).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (192.3) Ber. C 74.97 H 8.39 Gef. C 74.68 H 8.40

Amidumlagerungen

***N*-(4-Methylphenyl)benzamid** wurde aus *p*-Toluidin und Benzoylchlorid in Toluol mit 99% Ausb. erhalten. Schmp. 154°C (Lit.⁵⁴⁾ 161°C), lange, farblose Nadeln aus Ethanol. – IR: 3321 (NH); 1650 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.31$ (s, 3H); 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 3',5'-H); 7.30–7.60 (m, 5H); 7.84 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 2,6-H); 8.26 (s breit, NH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$ (211.3) Ber. C 79.59 H 6.20 N 6.63 Gef. C 78.60 H 6.17 N 6.52

***N*-(2-Brom-4-methylphenyl)benzamid (11a)** wurde aus obigem Amid und Brom in Chloroform zu 89% erhalten⁵⁵. Schmp. 143°C (147–148°C⁵⁶), flitterartige Nadeln aus Ethanol. – IR: 3260 (NH); 1652 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.33$ (s, 3H); 7.20 (d breit, $J = 8$ Hz, 5'-H); 7.41 (s breit, 3'-H); 7.47–7.65 (m, 3H); 7.98 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 2,6-H); 8.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 6'-H; unterlagert von HN, D_2O -Austausch!).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}$ (290.2) Ber. C 57.95 H 4.17 Br 27.54 N 4.83
Gef. C 57.96 H 4.26 Br 27.35 N 4.65

***N*-(2-Brom-4-methylphenyl)-*N*-methylbenzamid (12a)** wurde aus 11a nach einem Phasentransfer-katalytischen Verfahren⁵⁷ als braunes, teils kristallines Öl erhalten. Aus Methanol 36.9 g (61%), farblose Prismen, Schmp. 70°C. – IR: 1649 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 2.26$ (s, 3H); 3.27 (s, 3H); 6.90 (s, 2H, 5',6'-H); 7.05–7.36 (m, 6H). – MS (PT = 60°C, QT = 150°C): m/z (rel. Int. %) = 303 (4, M); 224 (95, M – Br); 198 (4, M – COC_6H_5); 118 (8, M – Br, – COC_6H_5); 105 (100, COC_6H_5); 91 (16, C_7H_7); 77 (38, C_6H_5).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}$ (304.2) Ber. C 59.23 H 4.64 Br 26.27 N 4.60
Gef. C 58.96 H 4.71 Br 26.25 N 4.37

Anionische Umlagerung von 12a zu 2-Benzoyl-*N*,4-dimethylanilin (14a)

a) Mit *n*-Butyllithium in THF bei -100°C: 6.08 g (20 mmol) 12a in 100 ml THF werden laut allgemeiner Umlagerungsvorschrift mit 1 Äquivalent *n*-Butyllithium bei -100°C behandelt. Aus der kirschroten Lösung fällt nach etwa 1 h ein farbloser Niederschlag aus, der beim anschließenden Auftauen wieder in Lösung geht. Bei -45°C liegt dann eine tief blutrote klare Lösung vor, die sich bei der Hydrolyse intensiv gelb färbt. Bei der Aufarbeitung fällt 14a als gelbes Öl an, welches nach Zugabe von wenig Ethanol bei 0°C kristallin wird; Ausb. 3.24 g (72%), Schmp. 63°C,

Chem. Ber. 116 (1983)

lange gelbe Nadeln. Aus wenig Ethanol oder Petrolether 2.69 g (60%), Schmp. 65°C, längliche, glänzend gelbe Blättchen.

b) Mit *tert*-Butyllithium in THF bei -100°C erhält man analog 96% rohes und nach Umkristallisieren aus Petrolether 85% reines 14a, Schmp. 65°C (Mischprobe).

c) Mit *tert*-Butyllithium in Ether bei -75°C erhält man bei analogem Vorgehen unter schwacher Rosafärbung sofort einen farblosen Niederschlag des offensichtlich in Ether schlechter löslichen Lithiumaryls. Beim Erwärmen wird die Lösung zwar ebenfalls blutrot, aber der Niederschlag geht nicht in Lösung, so daß bei Raumtemp. ein roter Schlamm vorliegt. Die Hydrolyse führt zu einer rötlich gelbbraunen Lösung, aus der 35% rohes Aminobenzophenon 14a isoliert werden, Schmp. 61°C. Aus Ethanol 22% Reinprodukt (Mischprobe), Schmp. 64.5°C.

d) Mit *tert*-Butyllithium in Ether bei -100°C erhält man analog 71% rohes und aus Ethanol 58% reines 14a, Schmp. 65°C (Mischprobe). - IR: 3375 (NH); 1640 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.15 (s, 3H); 2.92 (d, J = 5 Hz, 3H, s nach D₂O-Austausch); 6.55 (d, J = 8.5 Hz, 6-H); 7.11 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 5-H); 7.18 (s breit, 3-H); 7.3-7.7 (m, 5H); 8.30 (s breit, D₂O-Austausch). - MS (PT = 45°C, QT = 150°C): m/z (rel. Int. %) = 225 (100, M); 224 (78, M - H); 209 (14, M - H, - CH₃); 208 (55, M - OH); 193 (9, M - OH, - CH₃); 148 (23, M - C₆H₅); 120 (7, M - COC₆H₅); 112.5 (5, M²⁺); 112 (3, M - H²⁺); 105 (12, COC₆H₅); 91 (21, C₇H₇); 77 (30, C₆H₅).

C₁₅H₁₅NO (225.3) Ber. C 79.97 H 6.71 N 6.22 Gef. C 79.94 H 6.99 N 5.98

Ein photolytisch¹⁸⁾ aus *N*-Methyl-*N*-(4-methylphenyl)benzamid (16a, H statt D) mit nur 2% Ausb. erhaltenes Vergleichspräparat erwies sich als identisch mit dem Produkt der carbanionisch induzierten Umlagerung (Mischprobe, IR- und ¹H-NMR-Vergleich).

Wurde ein Ansatz analog b) 1 h bei -100°C gehalten und dann mit D₂O hydrolysiert, so konnte man 83% 16a isolieren, das laut ¹H-NMR und MS zu etwa 86% monodeutert war. - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.26 (s, 3H); 3.37 (s, 3H); 6.9 (m, 3.1-3.2H statt 4H wie bei 16a, H statt D); 7.15 (m, 5H). - MS: Deuterierungsgrad bei E = 12 eV 84.8%; bei E = 15 eV 87.3%; mittlerer Deuterierungsgrad 86 ± 2.5%.

N-Methyl-*N*-(4-methylphenyl)benzamid (16a, H statt D) wurde aus *N*-(4-Methylphenyl)benzamid und Dimethylsulfat analog Lit.⁵⁷⁾ hergestellt. Schmp. 68°C (Lit.⁵⁸⁾ 53°C), farblose Prismen aus Methanol. - IR: 1636 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.27 (s, 3H); 3.40 (s, 3H); 6.93 (s, 4H); 7.18 (m, 5H).

C₁₅H₁₅NO (225.3) Ber. C 79.97 H 6.71 N 6.22 Gef. C 79.84 H 6.80 N 6.28

N-(4-Methylphenyl)pivalamid wurde aus *p*-Toluidin und Pivaloylchlorid in Toluol mit 75% Ausb. erhalten, Schmp. 118°C (Lit.⁵⁹⁾ 120°C), farblose Prismen aus Ethanol. - IR: 3315 (NH); 1655 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.29 (s, 9H); 2.29 (s, 3H); 7.08 (d, 3,5-H); 7.39 (d, 2,6-H); J = jeweils 8.5 Hz; 7.34 (s breit, NH, D₂O-Austausch).

C₁₂H₁₇NO (191.3) Ber. C 75.35 H 8.96 N 7.32 Gef. C 75.51 H 9.09 N 7.41

N-(2-Brom-4-methylphenyl)pivalamid (11b) wurde analog 11a mit 69% Ausb. hergestellt, Schmp. 63°C, farblose, lange Prismen aus Ethanol. - IR: 3323 (NH); 1660 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.31 (s, 9H); 2.29 (s, 3H); 7.08 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 5-H); 7.29 (s, J = 1.8 Hz, 3-H); 7.80 (s breit, NH, D₂O-Austausch); 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 6-H).

C₁₂H₁₆BrNO (270.2) Ber. C 53.35 H 5.97 Br 29.58 N 5.18
Gef. C 53.52 H 6.16 Br 29.31 N 4.92

N-(2-Brom-4-methylphenyl)acetamid wurde gemäß Lit.⁶⁰⁾ mit 89% Ausb. hergestellt, Schmp. 114°C (Lit.⁶⁰⁾ 116-117°C), farblose Nadeln aus Ethanol.

N-(2-Brom-4-methylphenyl)-*N*-methylacetamid wurde analog 12a (gemäß Lit.⁵⁷⁾ mit 91% Ausb. erhalten, Schmp. 55–56°C, farblose Kristalle aus Petrolether. – IR: 1665 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.70, 2.40, 3.10 je (s, 3H); 7.15 (s, 2H, 5,6-H); 7.45 (s, 3-H).

C₁₀H₁₂BrNO (242.1) Ber. C 49.61 H 5.00 Br 33.00 N 5.79
Gef. C 49.89 H 5.26 Br 33.01 N 5.55

2-Brom-*N*,4-dimethylanilin wurde aus obigem Acetamid durch 12 h Kochen in Methanol/KOH (120 g Acetamid, 403 g KOH in 1 l Methanol) mit 60% Ausb. hergestellt. Sdp. 121–124°C/13 Torr; n_D^{20} = 1.5915. – IR: 3430 cm⁻¹ (NH). – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.20 (s, 3H); 2.85 (d, J = 5 Hz, 3H); 4.05 (s breit, 1H, NH); 6.40 (d, J = 8.5 Hz, 6-H); 6.90 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 5-H); 7.15 (d, J = 1.5 Hz, 3-H).

C₈H₁₀BrN (200.1) Ber. C 48.03 H 5.04 Br 39.94 N 7.00
Gef. C 47.88 H 5.13 Br 40.01 N 6.97

N-(2-Brom-4-methylphenyl)-*N*-methylpivalamid (12b)

a) *Phasentransfer-Methylierung*⁵⁷⁾ von 11b lieferte ein gelbes Öl, dessen Destillation über eine Vigreuxkolonne nur zur Anreicherung des gewünschten Produktes führte. Fraktion 1: Sdp. 72–83°C/0.07 Torr, farbloses Öl (DC: 3 Substanzen), Fraktion 2: Sdp. 84–90°C/0.07 Torr, farbloses Öl (DC: 2 Substanzen). Bei Zugabe einiger Impfkristalle zu Fraktion 2 kristallisierten bei 0°C nach 2 Tagen 7.4 g (13%) 12b aus. Schmp. 47°C, farblose Nadeln aus Methanol.

b) Durch Erhitzen von 20 g (0.10 mol) 2-Brom-*N*,4-dimethylanilin und 0.10 mol Pivaloylchlorid in Toluol erhält man ein braunes Öl, welches über eine Vigreuxkolonne destilliert wird. Fraktion 1: Sdp. 52–85°C/0.05 Torr, rotes Öl (Vorlauf), Fraktion 2: Sdp. 86–90°C/0.05 Torr, gelbes Öl (DC: noch unrein). Nach Säulenchromatographie (Kieselgel/Methylenchlorid) wird erneut destilliert. Sdp. 90°C/0.07 Torr, schwach gelbliches Öl, n_D^{23} = 1.5425. Durch Tiefkühlung und Anreiben erhält man einen farblosen Feststoff, der aus wenig Methanol umkristallisiert wird. Ausb. 17.73 g (62%), Schmp. 47°C. – IR: 1644 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.00 (s, 9H); 2.38 (s, 3H); 3.04 (s, 3H); 7.12 (s breit, 2H, 5,6-H); 7.42 (s breit, 3-H).

C₁₃H₁₈BrNO (284.2) Ber. C 54.94 H 6.38 Br 28.12 N 4.93
Gef. C 54.76 H 6.65 Br 27.90 N 4.87

Anionische Umlagerung von 12b zu *N*,4-Dimethyl-2-pivaloylanilin (14b)

a) Mit *tert*-Butyllithium in Ether bei –100°C analog der allgemeinen Umlagerungsvorschrift erhält man aus 2.84 g (10 mmol) 12b in 50 ml Ether bei –100°C und 1 Äquivalent *t*-BuLi eine orangerote Lösung, die beim Auftauen allmählich weinrot wird. Die Hydrolyse führt zu einer gelben Lösung, aus der durch die übliche Aufarbeitung 1.59 g (78%) 14b gewonnen werden. Aus Ethanol 1.19 g (58%) farblose Kristalle, Schmp. 52°C.

b) Mit *tert*-Butyllithium (1 Äquivalent) in THF bei –100°C erhält man bei gleichem Reaktionsverlauf 1.354 g (66%) rohes und aus Ethanol 0.972 (48%) reines 14b vom Schmp. 52°C.

c) Mit 1.5 Äquivalenten *tert*-Butyllithium in THF bei –100°C erhält man bei gleichem Reaktionsverlauf 2.04 g (99%) rohes und aus Ethanol 1.655 g (81%) reines 14b, Schmp. 52°C. – IR: 3370 (NH); 1637 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.36 (s, 9H); 2.25 (s, 3H); 2.84 (s breit, 3H); 6.52 (d, J = 8.5 Hz, 6-H); 7.03 (dd, J = 8.5, 2 Hz, 5-H); 7.55 (s breit, 3-H); 7.80 (s sehr breit, NH, D₂O-Austausch). – MS (PT = 20°C, QT = 80°C): m/z (rel. Int. %) = 205 (26, M); 148 (100, M – C(CH₃)₃); 130 (4, M – C(CH₃)₃ – H₂O, m^* = 114); 120 (11, M – C(CH₃)₃ – CO, m^* = 97.5); 91 (11, C₇H₇).

C₁₃H₁₉NO (205.15) Ber. C 76.06 H 9.33 N 6.82 Gef. C 76.04 H 9.54 N 6.63

N-(9-Phenanthryl)benzamid: Aus 6.25 g (32.3 mmol) 9-Phenanthrenamin und 4.55 g (32.3 mmol) Benzoylchlorid in Toluol erhält man ein Produktgemisch, das mit Methylenchlorid ausgekocht wird; der unlösliche Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. 4.16 g (43%), Schmp. 194–195°C, farblose Nadeln. – IR: 3269 (NH); 1648 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 7.50–7.80 (m, 7H); 7.90–8.25 (m, 5H); 8.80–9.00 (m, 2H, 4',5'-H); 10.00 (s, 1H, NH, D₂O-Austausch).

C₂₁H₁₅NO (297.4) Ber. C 84.82 H 5.09 N 4.71 Gef. C 84.44 H 5.21 N 4.30

N-(10-Brom-9-phenanthryl)benzamid: Aus 4.05 g (13.6 mmol) *N*-(9-Phenanthryl)benzamid erhält man mit Brom in Chloroform ein Rohprodukt, das man in Aceton löst. Man versetzt solange mit Tetrachlormethan, bis sich die Lösung trübt, erhitzt dann zum Sieden und bringt mit Aceton den Niederschlag gerade wieder in Lösung; sodann läßt man langsam abkühlen, wobei sich farblose Kristalle abscheiden. Ausb. 4.57 g (89%), Schmp. 238°C. – IR: 3289 (NH); 1659 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 7.50–7.90 (m, 7H); 7.95–8.25 (m, 3H); 8.40 (m, 1H); 8.90 (m, 2H, 4',5'-H); 10.71 (s, 1H, NH).

C₂₁H₁₄BrNO (376.3) Ber. C 67.04 H 3.75 Br 21.24 N 3.72
Gef. C 67.05 H 3.83 Br 21.07 N 3.51

N-(10-Brom-9-phenanthryl)-*N*-methylbenzamid (17a) wurde mit 67% Ausb. gemäß Lit.⁵⁷⁾ erhalten, Schmp. 163–164°C, farblose Kristallplatten aus Aceton. – IR: 1650 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.47 (s, 3H); 6.75–7.10 (m, 3H); 7.20–7.40 (m, 2H); 7.50–7.80 (m, 4H); 8.00–8.35 (m, 2H); 8.40–8.80 (m, 2H). – MS (PT = 130°C, QT = 140°C): *m/z* (rel. Int. %) = 389 (2, M); 310 (100, M – Br); 243 (7, M – C₆H₅COCNCH₃); 190 (10, M – Br, – CH₃, – COC₆H₅); 176 (9, M – Br, – C₆H₅CONCH₃); 164 (6, M – Br, – C₆H₅COCNCH₃); 105 (42, C₆H₅CO); 77 (42, C₆H₅).

C₂₂H₁₆BrNO (390.3) Ber. C 67.71 H 4.13 Br 20.47 N 3.59
Gef. C 67.09 H 4.27 Br 21.86 N 2.31

Anionische Umlagerung von 17a zu 10-(Methylamino)-9-phenanthrophenon (18b): Gemäß der allgemeinen Umlagerungsvorschrift entsteht bei der Umsetzung von 1.95 g (5.0 mmol) 17a in 50 ml THF bei –100°C mit 1 Äquivalent *tert*-Butyllithium eine gelbbraune Lösung, die sich unter Farbwechsel über orangegelb nach intensiv gelb trübt und nach etwa 1 1/4 h eine farblose Fällung erkennen läßt. Beim Auftauen geht die Fällung unter allmählicher Rötung bis –70°C in Lösung. Bei Raumtemp. liegt eine rote, gelb ablaufende Lösung vor, die bei der Hydrolyse gelborange wird. Bei der üblichen Aufarbeitung erhält man 1.139 g (73%) eines schnell kristallisierenden Öls. Aus Ethanol 1.06 g (68%), intensiv gelbe Nadeln in kugeligen Aggregaten, Schmp. 105.5–106°C. – IR: 3472 (NH); 1667 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR (CDCl₃, Zuordnung war nur teilweise möglich⁶¹⁾): δ = 2.86 (s, 3H); 4.05 (s breit, NH); 7.35–7.51 (m, 5H); 7.57 (t, *J* = 7.35 Hz, 1H, 4'-H); 7.67 (td, *J* = 7.7, 7.35, 1.5 Hz, 1H); 7.74 (td, *J* = 8.1, 7.35, 1.5 Hz, 1H); 7.90 (dd, *J* = 7.35, 1.5 Hz, 2H, 2',6'-H); 8.22 (d breit, *J* = 8.1 Hz, 1H, 4-H); 8.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 1-H); 8.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 5-H). – MS (PT = 99°C, QT = 174°C): *m/z* (rel. Int. %) = 311 (94, M); 310 (13, M – H); 294 (100, M – OH); 234 (43, M – C₆H₅); 206 (9.5, M – COC₆H₅); 204 (14, M – C₆H₅, – HNCH₃); 191 (11, M – COC₆H₅, – CH₃); 190 (11.5, M – COC₆H₅, – CH₃, – H); 179 (14.5, M – COC₆H₅, – HCN); 178 (13, M – COC₆H₅, – HCN, – H); 177 (9, M – COC₆H₅, – NCH₃); 176 (14, M – COC₆H₅, – NHCH₃); 163 (10, M – COC₆H₅, – CH₃, – HCN, – H); 105 (9.5, C₆H₅CO); 77 (15.5, C₆H₅).

C₂₂H₁₇NO (311.4) Ber. C 84.86 H 5.50 N 4.50 Gef. C 84.61 H 5.44 N 4.25

N,N-Bis(4-methylphenyl)benzamid (24)⁶²⁾ wurde aus Di-*p*-tolylamin und Benzoylchlorid in Pyridin mit 79% Ausb. hergestellt, Schmp. 123–124°C, farblose Prismen aus Ethanol. – IR: 1660 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.29 (s, 6H); 6.95 (s, 8H); 7.05–7.50 (m, 5H).

C₂₁H₁₉NO (301.4) Ber. C 83.69 H 6.35 N 4.65 Gef. C 83.39 H 6.63 N 4.41

Umsetzung von 24 mit Butyllithium: Werden 3.014 g (10 mmol) 24 in 100 ml THF bei -100°C wie üblich mit 1 Äquivalent *tert*-Butyllithium umgesetzt, so entsteht zunächst eine gelbe Lösung, die nach 1 h braun, beim Auftauen gelborange und bei der Hydrolyse schwach gelb wird. Ein DC zeigt mehrere farblose und eine gelbe Substanz. Mit Salzsäure lassen sich aber nur 0.703 g (36%) Di-*p*-tolylamin (Schmp. $77-78^{\circ}\text{C}$) abtrennen. Mit Hydrogencarbonatlösung lassen sich 0.486 g (40%) Benzoesäure abtrennen (Schmp. $118-120^{\circ}\text{C}$, Mischprobe). Der Rückstand der organischen Phase wird in wenig Ethanol gelöst und die Lösung auf -20°C abgekühlt, wobei 0.654 g (22%) Edukt auskristallisieren (Schmp. 122.5°C , Mischprobe, NMR-Vergleich). Das restliche Öl wird nach Trocknen einige Tage an der Luft stehengelassen, wobei sich farblose Kristalle abscheiden, die dreimal aus Ethanol umkristallisiert werden: 0.46 g (13%) 4-*tert*-Butyl-*N,N*-bis(4-methylphenyl)benzamid (26), Schmp. 164°C (Mischprobe, Spektrenvergleich). – IR: 1663 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.24$ (s, 9H); 2.29 (s, 6H); 7.03 (s, 8H); 7.20 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H, 3,5-H); 7.43 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H, 2,6-H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}$ (357.5) Ber. C 83.98 H 7.61 N 3.93 Gef. C 84.04 H 7.60 N 4.06

Ein identisches Vergleichspräparat wurde aus 3.55 g (18 mmol) Di-*p*-tolylamin und 3.55 g (18 mmol) 4-*tert*-Butylbenzoylchlorid in Toluol hergestellt: Ausb. 6.07 g (94%), Schmp. 169°C , farblose Nadeln aus Ethanol.

N-Methyl-*N*-phenylpivalamid (29) wurde aus 5.36 g (50 mmol) *N*-Methylanilin und 6.03 g (50 mmol) Pivaloylchlorid in Toluol hergestellt. Nach Reinigung mit Aktivkohle erhält man aus Ethanol lange, farblose Prismen; Ausb. 5.7 g (60%), Schmp. 79°C (Lit.⁶³ 82°C). – IR: 1630 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3): $\delta = 1.04$ (s, 9H); 3.20 (s, 3H); 7.1–7.5 (m, 5H).

Umsetzung von 29 mit Butyllithium: Werden 1.91 g (10 mmol) 29 in 50 ml THF bei -100°C in der üblichen Weise mit 1 Äquivalent *t*-BuLi umgesetzt, so entsteht eine gelbe Lösung, die nach 2 h trüb, bei -80°C hellbraun und bei der Hydrolyse wieder gelb wird. Das DC zeigt 1 Hauptprodukt und mehrere Nebenprodukte. Mit Salzsäure lassen sich 1.21 g (63%) 1-Anilino-3,3-dimethyl-2-butanon (32b) abtrennen; Schmp. 70°C (Lit.²³ $72-73^{\circ}\text{C}$), Nadeln aus Ethanol. – IR: 3404 (NH); 1707 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.23$ (s, 9H); 4.08 (s, 2H); 4.65 (s breit, NH); 6.59 (dd, $J \approx 8.5$, 1 Hz, 2,6-H); 6.68 (tt, $J = 8.0$, $\approx 1\text{ Hz}$, 4-H); 7.16 (t, $J_{1,2} \approx 8.5\text{ Hz}$, 3,5-H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$ (191.3) Ber. C 75.35 H 8.96 N 7.32 Gef. C 75.19 H 8.98 N 7.22

Durch säulenchromatographische Aufarbeitung (Kieselgel/Methylenchlorid) der nicht extrahierbaren Anteile des Ansatzes erhält man 0.12 g (4%) *N*-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)-*N*-phenylpivalamid (31), Schmp. 90°C , farblose Nadeln aus Ethanol. – IR: 1717 (CO-Keton); 1636 cm^{-1} (CO-Amid). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.02$ (s, 9H); 1.13 (s, 9H); 4.36 (s, 2H); 7.15 (s, 5H). – MS (PT = Raumtemp., QT = 200°C): m/z (rel. Int. %) = 275 (0.4, M); 218 (10.3, M – C_4H_9); 190 (25.1, M – $\text{C}_4\text{H}_9\text{CO}$); 106 (35.9, M – C_4H_9 , – C_4H_9 , – 2 CO); 105 (5, M – 2 $\text{C}_4\text{H}_9\text{CO}$); 104 (4.7, M – C_4H_9 , – C_4H_{10} , – 2 CO); 85 (44.5, $\text{C}_4\text{H}_9\text{CO}$); 77 (6.5, C_6H_5); 57 (100, C_4H_9).

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (275.4) Ber. C 74.14 H 9.15 N 5.09 Gef. C 74.01 H 9.27 N 4.87

N,N-Bis(4-methylphenyl)pivalamid (33) wurde analog 24 aus 19.7 g (0.10 mol) Di-*p*-tolylamin und 18.1 g (0.15 mol) Pivaloylchlorid in Pyridin hergestellt. Ausb. 15.95 g (57%), Schmp. 97°C , farblose, feine Blättchen aus Ethanol. – IR: 1639 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.12$ (s, 9H); 2.28 (s, 6H); 7.10 (s, 8H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$ (281.4) Ber. C 81.10 H 8.24 N 4.98 Gef. C 81.26 H 8.50 N 4.95

Umlagerung von 33 zu 2,2,4,4-Tetramethyl-3-[2-(4-methylphenylamino)-5-methylphenyl]-3-pentanol (35b)

a) Mit 1 Äquivalent *tert*-Butyllithium: Aus 2.814 g (10 mmol) 33 in 50 ml THF bei -100°C erhält man wie üblich mit 1 Äquivalent *t*-BuLi eine trübe rotbraune Lösung, die nach 2 h bei

– 100°C und etwa 10 h bei – 78°C sowie beim Auftauen auf Raumtemp. kaum farbliche Veränderungen zeigt. Bei der Hydrolyse entsteht eine blaßgelbliche Lösung, deren DC nur ein Produkt und unumgesetztes Edukt erkennen läßt. Das Produkt läßt sich mit halbkonz. Salzsäure extrahieren: 1.66 g (49%) rohes 35b. Aus Ethanol/Petrolether (1:1) 1.47 g (43%) reines 35b, Schmp. 143°C, farblose Nadeln, werden am Licht langsam gelb. Nach der Salzsäureextraktion lassen sich aus der Etherphase 1.395 g (50%) unumgesetztes Edukt zurückgewinnen.

b) Mit 2 Äquivalenten *tert*-Butyllithium: 1.407 g (5.0 mmol) 33 werden wie oben mit 2 Äquivalenten *t*-BuLi umgesetzt. Bei gleichem Reaktionsverlauf ist mit DC kein Edukt mehr nachweisbar und außer dem Produkt 35b nur ein starker brauner Fußfleck erkennbar. Man isoliert 1.323 g (78%) rohes 35b. Aus Ethanol/Petrolether (1:1) 1.02 g (60%) reines 35b, Schmp. 143°C. – IR: 3286 (NH); 3094 cm^{-1} (OH). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ = 1.15 (s, 18H); 2.20 (s, 3H); 2.32 (s, 3H); 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 2',6'-H); 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 3',5'-H); 6.96 (m, 3H, 3,4-H + HN); 7.49 (d, J = 1.2 Hz, 6-H); 7.77 (s, OH, D_2O -Austausch). – MS (PT = Raumtemp., QT = 210°C): m/z (rel. Int. %) = 339 (8.9, M); 282 (100, M – C_4H_9); 264 (31, M – C_4H_9 , – H_2O); 249 (13.4, M – C_4H_9 , – H_2O , – CH_3); 226 (15.6, M – C_4H_9 , – C_4H_9); 225 (13.4, M – 2 C_4H_9); 224 (28.5, M – 2 C_4H_9 , – H); 210 (12.2, M – 2 C_4H_9 , – CH_3); 197 (26.6, $(\text{C}_7\text{H}_7)_2\text{NH}$); 57 (15.2, C_4H_9).

$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}$ (339.5) Ber. C 81.36 H 9.80 N 4.13 Gef. C 81.21 H 9.79 N 4.01

Amidin-Umlagerung

4-Methyl-*N*-(4-methylphenyl)benzamid wurde aus *p*-Toluidin und *p*-Toluoylchlorid in Toluol mit 95% Ausb. gewonnen, Schmp. 158°C (Lit.⁶⁴) 160°C), farblose Kristalle aus Ethanol. – IR: 3358 (NH); 1648 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.30 (s, 3H); 2.35 (s, 3H); 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 3',5'-H); 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 3,5-H); 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2',6'-H); 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2,6-H); 8.08 (s breit, NH, D_2O -Austausch).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$ (225.3) Ber. C 79.97 H 6.71 N 6.22 Gef. C 79.77 H 6.77 N 6.02

4-Methyl-*N*-(4-methylphenyl)benzimidoylchlorid (37) erhält man analog Lit.⁶⁵ aus obigem Amid und Phosphorpentachlorid mit 89% Ausbeute. Sdp. 149–155°C/0.6 Torr, hellgelber Feststoff, Schmp. 47–48°C. Aus Petrolether hellgelbe Blättchen mit Schmp. 55–56°C. – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 2.32 (s, 3H); 2.38 (s, 3H); 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2',6'-H); 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 3',5'-H); 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 3,5-H); 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2,6-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}$ (243.7) Ber. C 73.92 H 5.79 Cl 14.54 N 5.75
Gef. C 74.07 H 5.98 Cl 14.25 N 5.46

*N*¹-(2-Brom-4-methylphenyl)-*N*¹,4-dimethyl-*N*²-(4-methylphenyl)benzamidin (39a): Man tropft zu 19.2 g (96 mmol) 2-Brom-*N*,4-dimethylanilin in 100 ml Ether bei 0°C 1 Äquivalent *n*-Butyllithium und nach 1/2 h 23.4 g (96 mmol) 37 in 50 ml Ether. Aus der hierbei entstehenden schwach rosafarbenen Lösung fällt nach 5 min ein farbloser Niederschlag aus. Man läßt ca. 12 h bei Raumtemp. rühren, ersetzt dann den Ether durch Methylenchlorid, filtriert vom darin unlöslichen Lithiumchlorid ab und destilliert das Lösungsmittel ab. Das verbleibende gelbe, zähe Öl wird mit wenig Tetrachlormethan versetzt und mehrere Tage bei 0°C aufbewahrt. Die sehr langsam wachsenden gelben Kristalle enthalten laut Analyse etwa 50% Tetrachlormethan; ebenso wird beim Umkristallisieren aus Toluol das Lösungsmittel mit eingeschlossen und kann auch in der Trockenpistole nicht entfernt werden. Schmp. 137–139°C (aus Tetrachlormethan), 153–154°C (aus Toluol). Lösungsmittelfreie Kristalle lassen sich gewinnen, indem man in wenig Methylenchlorid löst, hochsiedenden Petrolether zugibt, in der Kälte das Methylenchlorid vorsichtig im Rotationsverdampfer entfernt und unter Zugabe einiger Keimkristalle anschließend noch einige h bei Raumtemp. rührt, wobei allmählich hellgelbe Kristalle ausfallen. Nach dreimaliger Wiederholung dieser Prozedur ist der Schmp. konstant. Ausb. 13.17 g (34%), Schmp. 90°C.

– IR: 1610, 1598 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.10 (s, 3H); 2.17 (s, 6H); 3.36 (s, 3H); 6.50 (d, J = 8.5 Hz, 2'', 6''-H); 6.7–7.1 (m, 8H); 7.28 (s, 3'-H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrN}_2$ (407.4) Ber. C 67.81 H 5.69 Br 19.62 N 6.88

Gef. C 67.82 H 5.95 Br 19.65 N 6.91

Anionische Umlagerung von 39a zu N,4-Dimethyl-2-[(4-methylphenyl)(4-methylphenylimino)-methyl]anilin (41b): 4.074 g (10 mmol) 39a in 50 ml THF werden bei -78°C mit 1 Äquivalent *tert*-Butyllithium analog der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Es entsteht eine hellolivgrüne Lösung, die ihre Farbe über gelbbraun nach orange gelb verändert und langsam trübe wird. Beim Auftauen entsteht bis etwa -55°C ein dicker, farbloser Brei, der sich bei weiterem Auftauen ab -40°C unter Auflösung zu röten beginnt, bis bei -20°C eine tiefblutrote klare Lösung vorliegt. Hydrolyse führt zu einer gelben Lösung, die nach Zugabe von Ether von der wäßrigen Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit wird. Das verbleibende, zähe, gelbe Öl kann zur Reinigung destilliert oder umkristallisiert werden; die Ausbeuten sind in beiden Fällen gleich. Alle Arbeiten müssen unter Stickstoff ausgeführt werden. Ausb. 3.15 g (96%), Sdp. $175\text{--}180^\circ\text{C}/0.07$ Torr, gelbes Öl, erstarrt glasartig, Schmp. $45\text{--}47^\circ\text{C}$ (DC- und analysenrein; auf DC schnelle Zers.). Aus Petrolether hellgelbe Kristalle, Schmp. 107°C . – IR: 3406 (NH); 1623 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.09 (s, $\approx$ 2.5H) + 2.16 (s, $\approx$ 0.5H); 2.21 (s, 3H); 2.30 (s, $\approx$ 2.5H) + 2.39 (s, $\approx$ 0.5H); 2.56 (s, $\approx$ 0.5H) + 2.95 (d, J = 4.4 Hz, $\approx$ 2.5H); D_2O -Austausch bringt die Kopplung des Signals bei δ = 2.95 zum Verschwinden und verschärft das Signal bei 2.56. Aus den Methylsignalintensitäten ergibt sich das *E/Z*-Verhältnis zu $\approx$ 5:1. Wegen partieller Signalüberlagerungen können im Aromatenbereich nur die Signale des überwiegenden *E*-Isomeren zugeordnet werden. 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 2'', 6''-H); 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 6-H); 6.82 (d, J = 1.5 Hz, 3-H); 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 3'', 5''-H); 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 3', 5'-H); 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 2', 6'-H); 7.12 (dd, $J_{1,2}$ = 8.1, 1.5 Hz, 5-H); 9.25 (d breit, J = 4.5 Hz, NH). – MS (PT = Raumtemp., QT = 200°C): m/z (rel. Int. %) = 328 (18.7, M); 327 (13.3, M – H); 222 (100, M – $\text{C}_7\text{H}_7\text{NH}$); 221 (22.1, M – $\text{C}_7\text{H}_7\text{NH}_2$); 207 (13.1, M – $\text{C}_7\text{H}_7\text{NH}$, – CH_3); 91 (12.1, C_7H_7).

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2$ (328.5) Ber. C 84.11 H 7.36 N 8.53 Gef. C 83.86 H 7.48 N 8.69

Hydrolyse von 41b: Man löst 3.15 g (9.6 mmol) 41b in 100 ml Ether, schüttelt mit 15proz. Salzsäure mehrfach aus und trennt die Phasen. Die dunkelrote Salzsäurephase wird mit Chloroform extrahiert, wobei das rote Produkt übergeht. Der verbleibende Salzsäureextrakt wird mit Hydrogencarbonat neutralisiert und das sich ausscheidende braune Öl ausgeethert. Trocknen über Natriumsulfat, Eindampfen im Rotationsverdampfer und Umkristallisieren aus Cyclohexan liefern 0.756 g (74%) farblose Blättchen von *p*-Toluidin, Schmp. 42.5°C (Mischprobe). Der Rückstand des Chloroformextrakts, ein braungelbes kristallisierendes Öl, wird aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält 1.44 g (63%) intensiv gelbe Nadeln von *N*,4-Dimethyl-2-(4-methylbenzoyl)-anilin (40), Schmp. 97°C . – IR: 3380 (NH); 1643 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.17 (s, 3H); 2.43 (s, 3H); 2.93 (d, J = 4.4 Hz, wird s bei D_2O -Zugabe, 3H); 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 6-H); 7.22–7.27 (m, 4H); 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2', 6'-H); 8.26 (s breit, NH). – MS (PT = Raumtemp., QT = 180°C): m/z (rel. Int. %) = 239 (100, M); 238 (76, M – H); 224 (24.5, M – CH_3); 222 (49, M – OH); 207 (7.1, M – CH_3 , – OH); 148 (13, M – C_7H_7); 119 (7.6, M – $\text{C}_7\text{H}_7\text{NCH}_3$); 91 (18, C_7H_7).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$ (239.3) Ber. C 80.30 H 7.16 N 5.85 Gef. C 80.54 H 7.42 N 5.86

Versuch zur Enamin-Umlagerung

Diphenylacetaldehyd wurde nach drei Methoden hergestellt:

1. Durch Pinakolon-Umlagerung⁶⁶⁾ von *meso*-1,2-Diphenyl-1,2-ethandiol⁶⁷⁾ mit 42% Ausbeute.

2. Durch Umsetzung von Ethoxyessigsäure-ethylester⁶⁸⁾ mit Phenylmagnesiumbromid und nachfolgende Pinakolon-Umlagerung gemäß Lit.⁶⁹⁾ mit 75% Ausbeute.

3. Durch Pinakolon-Umlagerung von 1,1-Diphenyl-1,2-ethandiol⁷⁰⁾ mit 73% Ausbeute.

Sdp. 105–110°C/0.05 Torr (Lit.⁶⁶⁾ 116–117°C/1.5 Torr); $n_D^{20} = 1.5892$. – IR: 2809, 2724 (CO–H); 1730 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 4.72$ (d, $J = 2.8$ Hz, 1H); 7.0–7.4 (m, 10H); 9.81 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H).

2-Brom-*N*-(2,2-diphenylvinyl)-*N*,4-dimethylanilin (42): Man erhitzt 19.4 g (0.10 mol) Diphenylacetaldehyd, 21 g (0.105 mol) 2-Brom-*N*,4-dimethylanilin und 0.020 g *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol am Wasserabscheider. Wenn kein Wasser mehr übergeht (ca. 2 h), läßt man erkalten, schüttelt zweimal mit Wasser aus, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird über eine Vigreuxkolonne destilliert. Fraktion 1: Sdp. 65–165°C, gelbes Öl, zum größten Teil Start-Amin, Fraktion 2: Sdp. 165–205°C/0.07 Torr, braunes Öl (DC: unrein). Redestillation von Fraktion 2: Sdp. 200–205°C/0.05 Torr, braunes Öl (DC: unrein). Zugabe von wenig Petrolether und Aufbewahrung bei –20°C führen nach 10 Tagen zur Auskristallisation von 2.22 g (6%) farbloser, feiner, langer Nadeln, Schmp. 50–51°C. 42 ist sehr luftempfindlich und zersetzt sich bei Raumtemp. innerhalb weniger h vollständig zu braunem Harz; bei 0°C über Stickstoff aufbewahrt, ist es etwa 3–4 Wochen haltbar. – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 2.20$ (s, 3H); 2.95 (s, 3H); 6.38 (s, 1H); 6.75 (dd, $J = 8.4$, < 2 Hz, 5-H); 6.9–7.3 (m, 1H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrN}$ (378.3) Ber. C 69.85 H 5.33 Br 21.12 N 3.70

Gef. C 69.92 H 5.56 Br 20.98 N 3.56

Umsetzung von 42 mit *tert*-Butyllithium

a) In THF: 1.365 g (3.6 mmol) 42 in 50 ml THF werden bei –100°C wie üblich mit 1 Äquivalent *t*-BuLi umgesetzt. Läßt man die hellgelbe Lösung nach 2 h auftauen, so tritt ab 0°C eine Farbänderung nach rotviolett ein. Hydrolyse führt wieder zu einer schwach gelben Lösung, deren DC außer einem Hauptprodukt noch etwas braunen Fußfleck zeigt. Nach Trocknen und Entfernen des THF gibt man wenig Petrolether zu, kühlt auf –20°C ab und erhält durch Ankratzen 0.99 g (92%) farblose Kristalle von *N*-(2,2-Diphenylvinyl)-*N*,4-dimethylanilin (45), Schmp. 82°C. Aus Petrolether 0.915 g (85%) reines 45, Schmp. 90°C. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.27$ (s, 3H); 2.79 (s, 3H); 6.63 (s, 1H); 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2,6-H); 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 3,5-H); 7.23 (s, 5H); 7.26 (s, 5H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}$ (299.4) Ber. C 88.25 H 7.07 N 4.68 Gef. C 88.47 H 7.22 N 4.42

b) In Ether: 1.514 g (4.0 mmol) 42 in 50 ml Ether werden bei –78°C analog a) umgesetzt. Die hellgelbe Lösung wird nach dem Auftauen noch 3 h unter Rückfluß erhitzt, wobei eine orangefarbene Lösung entsteht. Hydrolyse führt zu einer gelben Lösung, deren DC außer dem debromierten Edukt (45) und vermehrtem Anteil an braunem Fußfleck noch ein geringes Nebenprodukt zeigt. Nach Chromatographie über eine Säule (Kieselgel/Methylenchlorid): Fraktion 1: 0.91 g (85%) rohes 45, aus Petrolether 0.773 g (72%), Schmp. 90°C (Mischprobe); Fraktion 2: 0.05 g (7%) bräunliches Öl von Benzophenon! (Spektrenvergleiche).

Benzoyl- versus Benzolsulfonyl-Wanderung

N-(2-Brom-4-methylphenyl)-4-methylbenzolsulfonamid wurde analog Lit.⁷¹⁾ mit 61% Ausb. aus 2-Brom-4-methylbenzolanilin und *p*-Tosylchlorid in Pyridin hergestellt, Schmp. 115°C (Lit.⁷²⁾ 118°C), farblose Prismen aus Ethanol. – IR: 3260 (NH); 1339, 1170 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.23$ (s, 3H); 2.35 (s, 3H); 6.80 (s, 1H, NH); 7.01 (dd, $J = 8.4$, 2.0 Hz, 5'-H); 7.2 (m, 3H); 7.49 (d, $J = 8$ Hz, 6'-H); 7.57 (d, $J = 8$ Hz, 2,6-H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2\text{S}$ (340.25) Ber. C 49.42 H 4.15 Br 23.49 N 4.12 S 9.42

Gef. C 49.30 H 4.41 Br 23.56 N 3.97 S 9.47

N-(2-Brom-4-methylphenyl)-4-methyl-*N*-(4-methylphenylsulfonyl)benzamid (47a) wurde analog Lit.⁷³⁾ aus 10.2 g (30 mmol) *N*-(2-Brom-4-methylphenyl)-4-methylbenzolsulfonamid und 7.0 g (45 mmol) *p*-Toluoylchlorid hergestellt. Ausb. 13.4 g (97%), Schmp. 201 °C, farblose Nadeln aus Aceton. – IR: 1697 (CO); 1371, 1174 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.22 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.44 (s, 3H); 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 3'', 5''-H?); 7.05 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 5'-H); 7.15–7.45 (m, 6H); 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2,6-H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3\text{S}$ (458.4) Ber. C 57.65 H 4.40 Br 17.43 N 3.05 S 7.00

Gef. C 57.50 H 4.57 Br 17.28 N 2.88 S 6.83

Umsetzung von 47a mit Butyllithium

a) Mit einem Äquivalent *tert*-Butyllithium: Aus 4.58 g (10 mmol) 47a in 200 ml THF bei –100 °C und 1 Äquivalent *t*-BuLi erhielt man lediglich 1.98 g (43%) Edukt, Schmp. 201 °C (Mischprobe), 0.448 g (33%) *p*-Toluylsäure, Schmp. 176 °C (Mischprobe), und 0.67 g (20%) *N*-(2-Brom-4-methylphenyl)-4-methylbenzolsulfonamid, Schmp. 115 °C (Mischprobe).

b) Mit Überschuß an Lithiumperchlorat und 1 Äquivalent *tert*-Butyllithium: 2.29 g (5.0 mmol) 47a und 2.7 g (25 mmol) Lithiumperchlorat in 150 ml THF bei –100 °C und 1 Äquivalent *t*-BuLi werden analog der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Die entstehende tiefblaue Lösung verfärbt sich nach 1/2 h nach gelb. Beim Auftauen und Hydrolysieren tritt keine Farbänderung mehr ein. Nach Abziehen des THF und Zugabe von Ether fallen 0.35 g (15%) unumgesetztes Edukt aus. Extraktion mit Hydrogencarbonat liefert 0.151 g (22%) *p*-Toluylsäure. Der Rest des Ansatzes wird säulenchromatographiert (Kieselgel/Methylenchlorid): Fraktion 1: 0.415 g (24%) *N*-(2-Brom-4-methylphenyl)-4-methylbenzolsulfonamid, Schmp. 112–113 °C (Mischprobe); Fraktion 2: 1.037 g (55%) 4-Methyl-*N*-[4-methyl-2-(4-methylbenzoyl)phenyl]benzolsulfonamid (48b), Schmp. 112 °C, farblose Kristalle aus Ethanol. – IR: 3195 (NH); 1636 (CO); 1310, 1167 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.18 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.43 (s, 3H); 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 3'', 5''-H); 7.12 (d, J = 1.5 Hz, 3'-H); 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 3,5-H); 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2,6-H); 7.32 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 5'-H); 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2'', 6''-H); 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 6'-H); 9.57 (s, NH, D_2O -Austausch). – MS: m/z (rel. Int. %) = 379 (58.8, M); 224 (100, M – SO_2 , – C_7H_7); 223 (15.5, M – SO_2 , – C_7H_7 , – H); 91 (10.8, C_7H_7).

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ (379.48) Ber. C 69.63 H 5.58 N 3.69 S 8.45

Gef. C 69.52 H 5.73 N 3.41 S 8.35

c) Mit Lithiumperchlorat und 1.3 Äquivalenten *tert*-Butyllithium: Bei der analogen Umsetzung von 4.584 g (10 mmol) 47a und 5.4 g (50 mmol) Lithiumperchlorat in 200 ml THF bei –100 °C mit 1.3 Äquivalenten *t*-BuLi erhält man 0.621 g (14%) Edukt und 0.233 g (17%) *p*-Toluylsäure. Der Rest wird säulenchromatographiert wie unter b): Fraktion 1: 0.643 g (19%) *N*-(2-Brom-4-methylphenyl)-4-methylbenzolsulfonamid; Fraktion 2: 1.788 g (47%) 48b; Fraktion 3: 0.47 g (11%) *N*-[2-[1-Hydroxy-2,2-dimethyl-1-(4-methylphenyl)propyl]-4-methylphenyl]-4-methylbenzolsulfonamid (49b), Schmp. 159.5 °C, farblose Kristalle aus Ethanol. – IR: 3568 (OH); 3233 (NH); 1324, 1158 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.17 (s, 9H); 2.21 (s, 3H); 2.35 (s, 6H); 2.62 (s, OH); 6.93 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 5'-H); 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 3'', 5''-H); 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2'', 6''-H); 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 3,5-H); 7.17 (d, J = 1.5 Hz, 3'-H); 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2,6-H); 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 6'-H); 9.10 (s, NH). – MS (PT = Raumtemp., QT = 200 °C): m/z (rel. Int. %) = 381 (8.3, M – C_4H_9); 380 (33, M – C_4H_9); 379 (4.2, M – C_4H_9 , – H); 265 (4.6, M – OH, – $\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$); 264 (20, M – H_2O , – $\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$); 225 (100, M – C_4H_9 , – $\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$); 224 (51, M – C_4H_9 , – $\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$, – H); 210 (10.5, M – C_4H_9 , – $\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$, – CH_3); 134 (13.5, M – C_4H_9 , – $\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$, – C_7H_7); 119 (57, M – C_4H_9 , – $\text{NH}\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$, – C_7H_7); 91 (26, C_7H_7); 57 (11, C_4H_9).

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$ (437.6) Ber. C 71.36 H 7.14 N 3.20 S 7.33

Gef. C 71.10 H 7.26 N 3.14 S 7.12

Zur weiteren Struktursicherung wurden 300 mg (0.80 mmol) 49b 4 Tage mit 70proz. Schwefelsäure/Eisessig bei 75°C hydrolysiert. Hierbei entstanden 33 mg (20%) 4-Methyl-2-(4-methylbenzoyl)anilin (50) [(2-Amino-5-methylphenyl)(4-methylphenyl)methanon], Schmp. 89–90°C (Lit.³²⁾ 91–92°C), gelbe Nadeln aus Cyclohexan/Petrolether. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.14 (s, 3H); 2.39 (s, 3H); 5.75 (s breit, 2H, NH₂); 6.49 (d, *J* ≈ 8.8 Hz, 6-H); 6.95 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 5-H); 7.11 (s, 3-H); 7.15 (d, *J* ≈ 8.5 Hz, 3',5'-H); 7.48 (d, *J* ≈ 8.5 Hz, 2',6'-H). – IR: 3369 (NH₂); 1633 cm⁻¹ (CO).

C₁₅H₁₅NO (225.3) Ber. C 79.97 H 6.71 N 6.22 Gef. C 78.99 H 6.62 N 6.05

Phosphinamid-Umlagerung³⁵⁾

Diphenylphosphinylchlorid wurde gemäß Lit.⁷⁴⁾ aus Chlordiphenylphosphan⁷⁵⁾ durch sukzessive Reaktion mit Chlor und Schwefeldioxid mit 88% Ausb. hergestellt. Sdp. 162–165°C/1 Torr, Schmp. 20–22°C.

N-(2-Brom-4-methylphenyl)-*N*-methyldiphenylphosphinsäureamid (51a): Zu 12.0 g (60 mmol) 2-Brom-*N*,4-dimethylanilin in 120 ml absol. THF gibt man 1.8 g (60 mmol) 80proz. Natriumhydrid und erhitzt die Suspension ca. 2 1/2 h unter Rückfluß, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr beobachtbar ist. Die anfangs graue Suspension verfärbt sich in dieser Zeit ins Braun-Olive. Nach dem Erkalten läßt man unter Kühlen 14.2 g (60 mmol) Diphenylphosphinylchlorid in 40 ml absol. THF zutropfen, wobei unter Entfärbung ein farbloser Niederschlag ausfällt. Danach wird noch 2 Tage unter Rückfluß erhitzt, Natriumchlorid abfiltriert (85%) und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 400 ml Tetrachlormethan aufgenommen, die Lösung dreimal mit verd. Salzsäure (1:3) ausgeschüttelt und mit Wasser chloridfrei gewaschen. Zur Beseitigung der gut kristallisierenden Diphenylphosphinsäure schüttelt man die organische Phase dreimal mit je 100 ml 10proz. Natronlauge aus. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abgezogen. Durch Zugabe einiger Tropfen Petrolether (40–60°C) und nach mehrstündigem Reiben mit einem Glasstab werden 20.1 g (84%) eines hellbraunen kristallinen Rohproduktes erhalten, dessen Reinigung durch Umkristallisieren nicht möglich war. Säulenchromatographisch wurden dann mit Essigester/Chloroform (1:1) aus 10 g eingesetzter Rohsubstanz 6.2 g (52%) eines farblosen Öls erhalten (1 kg Kieselgel, 6.5 × 62 cm). Durch Anreiben mit einem Glasstab und Zugabe einiger Tropfen Petrolether (40–60°C) kristallisierte 51a, Schmp. (nach mehrtägigem Trocknen bei 90°C) 100–112°C. – IR (KBr): 1212, 1180 cm⁻¹ (PO). – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.18 (s, 3H); 2.93 (d, *J* = 10 Hz, 3H); 6.86 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 5'-H); 7.15–7.45 (m, 7H); 7.60 (d, *J* = 8 Hz, 6'-H); 7.70–8.20 (m, 4H, 2,6-H). – ³¹P-NMR (CCl₄): δ = 25.33.

C₂₀H₁₉BrNOP (400.25) Ber. C 60.02 H 4.78 Br 19.96 N 3.50 P 7.74
Gef. C 59.76 H 4.72 Br 19.70 N 3.41 P 7.52

51a kann auch über das Lithiumsalz des 2-Brom-*N*,4-dimethylanilins gewonnen werden. Dazu werden 2.0 g (10 mmol) 2-Brom-*N*,4-dimethylanilin in 50 ml Ether bei –40°C mit 7.3 ml (10 mmol) Butyllithium versetzt. Zur Suspension gibt man tropfenweise 2.4 g (10 mmol) Diphenylphosphinylchlorid, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildet, der beim Auftauen auf Raumtemp. bis auf einen kleinen Rest wieder in Lösung geht. Zur Reaktionsvervollständigung erhitzt man 4 h unter Rückfluß. Die Aufarbeitung erfolgt analog der vorhergehenden Arbeitsvorschrift. Man erhält 3.2 g eines öligen Produktes. 0.50 g werden über eine große präp. DC-Platte mit Essigester/Chloroform (1:1) aufgetrennt, die mittlere Zone besteht nach IR-Vergleich aus 51a. Ausb. 0.35 g auf 3.2 g Rohprodukt extrapoliert (56%). Die obere Zone besteht aus Start-Amin.

Umlagerung von 51a zu 2-(Diphenylphosphinyl)-*N*,4-dimethylanilin (52b): 1.0 g (2.5 mmol) 51a in 50 ml absol. THF wird bei –70°C in der üblichen Weise mit 1 Äquivalent *n*-Butyllithium

umgesetzt. Die Reaktionslösung färbt sich hierbei von zuvor farblos ins Braunrötliche. Oberhalb 0°C ändert sich die Farbe in ein intensives Kirschrot, das während der gesamten Reaktionszeit von 20 h bestehen bleibt. Nach Abziehen des THF erhält man einen rotbraunen Rückstand, der nach Aussage des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums aus einem 3.5:1.0-Gemisch von Edukt und Umlagerungsprodukt besteht. Nach Versetzen mit 20 ml Wasser wird mit 50 ml Tetrachlormethan ausgezogen. Nach Trocknen wird das ölige Rohprodukt über zwei präparative DC Platten (20 $\times$ 40 cm) mit Essigester/Chloroform (1:1) aufgetrennt. Die mittlere Zone ($R_F = 0.5$) besteht aus Umlagerungsprodukt 52b, Ausb. 0.18 g (22%), viskoses Öl. Durch Anreiben und Zugabe einiger Tropfen Petrolether kristallisiert das Produkt aus, das durch Lösen in siedendem Petrolether (40–60°C) mit Aceton als Lösungsvermittler und nachfolgendes Abkühlen auf –60°C unter Animpfen gereinigt wird. Schmp. 109–111°C. – IR (KBr): 3360 (NH); 1175 cm^{-1} (PO). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 2.10$ (s, 3H); 2.78 (d, $J = 5$ Hz, 3H, nach D_2O -Austausch: s); 6.30–7.75 (m, 14H; 13H nach D_2O -Austausch).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NOP}$ (321.4). Ber. C 74.75 H 6.27 N 4.36 P 9.64
Gef. C 74.94 H 6.37 N 4.60 P 9.39

Werden im Verlauf der Reaktion unterhalb –10°C zwei weitere Äquivalente *n*-Butyllithium zugesetzt, so kann die Ausbeute an 52b bis auf 48% gesteigert werden.

Silylamin-Umlagerung

2-Brom-*N*,4-dimethyl-*N*-(trimethylsilyl)anilin (63a): Analog Lit.⁷⁶ erhält man aus 13 g (65 mmol) 2-Brom-*N*,4-dimethylanilin in THF und 1 Äquivalent *n*-Butyllithium nach Zugabe von 10 g (92 mmol) Trimethylchlorsilan eine rote Lösung, die bei Raumtemp. im Verlaufe von 12 h ihre Farbe über gelb nach braun verändert. Das nach Entfernen des überschüssigen Silans, des ausgeschiedenen Lithiumchlorids und des Lösungsmittels verbleibende braune Öl wird destilliert. Ausb. 13.69 g (78%), Sdp. 45–46°C/0.02 Torr, $n_D^{20} = 1.5211$. – IR: 1253 (SiMe_3 symm.); 839 + 854 cm^{-1} (SiMe_3 antisymm.). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.06$ (s, 9H); 2.28 (s, 3H); 2.76 (s, 3H); 6.93 (s breit, 2H, 5,6-H); 7.33 (s breit, 1H, 3-H). – MS (PT = fl. N_2 , QT = 154°C): m/z (rel. Int. %) = 271 (89, M); 256 (100, M – CH_3); 241 (20, M – 2 CH_3); 199 (50, M – CH_2SiMe_2); 198 (34, M – SiMe_2); 177 (91, M – Br, – CH_3); 176 (77, M – HBr, – CH_3); 147 (17, M – Br, – 3 CH_3); 120 (15, M – Br, – CH_2SiMe_2); 119 (14, M – Br, – SiMe_2); 118 (18, M – HBr, – SiMe_2); 91 (21, C_7H_7); 73 (23, SiMe_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{BrNSi}$ (272.3) Ber. C 48.53 H 6.66 N 5.14 Br 29.35
Gef. C 48.50 H 6.74 N 4.37 Br 32.64 (Si stört!)

Umlagerung von 63a mit *n*-Butyllithium zu *N*-Butyl-*N*,4-dimethyl-2-(trimethylsilyl)anilin (65a): Gemäß der allgemeinen Umlagerungsvorschrift erhält man mit 2.723 g (10 mmol) 63a in THF bei –100°C und 1 Äquivalent *n*-Butyllithium eine blaßgelbe Lösung, aus der nach 1/2 h ein farbloser Niederschlag ausfällt, so daß nach 1 h bei –100°C ein gelblicher Brei vorliegt. Beim Auftauen geht die Fällung bei etwa –70°C in Lösung. Bei der üblichen Aufarbeitung erhält man ein hellbraunes Öl, welches destilliert wird: Sdp. 53–72°C/0.04 Torr, 1.5 g (60%) gelbliches Öl. Da das DC noch eine geringe Verunreinigung erkennen läßt, wird chromatographiert (Kieselgel/Methylenchlorid). Die 1. Fraktion enthält das reine Produkt, alle übrigen Fraktionen sind wieder schwach verunreinigt. Fraktion 1 wird destilliert, Sdp. 84°C/0.05 Torr, $n_D^{23} = 1.4983$; 0.395 g (16%). – IR: 1244 (SiMe_3 symm.); 836 (SiMe_3 antisymm.); 881 cm^{-1} (Si – C arom.). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.30$ (s, 9H); 0.95 (t, $J = 6$ Hz, 3H); 1.1–1.8 (m, 4H); 2.31 (s, 3H); 2.54 (s, 3H); 2.78 (t, $J = 8$ Hz, 2H); 7.05 (s breit, 2H, 5,6-H); 7.13 (s breit, 1H, 3-H). – MS (PT = fl. N_2 , QT = 176°C): m/z (rel. Int. %) = 249 (34, M); 234 (18, M – CH_3); 206 (100, M – C_3H_7 , $m^* = 170.4$); 177 (19, M – CH_3 , – C_4H_9); 176 (22, M – C_3H_7 , – 2 CH_3); 73 (40, SiMe_3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NSi}$ (249.5) Ber. C 72.22 H 10.91 N 5.61 Gef. C 72.35 H 10.68 N 5.46

Umlagerung von 63a mit Methyllithium zu *N,N,4*-Trimethyl-2-(trimethylsilyl)anilin (65b): 2.723 g (10 mmol) 63a in 50 ml THF und 1 Äquivalent Methyllithium werden bei -100°C gemäß der allgemeinen Umlagerungsvorschrift umgesetzt. Bei gleichem Reaktionsverlauf wie bei der vorherigen Umlagerung erhält man ein gelbes Öl, welches destilliert wird. Sdp. $45-47^{\circ}\text{C}/0.05$ Torr, 1.616 g (78%), farbloses Öl, DC: noch unrein. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel/Methylenchlorid) ist nur die 1. Fraktion rein, alle übrigen sind Mischungen. Nach Destillation der ersten Fraktion Sdp. $40^{\circ}\text{C}/0.05$ Torr, $n_{\text{D}}^{25} = 1.5020$, Ausb. 1.08 g (52%). – IR: 1245 (SiMe_3 symm.); 832 (SiMe_3 antisymm.); 881 cm^{-1} (Si–C arom.). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.25$ (s, 9H); 2.29 (s, 3H); 2.57 (s, 6H); 7.05 (s breit, 3H). – MS (PT = fl. N_2 , QT = 124°C): m/z (rel. Int. %) = 207 (99, M); 192 (100, M – CH_3); 177 (52, M – 2 CH_3); 134 (66, M – SiMe_3); 119 (11, M – CH_3 , – SiMe_3); 73 (14, SiMe_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NSi}$ (207.4) Ber. C 69.50 H 10.21 N 6.75 Gef. C 69.33 H 10.47 N 6.60

Vergleichspräparat zu 65b

2-Brom-*N,N,4*-trimethylanilin: Man erwärmt 5.0 g (25 mmol) 2-Brom-*N,4*-dimethylanilin und 10 g Methyljodid unter Rühren auf dem Wasserbad, bis das Edukt nicht mehr DC-nachweisbar ist (etwa 2 h), säuert mit verd. Salzsäure an, entfernt das überschüssige Methyljodid im Rotationsverdampfer, setzt mit verd. Natronlauge das Amin wieder frei, extrahiert dieses mit Ether und destilliert. Ausb. 4.51 g (84%), hellgelbes Öl, Sdp. $55-58^{\circ}\text{C}/0.15$ Torr (Lit.⁷⁹ $90-93^{\circ}\text{C}/1.5$ Torr), $n_{\text{D}}^{29} = 1.5616$. – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 2.26$ (s, 3H); 2.71 (s, 6H); 6.88 (s breit, 2H, 5,6-H); 7.28 (s breit, 1H, 3-H).

Zu einer Lösung von 3.3 g (15 mmol) 2-Brom-*N,N,4*-trimethylanilin in 50 ml THF gibt man bei -75°C 1 Äquivalent *n*-Butyllithium, wobei eine farblose Substanz ausfällt. Nach 20 min gibt man 2 g Trimethylchlorsilan zu, was zunächst zur Auflösung und nachfolgend zur erneuten Ausfällung eines Niederschlages führt. Bei Raumtemp. versetzt man mit wenig verd. Natronlauge und extrahiert mit Ether. Nach Trocknen und Entfernen des Ethers wird destilliert, Sdp. $44-45^{\circ}\text{C}/0.03$ Torr, 3.12 g (97%), farbloses Öl, DC: noch unrein. Reinigung erfolgt über Säule (Kieselgel/Methylenchlorid): Fraktion 1 ist rein und wird destilliert. Ausb. 2.02 g (63%), Sdp. $75^{\circ}\text{C}/3$ Torr, $n_{\text{D}}^{22} = 1.5022$ (Spektrenvergleiche).

Silyl- versus Benzoyl-Wanderung

***N*-(2-Brom-4-methylphenyl)-*N*-(trimethylsilyl)benzamid (66a):** Man erhitzt analog Lit.⁷⁸) 29 g (0.10 mol) *N*-(2-Brom-4-methylphenyl)benzamid (11a) in Triethylamin und absol. Benzol zum Sieden und tropft unter Stickstoff 33 g (0.3 mol) Trimethylchlorsilan zu. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. trennt man ausgeschiedenes Triethylammoniumchlorid durch Filtrieren, und Benzol, Triethylamin und überschüssiges Silan durch Destillation ab und fraktioniert über eine beheizte Vigreuxkolonne. Fraktion 1: Sdp. $108-112^{\circ}\text{C}/0.02$ Torr, braunes Öl (DC: Gemisch, verworfen); Fraktion 2: $112-118^{\circ}\text{C}/0.02$ Torr, Ausb. 29.97 g (83%), zähes gelbliches Öl, das bei etwa 5°C kristallin wird und unter Stickstoff aufbewahrt werden muß, da an der Luft Zers. eintritt. – IR: 1645 (CO); 1255 (SiMe_3 symm.); 847 cm^{-1} (SiMe_3 antisymm.). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.06$ (s, $\text{Me}_3\text{Si}-\text{O}-\text{C}=\text{N}$, 5%); 0.23 (s, 9H); 2.27 (s, 3H); 6.63 (d breit, $J = 8\text{ Hz}$, 6'-H); 6.94 (d breit, $J = 8\text{ Hz}$, 5'-H); 7.20–7.50 (m, 4H); 7.6 (m, 2H, 2,6-H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNOSi}$ (362.35) Ber. C 56.35 H 5.56 N 3.87 Gef. C 56.09 H 5.37 N 3.83

Umsetzung von 66a mit *tert*-Butyllithium: 3.624 g (10 mmol) 66a in 50 ml THF bei -100°C und 1 Äquivalent *t*-BuLi werden analog der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Man erhält eine kirschrote Lösung, die sich bei der Hydrolyse gelb färbt. Mit 15proz. Salzsäure läßt sich ein gelbes Öl abtrennen (Substanz A). Zwei weitere Produkte werden säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel/Methylenchlorid): Fraktion 1: Substanz B; Fraktion 2: Substanz C. A: 0.736 g

(35%) 2-Benzoyl-4-methylanilin (2-Amino-5-methylbenzophenon) (68). Aus Petrolether 0.631 g (30%) gelbe Blättchen, Schmp. 61 °C (Lit.⁷⁹⁾ 64–66 °C (Mischprobe, IR-Vergleich). – IR: 3433, 3327 (NH); 1637, 1622 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.17 (s, 3H); 5.92 (s breit, NH_2); 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 6-H); 7.13 (d breit, J = 8.1 Hz, 5-H); 7.23 (s breit, 3-H); 7.46 (t, J $\approx$ 7.4 Hz, 3',5'-H); 7.54 (t, J $\approx$ 7.4 Hz, 4'-H); 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 2',6'-H); – MS: (PT = 50 °C, QT = 140 °C): m/z (rel. Int. %) = 211 (80, M); 210 (100, M – H); 195 (7, M – H, – CH_3); 194 (8, M – OH); 182 (7.5, M – H, – CO); 167 (7, M – H, – CO, – CH_3); 134 (41, M – C_6H_5); 106 (29.5, M – COC_6H_5); 105.5 (2, M^{2+}); 105 (19.5, COC_6H_5); 104.5 (8, (M – H) $^{2+}$); 104 (10, COC_6H_5); 77 (41, C_6H_5).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$ (211.3) Ber. C 79.60 H 6.20 N 6.63 Gef. C 79.72 H 6.48 N 6.54

B: 0.801 g (28%) 11a, Schmp. 145 °C (Mischprobe, IR-Vergleich).

C: 0.934 g (33%) *N*-[4-Methyl-2-(trimethylsilyl)phenyl]benzamid (69). Aus Ethanol farblose Nadeln, Schmp. 155.5 °C (Mischprobe, Spektrenvergleiche). – IR: 3319 (NH); 1647 (CO); 1251 (SiMe_3 symm.); 838 (SiMe_3 antisymm.); 885 cm^{-1} (Si–C arom.). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.33 (s, 9H); 2.35 (s, 3H); 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 5-H); 7.32 (s, 3-H); 7.53 (t, J $\approx$ 7.4 Hz, 3',5'-H); 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 4'-H); 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 6-H); 7.82 (s, NH, D_2O -Austausch); 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 2',6'-H). – MS (PT = 140 °C, QT = 75 °C): m/z (rel. Int. %) = 283 (11, M); 268 (100, M – CH_3); 210 (5, M – SiMe_3); 178 (2.5, M – COC_6H_5); 148 (5, M – CH_3 , – NHCOC_6H_5); 105 (40, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$); 77 (37, C_6H_5); 73 (7.5, SiMe_3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NOSi}$ (283.45) Ber. C 72.04 H 7.47 N 4.94 Gef. C 71.84 H 7.56 N 4.70

Wurde ein Ansatz mit 6.21 g (17 mmol) 66a in 100 ml THF analog, aber 6 h bei –100 °C und 16 h bei –78 °C, gehalten, so erhielt man: A: 1.298 g (36%), aus Petrolether 1.081 g (30%) reines 68, Schmp. 61 °C (Mischprobe). B: 1.339 g (27%) 11a, Schmp. 145 °C (Mischprobe). C: 1.661 g (34%) 69, Schmp. 155.5 °C (Mischprobe).

Ein Vergleichspräparat zu 68 wurde nach Lit.^{79,80)} aus Benzoylchlorid und *p*-Toluidin in Gegenwart von Zinkchlorid bei 200 °C mit 0.1% Ausb. hergestellt, Schmp. 60 °C (Mischprobe, IR-Vergleich).

Vergleichspräparat zu 69: Man versetzt 2.9 g (10 mmol) *N*-(2-Brom-4-methylphenyl)benzamid (11a) in 30 ml THF bei –100 °C mit 2 Äquivalenten *n*-Butyllithium und 30 min später mit 3.0 g (30 mmol) Trimethylchlorsilan. Die gelbe Lösung wird hierbei hellorangerot und trübt sich. Beim Auftauen wird die Lösung bei etwa –50 °C klar und kirschröt, bei Raumtemp. fällt Lithiumchlorid aus, und die Lösung wird schwach gelb. Nach Hydrolyse wird ausgeethert und nach Entfernen des Lösungsmittels aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1.3 g (46%) farblose Nadeln, Schmp. 155.5 °C (Mischprobe, Spektrenvergleich).

1) 1a) D. Hellwinkel und M. Supp, Angew. Chem. 86, 273 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 13, 270 (1974). – 1b) D. Hellwinkel und M. Supp, Chem. Ber. 109, 3749 (1976).

2) S. J. Shafer und W. D. Closson, J. Org. Chem. 40, 889 (1975).

3) D. Hellwinkel und M. Supp, Tetrahedron Lett. 1975, 1499.

4) D. Hellwinkel, R. Lenz und F. Lämmerzahl, Tetrahedron (1983), im Druck.

5) D. Hellwinkel, G. Hofmann und F. Lämmerzahl, Tetrahedron Lett. 1977, 3241.

6) Siehe z. B. 6a) A. H. Blatt, Org. React. 1, 342 (1942). – 6b) H. Kwart und K. King, The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters in S. Patai, The Chemistry of Functional Groups, S. 347, Interscience 1969. – 6c) M. J. S. Dewar und L. S. Hart, Tetrahedron 26, 973 (1970).

7) Übersicht: D. Bellus, Adv. Photochem. 8, 109 (1971).

8) Siehe z. B. G. Köbrich, Angew. Chem. 84, 557 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 11, 473 (1972); H. Gilman und R. D. Gorsich, J. Am. Chem. Soc. 77, 3919 (1955), 78, 2217 (1956).

- ⁹⁾ W. E. Parham und L. D. Jones, *J. Org. Chem.* **41**, 2704 (1976); W. E. Parham und Y. A. Sayed, ebenda **39**, 2051, 2053 (1974). Übersicht: W. E. Parham und C. B. Bradsher, *Acc. Chem. Res.* **15**, 300 (1982).
- ¹⁰⁾ M. R. Sandner, E. Hedaya und D. J. Trecker, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 7249 (1968).
- ¹¹⁾ R. Martin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1979, II-373.
- ¹²⁾ ^{12a)} I. M. Hunsberger, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 5626 (1950). – ^{12b)} A. L. Porte, H. S. Gutowsky und I. M. Hunsberger, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 5057 (1960).
- ¹³⁾ J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **26**, 932 (1961); E. McNelis, ebenda **28**, 3188 (1963); G. Köbrich, *Liebigs Ann. Chem.* **664**, 88 (1963).
- ¹⁴⁾ C. N. R. Rao, *Chemical Applications of Infrared Spectroscopy*, S. 249, Academic Press, New York 1963.
- ¹⁵⁾ Kopplungen dieser Größenordnung haben wir auch bei früheren Untersuchungen¹⁾ immer dann beobachtet, wenn das Proton einer Methylaminogruppe eine intramolekulare H-Brücke bildet.
- ¹⁶⁾ J. A. Ballantine und C. T. Pillinger, *Org. Mass Spectrom.* **1**, 425 (1968); J. Grimshaw, C. S. Sell und R. J. Haslett, ebenda **8**, 381 (1974); N. S. Nudelman und R. G. Waisbaum, ebenda **13**, 61 (1978).
- ¹⁷⁾ J. F. J. Dippy und J. H. Wood, *J. Chem. Soc.* 1949, 2719; B. I. Ardashev und V. I. Minkin, *Zh. Obshch. Khim.* **27**, 1261 (1957) [Chem. Abstr. **52**, 2856a (1958)]; A. Basha, S. A. Ahmed und T. A. Farooqui, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3217. Übersicht: B. I. Ardashev und V. I. Minkin, *Usp. Khim.* **28**, 218 (1959).
- ¹⁸⁾ D. Elad, D. V. Rao und V. I. Stenberg, *J. Org. Chem.* **30**, 3252 (1965).
- ¹⁹⁾ I. M. Hunsberger, R. Kelcham und H. S. Gutowsky, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 4839 (1952).
- ²⁰⁾ G. N. Brooke und R. J. D. Rutherford, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1967, 318.
- ²¹⁾ Übersichten zu Heteroatom-begünstigten Lithierungen: H. W. Gschwend und H. R. Rodriguez, *Org. React.* **26**, 1 (1979); K. Issleib, *Z. Chem.* **17**, 1 (1977); P. Beak und V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **15**, 306 (1982).
- ²²⁾ W. Dannecker und M. Fariborz, *Z. Naturforsch., Teil B* **29**, 575 (1974).
- ²³⁾ T. Holm und I. Crossland, *Acta Chem. Scand.* **25**, 59 (1971).
- ²⁴⁾ W. Fuhrer und H. W. Gschwend, *J. Org. Chem.* **44**, 1133 (1979); J. M. Muchowski und M. C. Venuti, ebenda **45**, 4798 (1980).
- ²⁵⁾ N. J. Leonard und S. Gelfand, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 3272 (1955).
- ²⁶⁾ R. Schlecker, D. Seebach und W. Lubosch, *Helv. Chim. Acta* **61**, 512 (1978).
- ²⁷⁾ P. Beak, B. G. McKinnie und D. B. Reitz, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1839; *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 5213 (1977).
- ²⁸⁾ P. A. Crooks, R. H. B. Galt und Z. S. Matusiak, *Chem. Ind. (London)* 1976, 693.
- ²⁹⁾ A. R. Katritzky und N. K. Ponkshe, *Tetrahedron Lett.* **22**, 1215 (1981).
- ³⁰⁾ T. Hayashi und H. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 1608 (1975).
- ³¹⁾ K. Goda, R. Okazaki, K. Akiba und N. Inamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **51**, 260 (1978); G. Sturtz und B. Corbel, *C. R. Acad. Sci., Ser. C* **276**, 1807 (1973). Zur möglichen Umkehrung dieses Reaktionstyps siehe A. N. Pudovik, I. V. Kononova, M. G. Zimin und T. A. Dvoinishnikova, *Zh. Obshch. Khim.* **48**, 1241 (1978) [Chem. Abstr. **89**, 146984h (1978)].
- ³²⁾ T. Kametani, K. Sota und M. Shio, *J. Heterocycl. Chem.* **7**, 815 (1970).
- ³³⁾ D. Hellwinkel, R. Lenz und F. Lämmerzahl, *Tetrahedron* (1983), im Druck.
- ³⁴⁾ Siehe dazu z. B. V. P. Gul'tyai, T. Ya. Rubinskaya und L. M. Korotaeva, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 1982, 1677 [Chem. Abstr. **97**, 126776d (1982)].
- ³⁵⁾ G. Hofmann, Diplomarbeit, Univ. Heidelberg 1977. Über eine unserer Umlagerung vergleichbare Umwandlung eines o-metallierten Phosphorsäure-arylesters in den entsprechenden Arylphosphonsäureester ist kürzlich von R. C. Cambie und B. D. Palmer, *Aust. J. Chem.* **35**, 827 (1982), berichtet worden.
- ³⁶⁾ P. Caubère, *Acc. Chem. Res.* **7**, 301 (1974); R. A. Dyllick-Brenzinger und J. B. Stothers, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1979, 108.
- ³⁷⁾ W. Wykypiel, J. J. Lohmann und D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **64**, 1337 (1981).
- ³⁸⁾ Neueste Übersicht: R. J. P. Corriu und C. Guerin, *J. Organomet. Chem.* **198**, 231 (1980).
- ³⁹⁾ J. L. Speier, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 1003 (1952); G. Simchen und J. Pfletschinger, *Angew. Chem.* **88**, 444 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 428 (1976); D. V. Muslin, G. A. Razuvayev, N. N. Vavilina und N. S. Vasileiskaya, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 1975, 182 [Chem. Abstr. **82**, 140253c (1975)].
- ⁴⁰⁾ F. P. Bailey und R. Taylor, *J. Chem. Soc. B* 1971, 1446.
- ⁴¹⁾ D. V. Muslin, N. Sh. Lyapina und N. S. Vasileiskaya, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 1976, 2642 [Chem. Abstr. **86**, 140175m (1977)].

- ⁴²⁾ 2-Brom-*N*-(trimethylsilyl)anilin wird mit 2 Äquivalenten Butyllithium zwar doppelt metalliert, ohne jedoch umzulagern. *I. Arai, K. H. Park und G. D. Daves jr.*, J. Organomet. Chem. **121**, 25 (1976).
- ⁴³⁾ Vgl. *J. F. Klebe*, Acc. Chem. Res. **3**, 299 (1970).
- ⁴⁴⁾ *J. D. Cox und G. Pilcher*, Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds, S. 234, 236, Academic Press, London 1970.
- ⁴⁵⁾ Tabellen: *R. T. Sanderson*, Chemical Bonds and Bond Energy, 2. Aufl., Physical Chem. Monograph 21, Academic Press, New York 1976. *Landolt-Börnstein*, Tabellen für Energiewerte, Zahlenwerte und Funktionen aus Physik, Chemie, Astronomie, Geophysik, Technik, 6. Aufl., II. Bd., 4. Teil (Hrsg. *K. Schäfer und E. Lax*), Springer 1961.
- ⁴⁶⁾ Siehe aber *D. G. McCarthy und A. F. Hegarty*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1977**, 1085; *G. Liso, G. Trapani, A. Reho und A. Latrofa*, Tetrahedron Lett. **22**, 1641 (1981).
- ⁴⁷⁾ *H. F. Ebel*, Die Acidität der CH-Säuren, Thieme, Stuttgart 1969.
- ⁴⁸⁾ *R. West, R. Lowe, H. F. Stewart und A. Wright*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 282 (1971); *A. Wright und R. West*, ebenda **96**, 3214 (1974).
- ⁴⁹⁾ *M. J. S. Dewar und N. A. Putnam*, J. Chem. Soc. **1959**, 4086.
- ⁵⁰⁾ Nach Organikum, 10. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1971.
- ⁵¹⁾ *L. C. Raiford und J. E. Milbery*, J. Am. Chem. Soc. **56**, 2727 (1934).
- ⁵²⁾ *J. Guareschi*, Liebigs Ann. Chem. **171**, 142 (1874).
- ⁵³⁾ Vgl. *M. R. Sandner, E. Hedaya und D. J. Trecker*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 7249 (1968).
- ⁵⁴⁾ *W. B. van Horssen*, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **55**, 253 (1936).
- ⁵⁵⁾ Mit Br₂ in Eisessig analog Lit.⁵⁶⁾ wurden nur sehr schlechte Ausbeuten erhalten.
- ⁵⁶⁾ *A. Leulier und G. Arnoux*, Bull. Soc. Chim. Fr. [4] **47**, 735 (1930).
- ⁵⁷⁾ *R. Brehme*, Synthesis **1976**, 113.
- ⁵⁸⁾ *J. v. Braun*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **41**, 2109 (1908).
- ⁵⁹⁾ *M. A. Davis und W. J. Hickinbottom*, J. Chem. Soc. **1958**, 2205.
- ⁶⁰⁾ *J. R. Johnson und L. T. Sandborn*, Org. Synth., Coll. Vol. I, 2nd. Ed., S. 111, 1956.
- ⁶¹⁾ Vgl. das ¹H-NMR-Spektrum von 9-Phenanthrenamin. The Sadtler Standard Spectra, Nr. 8095, Sadtler Research Laboratories, Philadelphia 1970.
- ⁶²⁾ *O. Meister und N. Gerber*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **6**, 446 (1873).
- ⁶³⁾ *W. M. Degnan und C. J. Shoemaker*, J. Am. Chem. Soc. **68**, 104 (1946).
- ⁶⁴⁾ *H. Goldschmidt*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **23**, 2747 (1880).
- ⁶⁵⁾ *J. W. Schulenberg und S. Archer*, J. Am. Chem. Soc. **82**, 2035 (1960).
- ⁶⁶⁾ *R. Stoermer*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **39**, 2293 (1906).
- ⁶⁷⁾ *A. Breuer und T. Zincke*, Liebigs Ann. Chem. **198**, 150 (1879).
- ⁶⁸⁾ *L. Schreiner*, Liebigs Ann. Chem. **197**, 1 (1879).
- ⁶⁹⁾ *H. R. Henze und W. B. Leslie*, J. Org. Chem. **15**, 901 (1950).
- ⁷⁰⁾ *Th. Wieland, J. Lewalter und Ch. Birr*, Liebigs Ann. Chem. **740**, 45 (1970).
- ⁷¹⁾ *M. E. Hultquist, R. P. Germann, J. S. Webb, W. B. Wright, B. Roth, J. M. Smith und Y. Subba Row*, J. Am. Chem. Soc. **73**, 2562 (1951).
- ⁷²⁾ *F. Bell*, J. Chem. Soc. **1955**, 2379.
- ⁷³⁾ *M. P. Freundler*, Bull. Soc. Chim. Fr. **31**, 629 (1904).
- ⁷⁴⁾ *J. L. Gefter*, Zh. Obshch. Khim. **28**, 1338 (1958) [Chem. Abstr. **52**, 19999d (1958)].
- ⁷⁵⁾ *M. P. Brown und H. B. Silver*, Chem. Ind. (London) **1961**, 24.
- ⁷⁶⁾ *U. Wannagat, C. Krüger und H. Niederprüm*, Z. Anorg. Allg. Chem. **314**, 80 (1962).
- ⁷⁷⁾ *R. E. Ludi, G. P. Crowther und C. R. Hauser*, J. Org. Chem. **35**, 1288 (1970).
- ⁷⁸⁾ *L. Birkofer, H. Dickopp und S. K. Majlis*, Chem. Ber. **102**, 3094 (1969).
- ⁷⁹⁾ *Tarchominskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa“* (Erf. *B. Morawski*), Pol. Pat. 52401, 15. Nov. 1966 [Chem. Abstr. **68**, P 104757x (1968)].
- ⁸⁰⁾ *L. H. Sternbach, R. I. Fryer, W. Metlesics, G. Sach und J. Stempel*, J. Org. Chem. **27**, 3781 (1962).

[38/83]



93691724

Relais Request No.	DAY-29593838		
Customer Code		Delivery Method	Request Number
20-0475		Ariel	RZGZ 00296431 FXBK99
	Scan	Date Printed:	15-Jun-2011 12:03
		Date Submitted:	15-Jun-2011 08:05

TITLE: NOBEL SYMP
 YEAR: 1978
 VOLUME/PART:
 PAGES:
 AUTHOR:
 ARTICLE TITLE:
 SHELFMARK:

S & T IC LS LIBRARY SERVICES BERLIN
 Ariel Address: mxklb.maschinenuser@bayerbbs.com

Your Ref :
 RZGZ 00296431 FXBK99|NOBEL SYMP|BIOLOGICAL ACTIVITY OF NITROGEN CONTAINING
 ORGANOSILICON COUMPOUNDS|1978 VOL 40 PP 435-445|LUKEVICSE E.|0346-8313



DELIVERING THE WORLD'S KNOWLEDGE
This document has been supplied by the British Library www.bl.uk

Copyright Statement

Unless out of copyright, the contents of the document(s) attached to or accompanying this page are protected by copyright. They are supplied on condition that, except to enable a single paper copy to be printed out by or for the individual who originally requested the document(s), you may not copy (even for internal purposes), store or retain in any electronic medium, retransmit, resell, hire or dispose of for valuable consideration any of the contents (including the single paper copy referred to above). However these rules do not apply where:

1. You have the written permission of the copyright owner to do otherwise;
2. You have the permission of The Copyright licensing Agency Ltd, or similar licensing body;
3. The document benefits from a free and open licence issued with the consent of the copyright owner;
4. The intended usage is covered by statute.

Once printed you must immediately delete any electronic copy of the document(s). Breach of the terms of this notice is enforceable against you by the copyright owner or their representative.

The document has been supplied under our Copyright Fee Paid service. You are therefore agreeing to the terms of supply for our Copyright Fee Paid service, available at :
<http://www.bl.uk/reshelp/atyourdesk/docsupply/help/terms/index.html>

BIOLOGICAL ACTIVITY OF NITROGEN-CONTAINING ORGANOSILICON COMPOUNDS

E. Lukevics

Institute of Organic Synthesis of Latvian SSR
Academy of Sciences
Riga, USSR

SUMMARY

It has been shown that modification of biologically active compounds by the introduction of silyl groups either on oxygen or carbon atoms can enhance the activity of these compounds and prolong their action. Organosilicon derivatives of amino-alcohols have been synthesized which stimulate the biosynthesis of collagen. The amino derivatives possess both insect-repellent and anti-microbial properties.

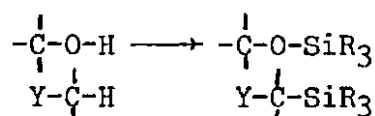
It has been found that modification of amines and amino-alcohols by organosilicon groups essentially changes their biological activities.

Having tested 250 organosilicon derivatives of amines in vitro against six strains of bacteria and fungi, the compounds were selected possessing high fungistatic activity (2-4 $\mu\text{g/ml}$), especially against *Trichophyton* (Nystatin, 7.8 $\mu\text{g/ml}$), and a broad spectrum of action (in contrast to Griseofulvin they suppress the growth of *Candida albicans*). These compounds also inhibit the growth of bacteria (1-3 $\mu\text{g/ml}$) and are less toxic than the fungicidal antibiotics (LD_{50} for white mice, 300-600 mg/kg, Nystatin, 16.5 mg/kg). The structure-activity relationship has been computer analysed.

It has been shown that silylation tends to increase the duration of the insect-repellent action of amines and amino-alcohols against *X. cheopis*. The structure-activity relationship of these compounds has been established.

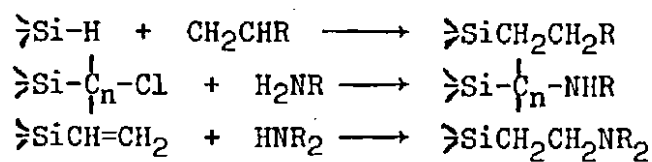
Organosilicon derivatives of triethanolamine have been found to stimulate collagen biosynthesis in cartilaginous tissues of chick embryos *in vitro* (increasing the formation of peptide-bound ^{14}C -hydroxyproline from the ^{14}C -proline of the incubation medium). These compounds did not change the activity of collagen prolyl-hydroxylase but stimulated protein biosynthesis (the incorporation of ^{14}C -proline increased 1.5-fold).

One of the most convenient ways of obtaining biologically active organosilicon compounds is by modification of bio-active organic compounds by silylation. In the course of the above process, organosilicon groups are used to substitute one or several hydrogen atoms, linked either with oxygen or carbon atoms.



In the first case such silicon compounds as chlorosilanes, alkoxysilanes, siloxanes, aminosilanes and silazanes can act as silylating agents.

In the second case the reactions of hydrosilanes, halogeno-alkylsilanes and vinylsilanes or special methods for silyl group introduction are utilized:



Such a modification usually does not evoke any changes in the mode of action of the drugs, but influences both the effect and duration of their action, and sometimes even enhances them.

In case of O-silyl derivatives this phenomenon is to some extent associated both with the increased lipophilicity due to silylation and the rate of hydrolysis of the siloxy derivatives. Thus, for example, trimethyl(testosteroxy)silane appears to be more active and has a more prolonged action than testosterone itself (1, 2). This can be explained by the more rapid transport of trimethyl(testosteroxy)silane across the lipid barrier, followed by hydrolysis, resulting in the formation of testosterone. More prolonged estrogenic activity is also exhibited by the silylated ethynylestradiol (3). Mono- and bis-trimethylsilyl ethers of chloramphenicol are stronger bactericides than chloramphenicol (4, 5).

R

H

(CH₃)(CH₃)CH₃Si

Si

its i
n=2 t
proce
The e
hydro
It ap
the n

a cor
one c
carbo
chang
and c
with
deper
etho:

compe
to 20
90 %
shown

atom
dimin
in t
tive
deri

Table 1. The insect-repellent activity of aminoalkoxysilanes $R(OCH_2CH_2NBu_2)_n$ against X. cheopis

R	n	Coefficient of repellent action (%) at the dose g/m^2			Duration of action (days) at the dose g/m^2	
		5	20	40	20	40
H	1	1	60	91	0	0
$(CH_3)_3Si$	1	1	79	98	1	1
$(CH_3)_2Si$	2	99	94	91	12	30
CH_3Si	3	86	95	97	5	12
Si	4	31	68	92	0	0

It was found that silylation of 2-dibutylaminoethanol enhances its insect-repellent activity against X. cheopis (Table 1); with $n=2$ the coefficient of repellent action reaches 99 %. The above process is accompanied by prolongation of the repellent action. The activity of dibutylaminoethoxysilanes cannot be explained by hydrolysis alone, since this process forms less active compounds. It appears that the repellent properties are concentrated within the molecule of the organosilicon compound itself.

Since maximum activity and duration have been observed for a compound having two dibutylamino groups, it was decided to link one of the dibutylamino groups with the silicon atom through the carbon bridge (Table 2). This substitution did not cause any change in the high activity of the compounds. Similar activity and duration are exhibited by the dibutylaminomethyl derivatives with ethoxy and acetoxy groups on the silicon atom. Hence, the dependence of the insect-repellent activity on the number of ethoxy groups was studied.

At a dose of $5 g/m^2$ the highest activity was found for the compound with one ethoxy group. With an increase in dose of up to $20 g/m^2$, all compounds start to exhibit high activity (more than 90 %); however, the highest duration of action (28 days) is shown by the triethoxy derivative.

Depending on the character of the alkyl groups on the nitrogen atom in triethoxysilyl derivatives, the insect-repellent activity diminishes in the order butyl>methyl>amyl>propyl>ethyl. Branching in the organic radical decreases the activity. The isobutyl derivative is less active than the n-butyl derivative and the n-amyl derivative exhibits a higher activity than the isoamyl compound.

Table 2. The insect-repellent activity of dibutylaminomethylsilanes $(CH_3)_{3-n}(RO)_nSiCH_2N(C_4H_9)_2$ against X. cheopis

R	n	Coefficient of repellent action (%) at the dose g/m ²			Duration of action (days) at the dose g/m ²	
		5	20	40	20	40
$(C_4H_9)_2NCH_2CH_2$	1	96	93	93	12	22
CH_3CO	1	90	91	95	12	22
C_2H_5	1	98	98	100	13	20
C_2H_5	2	90	96	98	5	10
C_2H_5	3	90	94	75	28	85
CH_3	3	65	77	75	28	28
C_3H_7	3	53	55	82	0	13
C_4H_9	3	34	75	76	0	1
$(CH_3)_3Si$	1	90	97	96	5	10

The longest duration of action was found for the dibutyl derivatives and it was decided to study the influence on the activity of the character of the alkoxy groups on the silicon atom in (dibutylaminomethyl)trialkoxysilanes. The highest activity and the most extensive duration of action were found for the ethoxy derivative (Table 2).

Since using such insect-repellents on the tissue can cause hydrolysis of ethoxy groups and subsequent condensation with the formation of siloxanes, the activity of several aminoalkylsiloxanes on X. cheopis was studied. All are highly biologically active compounds. If N,N-diethyl-m-toluamide is used as a standard repellent (98-100 % for 22 days) 1,3-bis(3'-diethylaminopropyl) tetramethyldisiloxane surpasses it by the duration time of 75 days. When treating the tissue with this siloxane in the Uzbek SSR (30-35°, dominating type of insects - gnats A.C. Caspius) a coefficient of the repellent action of more than 70 % was observed and preserved during 17 days (diet - 13 days).

In some cases the drugs tend to acquire some additional properties after the silylation. Thus, for example, silylated chloramphenicol, lincomycin and erythromycin do not possess as bitter a taste as the original antibiotic (5, 6). Silylation also removes some side reactions in prostaglandins, utilized for the stimulation of the muscular activity (7), and the silylation of phosphorous organic insecticides can lower their phytotoxicity (8).

BIOLOGICAL ACTIVITY OF ORGANOSILICON COMPOUNDS

439

Table 3. The effect produced by silatranes $\text{RSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ on the total protein synthesis in cartilaginous tissue of chick embryos

R	Conc. M	Group ^a	Incubation time of the tissue (min)		¹⁴ C-proline incorp.	
			without label	with ¹⁴ C-proline	imp/min $\times 10^{-5}$	% of the control
CH_3	3×10^{-3}	C	60	120	5.8	
	3×10^{-3}	E	60	120	11.9	205
	3×10^{-3}	C	60	120	7.9	
	3×10^{-3}	E	60	120	11.4	145
	4×10^{-3}	C	120	120	13.6	
	4×10^{-3}	E	120	120	15.1	111
	4×10^{-3}	C	120	120	17.3	
	4×10^{-3}	E	120	120	21.8	125
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	3×10^{-3}	C	60	120	7.2	
	3×10^{-3}	E	60	120	11.4	158
	3×10^{-3}	C	60	120	8.3	
	3×10^{-3}	E	60	120	12.1	145
ClCH_2	3×10^{-3}	C	60	120	8.0	
	3×10^{-3}	E	60	120	11.0	138
	3×10^{-3}	C	60	120	10.7	
	3×10^{-3}	E	60	120	14.7	137

^aC, control sample; E, incubation with preparation.

It was found that cyclic organosilicon derivatives of triethanolamine, i.e. silatranes, during experiments on the cartilaginous tissue of chick embryos increased the biosynthesis of proteins (Table 3). Incorporation of ¹⁴C-proline at a concentration of 2×10^{-3} M and with an incubation time of 180 min in the case of 1-methylsilatrane corresponds to 175 % against the control. 1-Ethoxysilatrane and 1-chloromethylsilatrane appear to increase the incorporation of the label by 151 and 137 %, respectively. These silatranes also stimulate the biosynthesis of collagen as

determined by the formation of the non-dialyzed peptide bound ¹⁴C-oxyproline from ¹⁴C-proline incubation media. During the above process 1-methylsilatrane stimulated the biosynthesis of collagen by 152 % relative to the control (Table 4).

Table 4., Influence of silatranes on collagen biosynthesis in cartilaginous tissue of chick embryos

R	Conc. M	Group ^a	Incubation time of the tissue (min)		Formation of ¹⁴ C-oxyproline	
			without label	with ¹⁴ C-proline	imp/min per 1 μmol of oxypro- line x 10 ⁻⁴	% of the control
CH ₃	3x10 ⁻³	C	60	120	12.2	
	3x10 ⁻³	E	60	120	18.6	152
	3x10 ⁻³	C	60	120	15.0	
	3x10 ⁻³	E	60	120	22.8	153
C ₂ H ₅ O	3x10 ⁻³	C	60	120	10.8	
	3x10 ⁻³	E	60	120	15.2	140
	3x10 ⁻³	C	60	120	8.2	
	3x10 ⁻³	E	60	120	11.7	135
ClCH ₂	1x10 ⁻³	C	30	120	24.0	
	1x10 ⁻³	E	30	120	32.6	133
	1x10 ⁻³	C	30	120	14.7	
	1x10 ⁻³	E	30	120	17.6	120
	3x10 ⁻³	C	60	120	11.0	
	3x10 ⁻³	E	60	120	13.1	119
	3x10 ⁻³	C	60	120	11.8	
	3x10 ⁻³	E	60	120	13.6	117
	4x10 ⁻³	C	120	120	30.4	
	4x10 ⁻³	E	120	120	39.1	128
	4x10 ⁻³	C	120	120	40.5	
	4x10 ⁻³	E	120	120	58.2	148

^aC, control sample; E, incubation.

The organosilicon derivatives of triethanolamine reviewed do not produce any noticeable influence on the activity of collagen prolyl-hydroxylase, which provides the hydroxylation of proline incorporated into the polypeptide chain of collagen. The observed increase in the formation of ^{14}C -oxyproline is obviously due to the enhanced biosynthesis of proteins and not to stimulation of the activity of collagen prolyl-hydroxylase.

It has also been found that C-silylation tends to enhance the activity of modified compounds. For example, *p*-trimethylsilyl-phenylacetylurea appears to produce more active anti-convulsing properties and possess more prolonged action than phenylacetylurea (9).

Meta-trimethylsilylphenyl(N-methyl)carbamate more strongly inhibits the cholinesterase of a house fly (285 times) than phenyl(N-methyl)carbamate (10). Introduction of trimethylsilyl and trimethylsilylmethyl groups into the para-position of phenylethylamine enhances its bactericidal properties several times (11). Substitution of the acetylene hydrogen in N-propargylpiperidine by the triethylsilyl group evokes a four-fold enhancement of the tuberculostatic activity of the compound (12).

The advantage of modifying antimicrobial compounds by triorganosilyl groups lies in the possibility of varying the radicals on the silicon atom, thus providing the opportunity to obtain compounds possessing either a wide spectrum of action or a selective fungistatic activity.

Determinations were made of the antimicrobial activity of 250 amines modified by different silyl groups. The relationships between the fungistatic and bacteriostatic activities of organosilicon amines and their structures were investigated (Table 5). The fungistatic activity of primary, secondary and tertiary aliphatic and heterocyclic amines $\text{RR}_2\text{Si}(\text{CH}_2)_n\text{NR}''\text{R}'''$ depends on the distance between silicon and nitrogen atoms. The highest fungistatic property against the fungi Trichophyton gypseum has been found for the gamma-derivatives ($n=3$). This phenomenon is most prominently observed in the case of the methyldibutylsilyl derivatives. The same applies to the action on Epidermophyton Kaufmann-Wolf; and again the maximum activity is caused by gamma-amines.

The saturated amines produce more activity than the corresponding ethylene and acetylene derivatives and methyldibutyl(3-amino-propyl)silane possesses the strongest fungistatic properties within the amine series $\text{CH}_3\text{R}_2\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ (Table 6). It inhibits the growth of Epidermophyton Kaufmann-Wolf more than nystatin.

Table 5. The antimicrobial activity ($\mu\text{g/ml}$) of methylditubyl (piperidinoalkyl)silanes $\text{CH}_3(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_n\text{NC}_5\text{H}_{10}$

n	Test-microbe				
	<u>Candida albicans</u> 67/846	<u>Epidermophyton Kaufmann-Wolf</u> 41	<u>Trichophyton gypseum</u> 4/3	<u>Staphylococcus aureus haemolyticus</u> 209	<u>Bact. mycoides</u> 675
1	>400	>400	200	266.6	266.6
2	133	66.7	66.7	133.3	133.3
3	25	12.5	25	2.1	33.3
4	250	250	333	>500	333

Table 6. The minimum concentration ($\mu\text{g/ml}$) of methyldialkyl-(3-aminopropyl)silanes $\text{CH}_3\text{R}_2\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ inhibiting the growth of microorganisms

R	Test-microbe				
	<u>Candida albicans</u> 67/846	<u>Epidermophyton Kaufmann-Wolf</u> 41	<u>Trichophyton gypseum</u> 4/3	<u>Staphylococcus aureus haemolyticus</u> 209	<u>Bact. mycoides</u> 537
CH_3	>200	>200	>200	>300	>300
C_2H_5	>200	100	100	133.3	133.3
C_3H_7	33.3	33.3	33.3	33.3	66.6
$\Rightarrow \text{C}_4\text{H}_9$	16.7	4.2	8.3	16.6	33.3
i- C_4H_9	167	41.7	41.7	15.7	15.2
C_5H_{11}	50	66.7	33.3	>266	>266
C_6H_{13}	10.4	10.4	20.9	1.3	2.5
C_7H_{15}	133	66.7	133	33.3	33.3
C_9H_{19}	167	125	250	250	125
Nystatin	3.5	6.9	7.8	-	-

Table 7. The minimum concentration ($\mu\text{g/ml}$) of organosilicon amines $\text{RR}_2\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{NR}''\text{R}'''$ inhibiting the growth of microorganisms

R	R'	R''	R'''	Test-microbe			
				<u>Candida albicans</u> 67/846	<u>Epidermophyton</u> Kaufmann-Wolf 41	<u>Trichophyton gypseum</u> 4/3	<u>Staphylococcus aureus</u> haemolyticus 209
CH_3	C_4H_9	H	H	16.7	4.2	8.3	16.6
CH_3	C_4H_9	H	C_4H_9	10.4	5.2	10.4	0.5
CH_3	C_4H_9	C_4H_9	C_4H_9	>200	133	>200	33.3
CH_3	C_3H_7	H	$\text{C}_4\text{H}_3\text{O}^a$	41.7	4.2	10.2	27.8
CH_3	C_6H_{13}	C_2H_5	C_2H_5	6.7	5.0	10.4	7.8
C_2H_5	C_3H_7	H	H	16.7	8.3	8.3	8.3
C_4H_9	C_4H_9	H	H	15.6	10.4	5.2	333
C_4H_9	C_4H_9	C_2H_5	C_2H_5	62	10.4	10.4	15.6
C_5H_{11}	C_2H_5	H	H	7.8	15.6	7.8	15.6
Nystatin				3.5	6.9	7.8	-

^a $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ = 2-furyl.

Primary and secondary amines are stronger fungistatics than the corresponding tertiary amines (Table 7). The growth of Staphylococcus aureus haemolyticus is most actively inhibited by the secondary amines.

Using cybernetic analysis of the obtained data in a man-machine mode, the structural features of the active compounds (probability 75-85 %) were determined and utilized for the synthesis of organosilicon compounds possessing antimicrobial activity (13).

Organosilicon amines with fungistatic activity (4-5 $\mu\text{g/ml}$) against Epidermophyton and Trichophyton surpassing that of nystatin (7-8 $\mu\text{g/ml}$) were found. These compounds possess a wider spectrum of action than the antifungal antibiotics. They also possess antibacterial properties and elicit less toxicity (200-500 mg/kg, nystatin 17 mg/kg).

Thus, these comprise a new class of anti-fungal compounds having certain advantages over widely utilized antibiotics, such as nystatin and griseofulvin.

ACKNOWLEDGEMENTS

The author acknowledges the assistance of the co-workers who took part in the experimental work: Dr G Zelchan, Dr R Sturkovich, Miss G Spirina (synthesis), Mrs A Zile (microbiological investigations), Dr V Dremova, Mrs S Smirnova (determination of the insect-repellent activity), Dr B Simhovich, Mrs T Zamaraeva and Dr V Mazurov (biochemical investigations).

REFERENCES

1. Chang, E & Jain, V K, J Med Chem 1966, 9, 433.
2. Saunders, F J, Proc Soc Exp Biol Med 1966, 123, 303.
3. Teichmüller, G, Barnikol-Oetler, K & Hartmann, W, GDR Pat 74032.
4. Houtman, R L, Fr Pat 7096 M.
5. Upjohn Co, Brit Pat 1129240.
6. Houtman, R L, US Pat 3418414.
7. Andersen, N H & Weinshenker, N M, US Pat 3764673.
8. Schrader, G & Hamman, I, Brit Pat 1106634.
9. Belsky, I, Gertner, D & Zilkha, A, J Med Chem 1968, 11, 451.
10. Metcalf, E L & Fukuto, T R, J Econ Entomol 1965, 58, 1151.
11. Frankel, N, Broze, M, Gertner, D, Rotman, A, Shenhar, A & Zilkha A, J Med Chem 1968, 11, 857.
12. Lukevics, E & Voronkov, M G, Dokl An SSSR 1974, 216, 103.
13. Hiller, S A, Golender, V E, Rosenblit, A B, Sturkovich, R Ya & Lukevics, E, Khim Pharm Zhur 1976, 3, 29.

DISCUSSION

Werner: Did you test your compounds also with other cells (unicellular organisms, cell and tissue cultures) than some bacteria and some fungi to find out something about the mechanism they work as inhibitors?

Lukevics: We have started experiments with cell cultures and found that some aminoalkylsilanes are membranotropic and inhibit several enzymes of bacteria.

Schwarz: Are all your data in vitro data or do you have in vivo studies?

Lukevics: I have presented here in vitro data to discuss the correlation structure:activity. But we have obtained in vivo data for the most active aminoalkylsilanes and they are good, too. These compounds will be proposed for the treatment of skin diseases caused by fungi.

Schwarz: What are the effective concentrations?

Lukevics: The minimal concentration of 3-aminopropylsilanes inhibiting the growth of Epidermophyton is 2-3 µg/ml for the most active compounds. With the help of cybernetic analysis we have synthesized twelve 3-aminopropylsilanes that suppress the growth of Epidermophyton and Trichophyton at a concentration of 4-8 µg/ml.

Schwarz: Have you tested against Coccidoides immitis or other fungi which cannot be treated very well until now?

Lukevics: We have worked with several strains of fungi Candida, Epidermophyton and Trichophyton and bacteria Staphylococcus aureus haemolyticus, Bact. mycoides and E. coli. The compounds are more active against gram-positive than against gram-negative bacteria.

Volcani: Did you test any of the compounds on viruses?

Lukevics: We have not worked with viruses.

Selikoff: Have mutagenesis studies been done with these compounds?

Lukevics: Two compounds have been tested on bacteria; they were not mutagenic.

Sjöberg: How quickly do your preferred silicon derivatives develop resistant strains of the test bacteria and fungi?

Lukevics: These compounds are new for the bacteria and fungi at the present time. We have not studied the development, but I agree that it is an important problem.

Heinen: As a comment on this: It is quite important to get good information, because the streptomycin resistance is located on plasmids and transferred in that way.

Lukevics: Of course. We have found that some organosilicon amines inhibited the growth of the drug-resistant strains of M. tuberculosis (better than streptomycin).