

Diss. ETH 5701

**Beitrag zur Chemie der α - Chlor - nitrone
Eine selektive Amidspaltung**

ABHANDLUNG

zur Erlangung
des Titels eines Doktors der Naturwissenschaften
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

KLAUS RUDOLF LINDNER

B.Sc., M.Sc.

geboren am 5. August 1947

Bürger der Bundesrepublik Deutschland

und der Republik Südafrika

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. A. Eschenmoser, Referent

Prof. Dr. W. Keller-Schierlein, Korreferent

Juris Druck + Verlag Zürich

1976

Seite Leer /
Blank leaf

ISBN 3 260 04090 0

Meiner lieben Mutter
und
Christa
in Dankbarkeit gewidmet

Seite Leer /
Blank leaf

Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. A. Eschenmoser,

unter dessen Leitung ich die vorliegende Promotions-
arbeit ausführen durfte, danke ich herzlich für die
wertvollen Ratschläge, sowie für die wohlwollende
und grosszügige Unterstützung.

Fräulein Dr. D. Felix danke ich für ihre stete Hilfsbereitschaft und die vielen praktischen Ratschläge.

Im Zusammenhang mit der NMR - Untersuchung über das Nitrosonium - Ion danke ich Herrn Dr. K. Müllen für die wertvolle Zusammenarbeit und die zahlreichen Diskussionen.

Der Eidgenössischen Technischen Hochschule danke ich für die finanzielle Unterstützung.

INHALTSVERZEICHNIS

ALLGEMEINER TEIL

- Einleitung	9
- Umwandlung von Amiden zu den entsprechenden Carbon- säuren mit α -Chlor-aldonitronen	11
- O-Alkylierung von Carbonsäuren mit α -Chlor-aldonitronen	31
- Eine Oxazol-Synthese	33
- Cycloaddition von α -Chlor-aldonitronen an Aceton	35
- Analytische Untersuchungen über das N-Cyclohexyl-N- vinyl-nitrosonium-Ion	37

EXPERIMENTELLER TEIL

49

- Darstellung von α -Chlor-N-cyclohexyl-propionaldehyd- nitron (Abk.: "Chlor-nitron")	52
- O-Alkylierung von Carbonsäuren mit Chlor-nitron <u>1</u>	54
- Hydrolyse der Nitronester zu den Aldehydestern	63
- Unabhängige Aldehydester-Synthese	70
- Umsetzung von primären Amiden mit Chlor-nitron <u>1</u>	73
- Hydrolyse der Oxazoline zu den Aldehydestern	83
- Spaltung der Aldehydester: mit Dimethylamin	85
mit Zink	88
mit Hydrazin	90
- Präparative Vorschrift für die Umwandlung der Amide zu den entsprechenden Carbonsäuren	94

- α - (3 - Phenylpropionyloxy) - propionaldehydcyanhydrin	
- Darstellung	101
- Spaltung mit Dimethylamin	106
- Darstellung von 2 - Phenyl - 4 - (N - cyclohexyl) amino - 5 - methyl - Δ^2 - oxazolin	107
- Darstellung von 2 - Phenyl - 5 - methyl - oxazol aus dem Oxazolin <u>5</u>	113
- Unabhängige Oxazol - Synthese	116
- Cycloaddition von Chlor - nitron <u>1</u> an Aceton	121
- Analytische Untersuchungen über das N - Cyclohexyl - N - vinyl - nitrosonium - Ion	126
- Anhang: Verbesserte Vorschrift für die Darstellung von α, β - Dichlor - N - cyclohexyl - propionaldonitron	137
- Zusammenfassung	139
- Literaturverzeichnis	140

ALLGEMEINER TEIL

Einleitung

In einer Reihe von sechs vorläufigen Mitteilungen [1 - 6] stellten A. Eschenmoser et al. mit den α -Chlor-aldonitronen neue Reagenzien für die präparative organische Chemie vor.

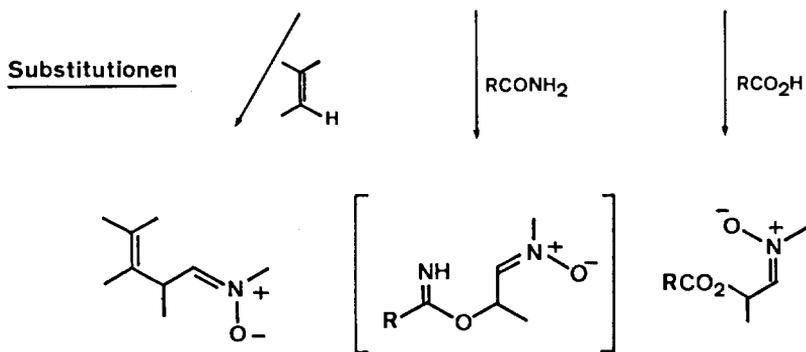
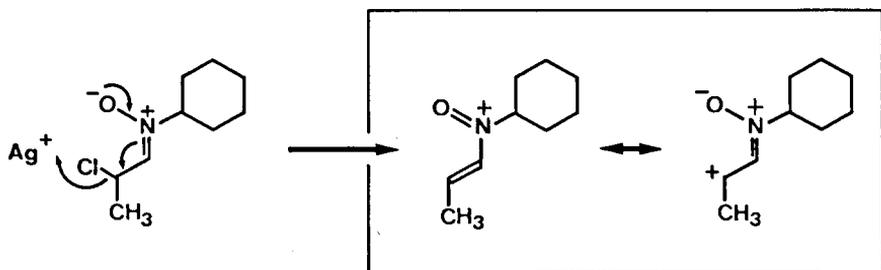
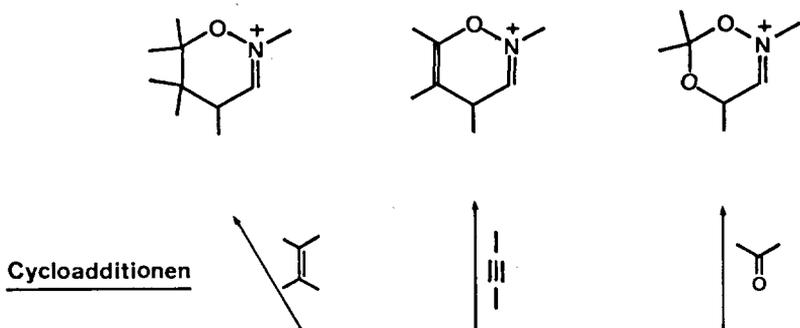
Unter der Einwirkung von Silbertetrafluoroborat gehen die α -Chlor-aldonitronen vielfältige Reaktionen ein, denen zwei verschiedene Grundprozesse, nämlich Cycloaddition und elektrophile Substitution, zugrunde liegen (Schema 1).

Die 1,4-Cycloadditions-Addukte entstehen durch Ag^+ -induzierte Reaktionen der α -Chlor-aldonitronen mit isolierten Olefindoppelbindungen, Acetylenen oder Ketonen. Sie können zu verschiedenen Produkten weiter umgewandelt werden.

Andererseits gehen die Aromaten, aber auch die Olefine mit α -Chlor-aldonitronen elektrophile Substitutionsreaktionen ein. Dazu können auch die Alkylierungen von Carbonsäuren und die von primären Amiden mit α -Chlor-aldonitronen gezählt werden.

In den Arbeiten über die Synthese von Vitamin B_{12} führte die Alkylierung eines primären Amids mit α -Chlor-aldonitronen zu einer neuen Methode, die eine selektive ($\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$)-Umwandlung bei völliger Schonung von Estergruppen darstellt. [7]

Die vorliegende Arbeit befasst sich eingehend mit den Einzelheiten der oben genannten selektiven Methode zur Umwandlung von Carboxamidgruppen zu den entsprechenden Carbonsäuregruppen und ihren Anwendungsmöglichkeiten. Im weiteren wird die Alkylierung von Carbonsäuren beschrieben und auch versucht, das aus dem α -Chlor-N-cyclohexyl-propionaldonitron sich intermediär bildende Carbokation NMR-spektroskopisch zu erfassen.



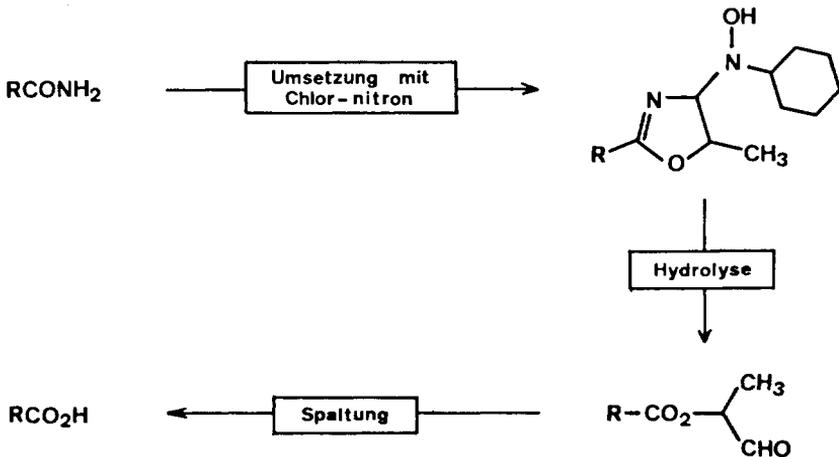
Schema 1

Umwandlung von Amiden zu den entsprechenden Carbonsäuren mit
 α - Chlor - aldonitronen

Die Anzahl der Methoden, welche für die Hydrolyse von Carboxamidgruppen zur Verfügung steht, verringert sich auf einige wenige, sobald es gilt, Carboxamidgruppen in Gegenwart von Estergruppen zu hydrolysieren. In solchen Fällen kam einzig der Nitrosierung der Amidgruppe mit salpetriger Säure einige Bedeutung zu. [20]

Mit den α - Chlor - aldonitronen fand man neue Reagenzien, mit denen die Hydrolyse ebenfalls selektiv herbeigeführt werden kann. Zur Untersuchung dieser Amidspaltung wählte man das α - Chlor - N - cyclohexyl - propionaldonitron 1 (Abk.: Chlor - nitron). Seine Darstellung erfolgte nach einer für Nitrone üblichen Methode aus dem α - Chlor - propionaldehyd und dem N - Cyclohexyl - hydroxylamin. Es handelt sich um eine farblose kristalline Verbindung, die im Tiefkühlschrank bei -20°C mehrere Monate lang aufbewahrt werden kann.

Die Umwandlung der primären Amide erstreckt sich über drei Reaktionsschritte: Umsetzung des Amids mit Chlor - nitron, Hydrolyse und nachfolgende Spaltung (Schema 2).



Schema 2

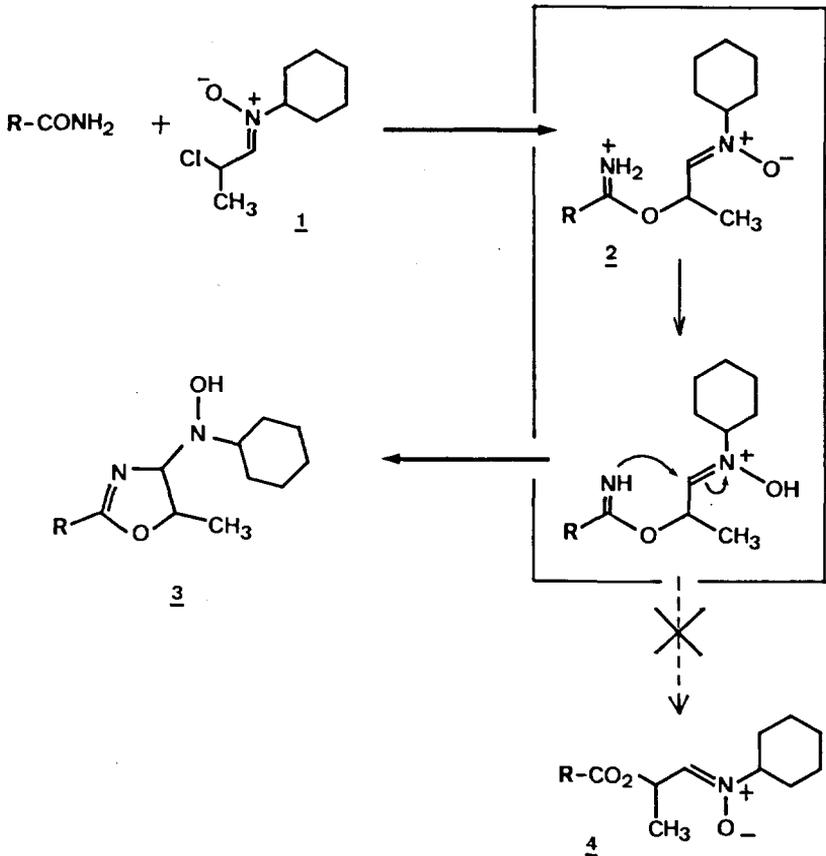
Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise durch Vorlegen des Amids in trockenem Dichloräthan und anschliessend durch langsames, gleichzeitiges Hinzugeben von zwei Moläquivalenten einer Chlor-nitron- und einer Silbertetrafluorboratlösung, beide in Dichloräthan. Das bei der Reaktion zwischen dem Chlor-nitron und dem Silbertetrafluorborat *in situ* entstehende Carbokation reagiert mit dem vorliegenden Amid zum erwarteten Additionsprodukt 2 (Schema 3).

Eine intra-molekulare Deprotonierung am Stickstoff des Imidates¹ durch den Nitron-Sauerstoff oder eine bei der Aufarbeitung durch Natriumbicarbonat induzierte Deprotonierung führt mit einem Ringschluss zum 4-(N-Cyclohexyl)hydroxylamino-5-methyl- Δ^2 -oxazolin 3, welches in Stellung 2 dem eingesetzten Amid entsprechend substituiert ist. Nach einer notwendigen Säulenchromatographie betragen die Ausbeuten an Oxazolin 3 mit Benzamid (R = ϕ -) 96%, mit Dihydrozimtsäureamid (R = $\phi\text{CH}_2\text{CH}_2$ -) 81% und mit Adamantansäureamid (R = Adamantyl-) 75%.

Aus den ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren von 3 wird entnommen, dass nur eines von zwei möglichen Diastereomeren vorliegt. Auf Grund der Kopplungskonstante J = 5 Hz zwischen den beiden Protonen an Stellung 4 und 5 des Oxazolinrings müsste es sich um das *trans*-Isomer handeln.

Das primäre Additionsprodukt 2 konnte bis jetzt auf keine Weise gefasst werden. Es stellt sich die Frage, ob die zum Ringschluss führende Deprotonierung direkt nach der Entstehung des Additionsproduktes 2 oder erst bei der wässrigen Aufarbeitung erfolgt. Da unter verschiedenen basischen und selbst sauren Bedingungen der Aufarbeitung kein Nitronester 4 isoliert wurde, lässt dies vermuten, dass es sich beim Additionsprodukt 2 lediglich um ein Zwischenprodukt handelt und die Deprotonierung mit anschliessendem Ringschluss bereits vor der Aufarbeitung erfolgt sein muss.

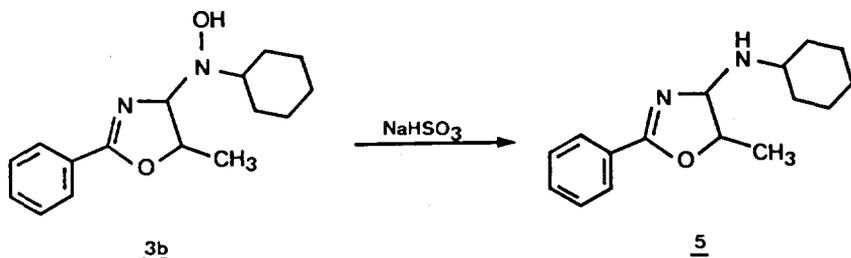
¹ In der älteren Literatur auch als Imino-äther oder Imido-ester bezeichnet.



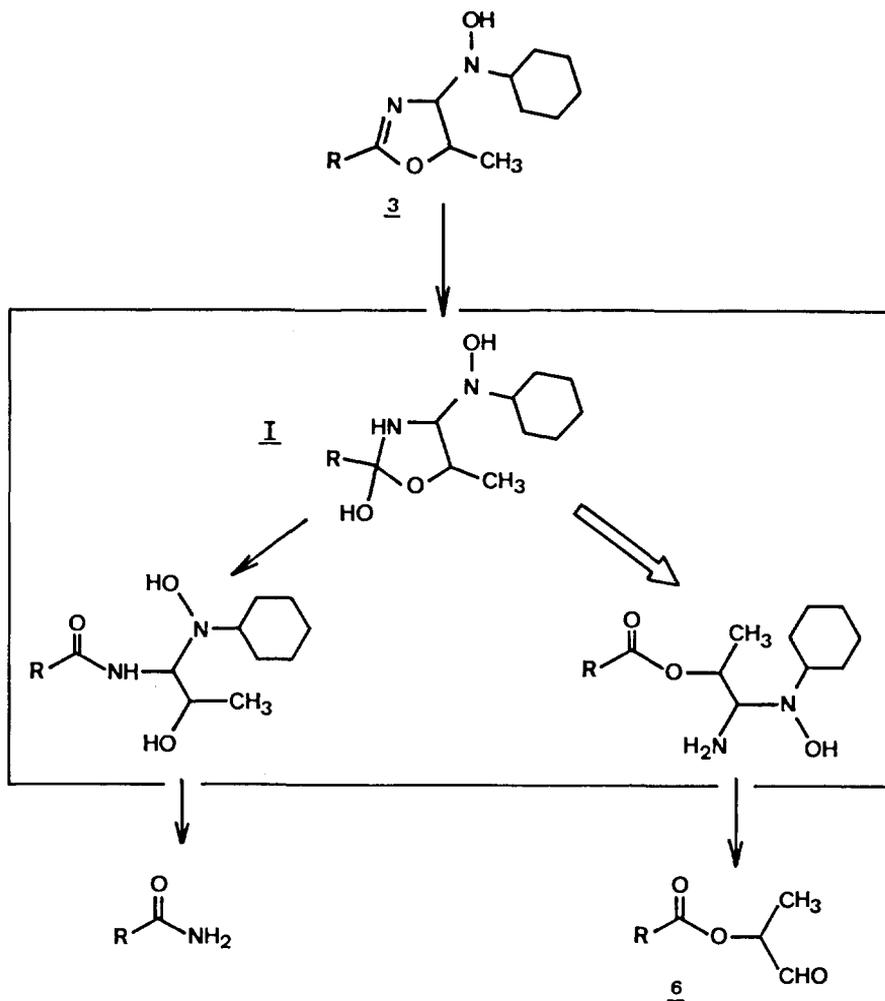
Schema 3

In einzelnen Fällen hat sich bei der Alkylierung auch flüssiges SO₂ als Lösungsmittel bewährt. Während die Ausbeuten im allgemeinen sogar etwas höher lagen, tritt andererseits der Nachteil ein, dass die reduzierenden Eigenschaften des aus SO₂ und Wasser sich bildenden Bisulfits zu Nebenreaktionen führen können. Das wurde am Beispiel des Benzamids beobachtet. Führt man die Reaktion in SO₂ als Lösungsmittel unter den sonst gleichen Reaktionsbedingungen durch, so erhielt man neben dem erwarteten 2-Phenyl-4-(N-cyclo-

hexyl)hydroxylamino - 5 - methyl - Δ^2 - oxazolin 3b ein zweites Produkt, welches als das 2 - Phenyl - 4 - (N - cyclohexyl)amino - 5 - methyl - Δ^2 - oxazolin 5 charakterisiert wurde. Dass die Reduktion des Hydroxylamin - Substituenten am Oxazolin 3b zum Amin auf die reduzierenden Eigenschaften des Bisulfits zurückzuführen ist, beweist das folgende Ergebnis: in einem Kontroll - Versuch wurde einheitliches Oxazolin 3b mit einer wässrigen Natriumbisulfitlösung behandelt und dabei das vollständige Verschwinden des Eduktes 3b mit der Bildung des Oxazolins 5 beobachtet.



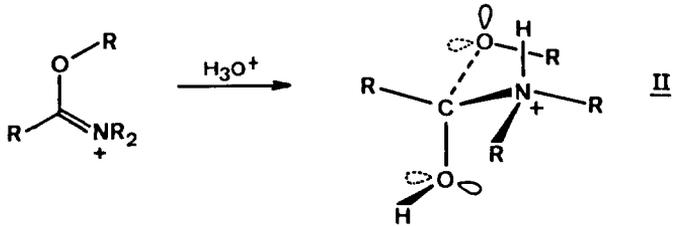
Die Hydrolyse des Oxazolins 3 zum Aldehydester 6 erfolgte durch 5 - stündiges Rühren bei Raumtemperatur mit einer 0,5N HCl - Dioxanlösung. Die Ausbeuten an Aldehydester 6 lagen bei 72 - 77 % mit einer gleichzeitigen Rückbildung des ursprünglich eingesetzten primären Amids von 5 - 10 % (nach DC). Mechanistisch lässt sich die Hydrolyse folgendermassen zusammenfassen:



Die Hydrolyse von Imidatverbindungen ist von P.Deslongchamps sehr eingehend untersucht worden [21]. Aus diesen Arbeiten geht hervor, dass die Produkte, die bei einer solchen Hydrolyse entstehen, durch die Konformation des tetraedrischen Zwischenproduktes I bestimmt werden. So kann sich eine Bindung beim Zerfall des Zwischenproduktes nur dann lösen, wenn je ein Orbital mit nichtbin-

denden Elektronen der übrigen zwei Heteroatome antiperiplanar zu der sich lösenden Bindung orientiert ist.

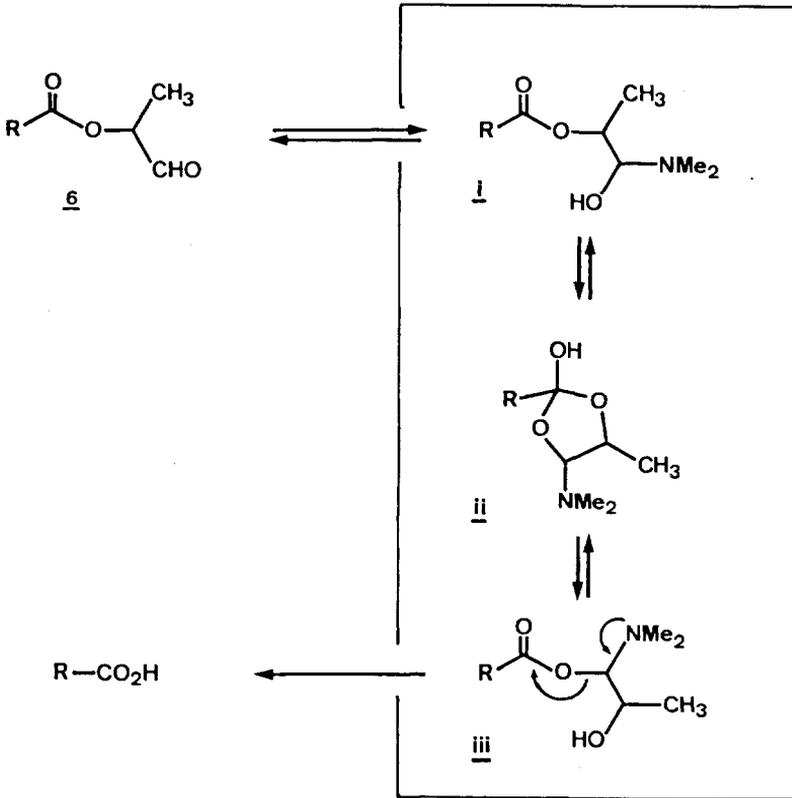
Betrachtet man beispielsweise die saure Hydrolyse eines Imidates, in dem die C-R Bindung antiperiplanar zu der O-R Bindung (anti-Konformation) steht, so ergibt sich das Zwischenprodukt II.



In diesem Zwischenprodukt haben beide Sauerstoffatome je ein Orbital antiperiplanar zur C-N Bindung orientiert, was dazu führt, dass sich die C-N Bindung beim Zerfall von II löst, und der Ester zum Produkt der Hydrolyse wird.

Ueberträgt man nun diese Analyse auf das Oxazolin 3, in dem die anti-Konformation von der C-R und der O-R Bindung durch den 5-Ring gegeben ist, so kann man auch hier erwarten, dass die Hydrolyse hauptsächlich zum Aldoester führt. Dies steht im Einklang mit dem experimentellen Resultat.

Es bieten sich verschiedene Methoden an, um den Aldehydester 6 zur Säure zu spalten. Am Beispiel des Vitamins B₁₂ wurde zur Ueberführung von f-Amid in f-Säure erstmals Dimethylamin angewandt. Der allgemeine Verlauf dieser Reaktion ist im Schema 4 dargestellt.



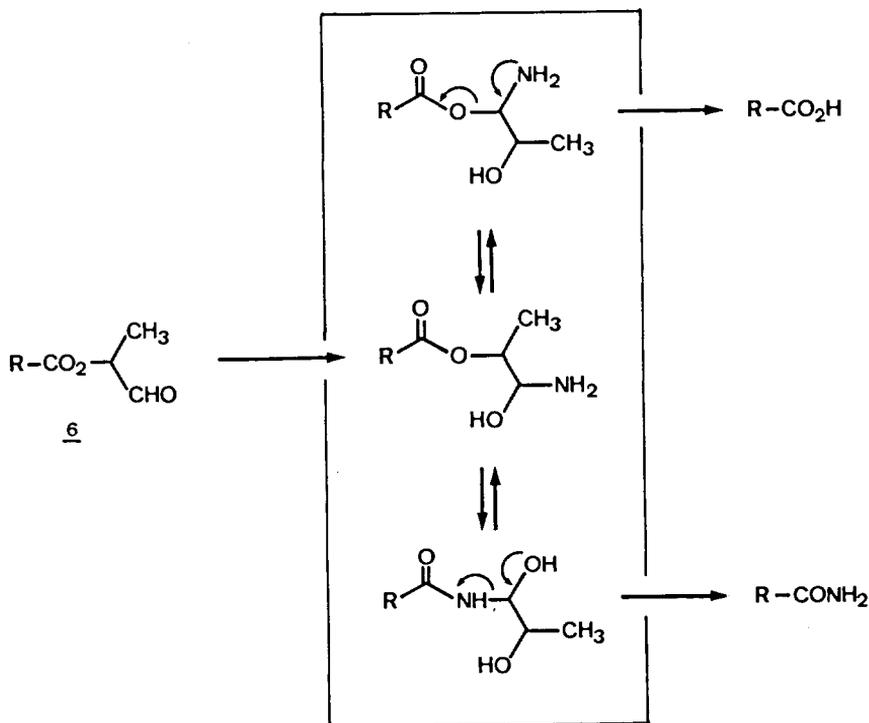
Schema 4

Das Dimethylamin reagiert mit dem Aldehyd des Aldehydesters zum Amin-Halbacetal i, welches seinerseits durch eine intra-molekulare nukleophile Substitution, via das cyclische Produkt ii, reversibel zum Zwischenprodukt iii umlagert. Letzteres zerfällt unter den Reaktionsbedingungen irreversibel zur Säure.

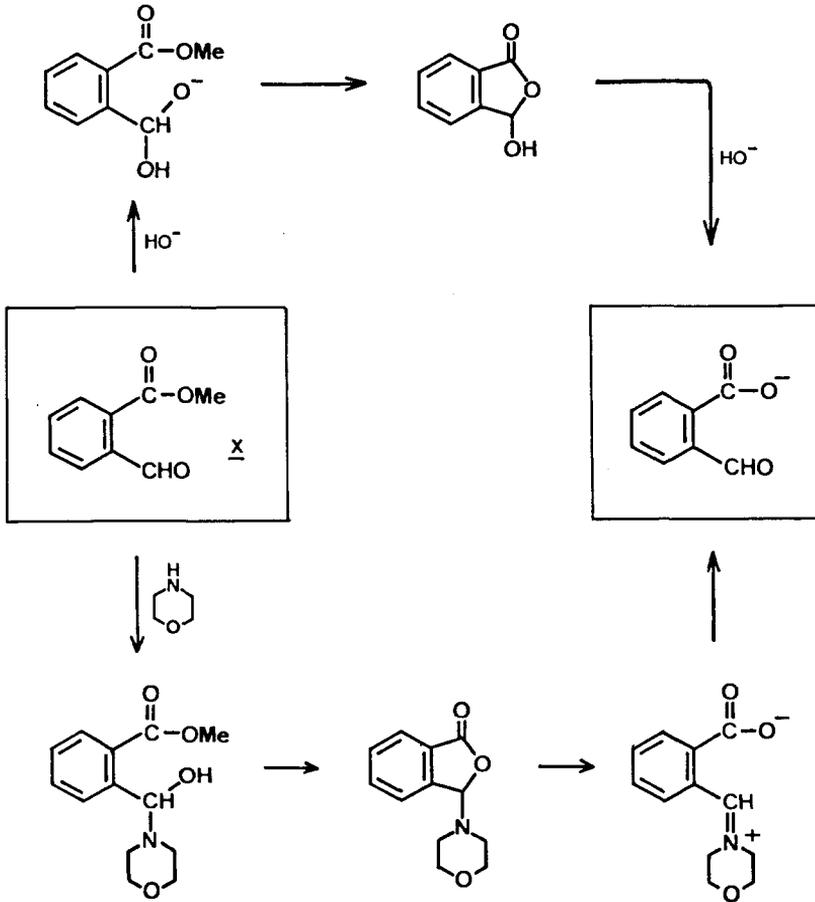
Diese Reaktion verläuft mit aliphatischen, sterisch nicht gehinderten Aldehydestern ($\text{R} = \phi\text{CH}_2\text{CH}_2-$) bei Raumtemperatur und innerhalb einer Stunde mit sehr hoher Ausbeute, während im Falle des aromatischen Aldehydesters ($\text{R} = \phi-$) eine Temperatur von 50°C und zwei Stunden Reaktionszeit benötigt wurden. Bei sterisch sehr an-

spruchsvollen Verbindungen wie mit R=Adamantyl versagt die Methode jedoch.

Der vorgeschlagene Mechanismus der Reaktion mit Dimethylamin wurde dadurch belegt, dass bei der Behandlung des Aldehydesters mit Trimethylamin an Stelle von Dimethylamin unter den sonst gleichen Reaktionsbedingungen keine Reaktion statt fand. Behandelte man andererseits den Aldehydester mit Ammoniak, ebenfalls unter den gleichen Bedingungen, so entstand nebst der Säure auch noch das primäre Amid. Das lässt sich wie im folgenden Schema gezeigt erklären.



Diese Reaktion wurde bereits von M.L.Bender et al. [8] und G.Dahlgren et al. [9] in einem anderen Zusammenhang untersucht. Die genannten Autoren fanden am Beispiel des Methyl-*o*-formylbenzoats X sehr grosse Hydrolysegeschwindigkeiten, sowohl unter alkalischen Bedingungen ($t_{1/2}$ bei pH 8,5 = 115 Sek.) als auch unter der Einwirkung von Morpholin, und erklären dieses Verhalten mit der intra-molekularen Katalyse der Aldehydgruppe (Schema 5).

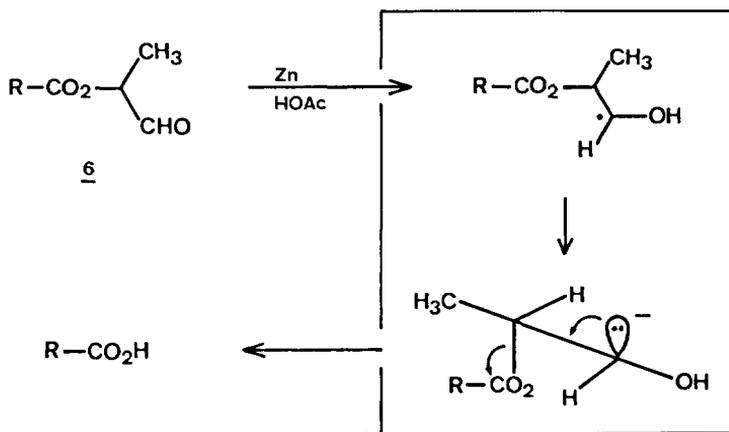


Schema 5

Es wäre bei den Aldehydestern auch denkbar, dass unter Teilnahme der Aldehydgruppe eine alkalische Hydrolyse so weit beschleunigt wird, dass dies während der wässrigen Aufarbeitung des Aldehydesters zur Säure führen könnte. Die Möglichkeit der hydrolytischen Spaltung kann jedoch unter diesen Bedingungen ausgeschlossen werden, da der Aldehydester in einem Blindversuch nach der gleichen Aufarbeitung quantitativ wieder zurück gewonnen wurde.

Bei der Metall-Reduktion von α -substituierten Ketonen bzw. Aldehyden zu den entsprechenden Anionen kann eine Eliminierung des Substituenten statt finden, vorausgesetzt, dass der Substituent eine gute Abgangsgruppe bildet [10]. Diese Voraussetzungen sind bei den Aldehydestern gegeben und bieten somit auch die Möglichkeit, Aldehydester zur Säure zu spalten.

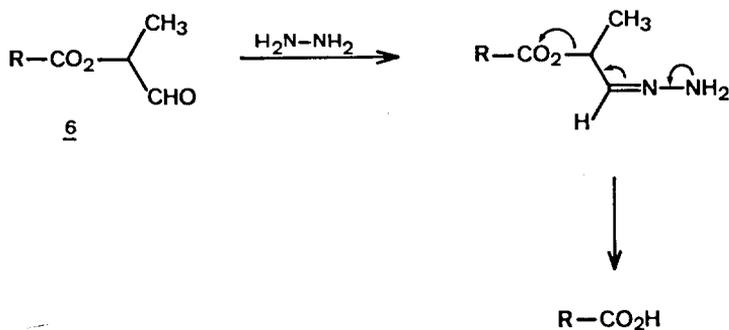
Die Reaktion wurde nach der üblichen Methode mit Zink in Eisessig durchgeführt und kann mechanistisch folgendermassen formuliert werden (Schema 6):



Schema 6

Das verwendete Zink wurde nach einer Methode von R.D.Rieke et al. [11] hergestellt. Man reduzierte Zinkchlorid mit Kalium zu metallischem Zink. Dieses so anfallende Zink ist äusserst reaktiv und reagiert mit den Aldehydestern schon bei Raumtemperatur. Die entsprechenden Carbonsäuren wurden in guten Ausbeuten erhalten.

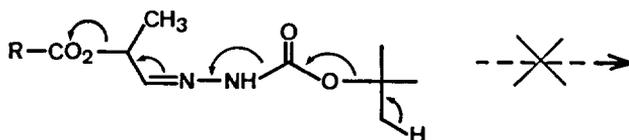
Die Verwendung von Hydrazin bietet eine weitere Methode, den Aldehydester reduktiv zu spalten. Genauso wie bei der Metall-Reduktion kann auch die Wolff-Kishner-Reaktion bei Ketonen und Aldehyden, die einen Substituenten in der α -Stellung haben, zu Eliminierungen führen. Bei sehr guten Abgangsgruppen verläuft die Reaktion sogar ohne Zusatz einer Base, und das ist eine Eigenschaft, die man sich bei den Aldehydestern zunutze machen kann. Die Spaltung verläuft über die folgenden Schritte:



Der Aldehydester (mit R = Adamantyl) wurde in Isopropanol zusammen mit dem dreifachen Ueberschuss an Hydrazin drei Stunden lang bei 80°C erwärmt. Die Ausbeute an Adamantansäure betrug 87%.

Der Ueberschuss an Hydrazin erwies sich als notwendig, da sich bei geringeren Mengen Hydrazin sonst das Azin bildete. Die naheliegende Befürchtung, dass sich unter diesen Bedingungen das Hydrazid bilden könnte, hat sich nicht bestätigt.

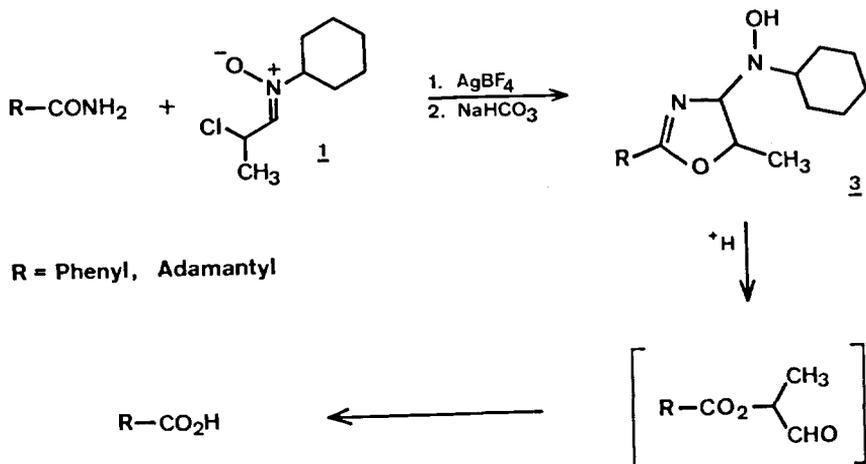
In einer Modifikation der Hydrazinolyse wurde vom Aldehydester das *t*-Butylcarbazon hergestellt und dann versucht, dieses unter Einwirkung von Trifluoressigsäure zur Säure zu spalten.



Diese Methode hätte den Vorteil, dass man von einem schwer zu reinigenden Aldehydester dieses sehr leicht zugängliche Carbazon-Derivat herstellen und den Aldehydester so als Derivat isolieren und reinigen könnte.

Trotz etlicher Versuche konnte das Carbazon jedoch nicht in guter Ausbeute zur Säure gespalten werden. Nach einer heftigen Gasentwicklung bildete sich jedesmal hauptsächlich das Azin.

Im Vergleich zum präparativen Wert der einzelnen Teilschritte kommt der Kombination aller drei Schritte für die gezielte ($\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$) -Umwandlung die grössere Bedeutung zu. Es war deshalb auch das Ziel, die Amide (vorerst die primären) ohne Isolierung oder Reinigung der Zwischenprodukte in möglichst guter Ausbeute zu den entsprechenden Säuren zu spalten. Hierfür stand aus der Untersuchung der einzelnen Teilschritte eine Reihe von Variationsmöglichkeiten zur Verfügung, wobei es sich aber zeigte, dass es keine für sämtliche Amide allgemein optimale Methode gibt. Es ist deshalb wichtig, bei jedem Amid, welches in die Säure überführt werden soll, die Alkylierung, die Hydrolyse und vor allem die Spaltung in der letzten Reaktion getrennt zu optimieren. Diese Teilschritte lassen sich dann hintereinander durchführen (Schema 7). Das wurde an zwei Beispielen gezeigt.



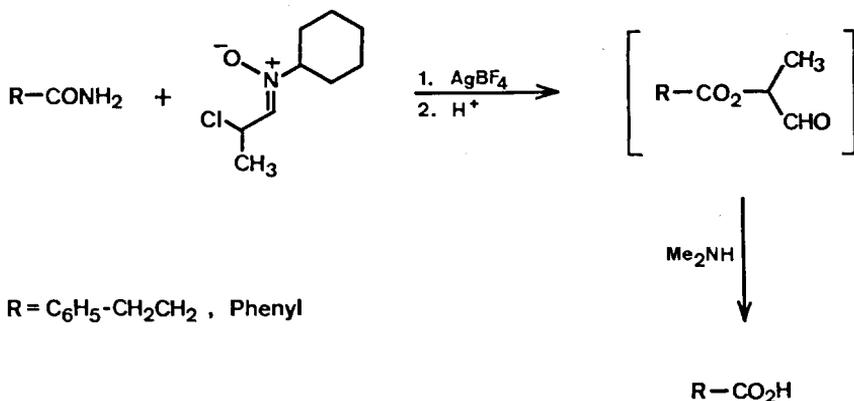
Schema 7

Das primäre Benzamid (R = ϕ -) wurde nach der auf Seite 12 beschriebenen Methode mit 2 Moläquivalenten α -Chlor-nitron / AgBF_4 in Dichloräthan bei -10°C alkyliert und das erhaltene Oxazolin 3 chromatographisch gereinigt. Letzteres wurde dann mit einer 0,5N HCl-

Dioxan-lösung (Seite 14) hydrolysiert und anschliessend mit aktivem Zink (Seite 20) zur Säure gespalten. Die Gesamtausbeute an sublimierter Benzoesäure betrug 68 %.

Nach der gleichen Vorschrift für die Alkylierung und die Hydrolyse, aber mit der Hydrazin-Spaltmethode, wurde das Adamantansäure-Amid in 41 % iger Ausbeute zur Adamantan-Säure gespalten.

An den beiden Beispielen 3-Phenylpropionsäureamid und Benzamid wurde die Alkylierung auch in SO_2 durchgeführt und durch anschliessende Hydrolyse auf die Aufarbeitung zum Oxazolin 3 verzichtet (Schema 8).



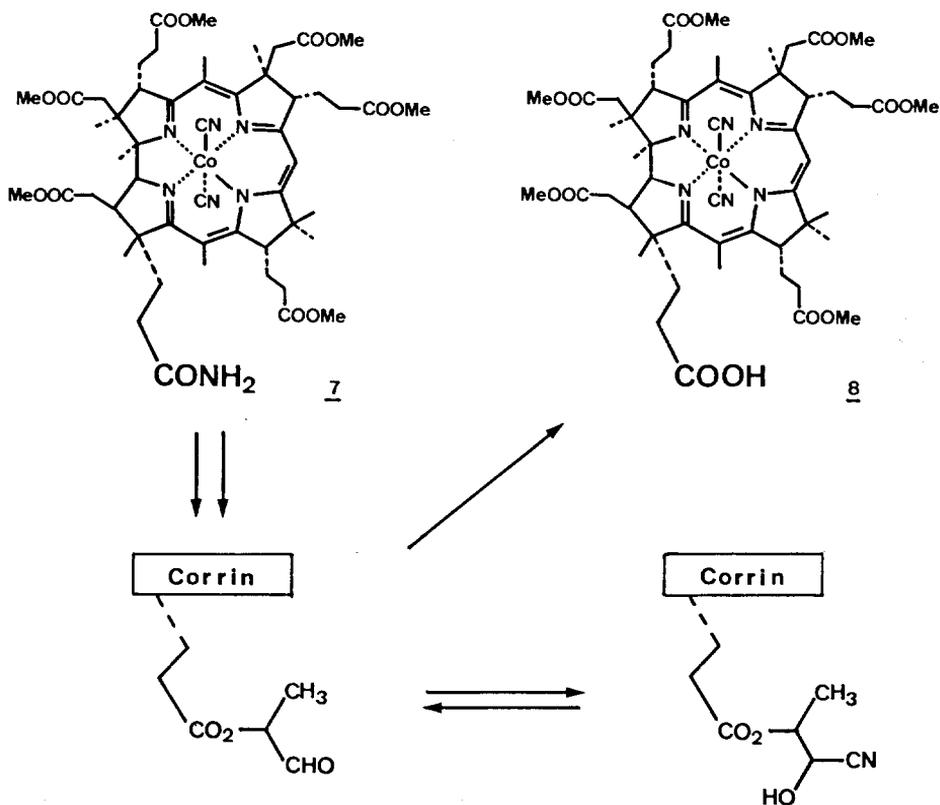
Schema 8

Die Spaltung zur Säure erfolgte in beiden Fällen mit Dimethylamin, wobei die Reaktion am Beispiel des 3-Phenylpropionsäureamids bei Raumtemperatur und an dem des Benzamids bei 50°C durchgeführt wurde. Die Gesamtausbeuten betrugen 67 % 3-Phenylpropionsäure, bzw. 60 % Benzoesäure.

Die sehr milden Reaktionsbedingungen und das Ausmass der Selektivität, mit denen diese Methode Amide zur Säure spaltet, wurde am eindrucklichsten durch das Beispiel der in 57 % iger Ausbeute er-

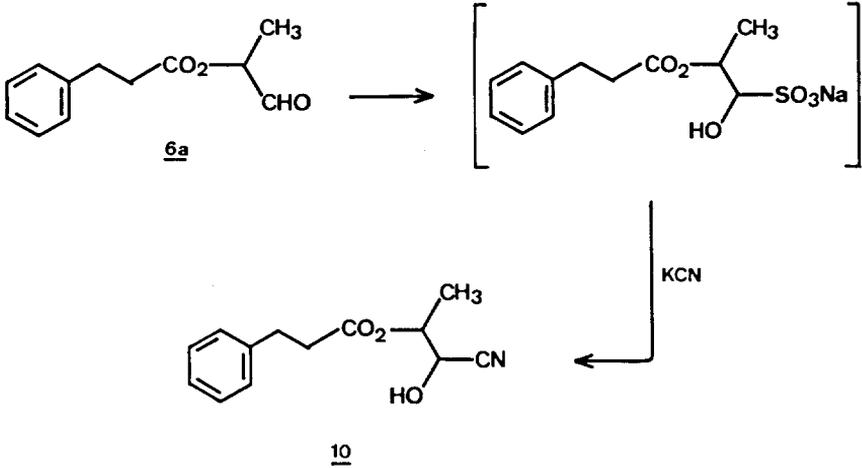
zielten Ueberführung des Cobester-f-amids 7 zur Cobester-f-säure 8 demonstriert (Arbeiten von Prof. N.Obata, [7b]).

Die Alkylierung des Amids mit dem α -Chlor-propionaldonitron und Silbertetrafluoroborat erfolgte in Dichloräthan, und die anschließende saure Hydrolyse lieferte den Aldehydester, welcher jedoch, bedingt durch die zur Stabilisierung von Kobalt-III-Corrinkomplexen notwendige Aufarbeitung mit Cyanidionen, nicht als solcher isoliert wurde, sondern als Cyanhydrin anfiel (Schema 9).



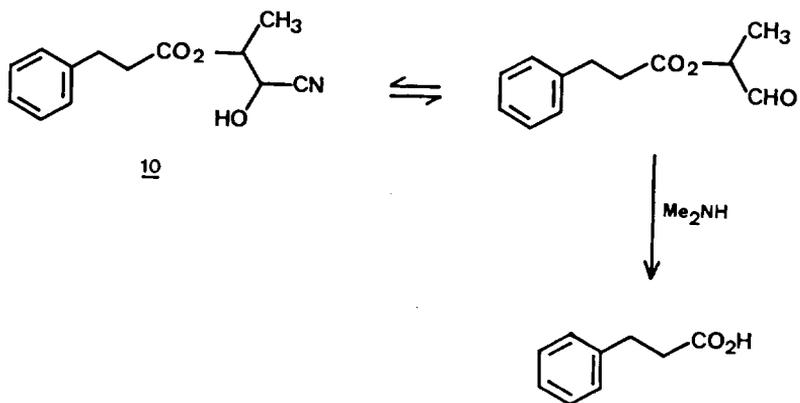
Schema 9

Die Charakterisierung des cyanhydrin-enthaltenden Strukturteils der einzelnen diastereomeren Corrin-cyanhydrinen gelang im Rahmen der vorliegenden Arbeit durch den NMR-Vergleich mit dem α - (3-Phenylpropionyloxy) - propionaldehyd-cyanhydrin 10. Letzteres wurde aus dem α - (3-Phenylpropionyloxy) - propionaldehyd 6a via das Bisulfitaddukt und KCN hergestellt.



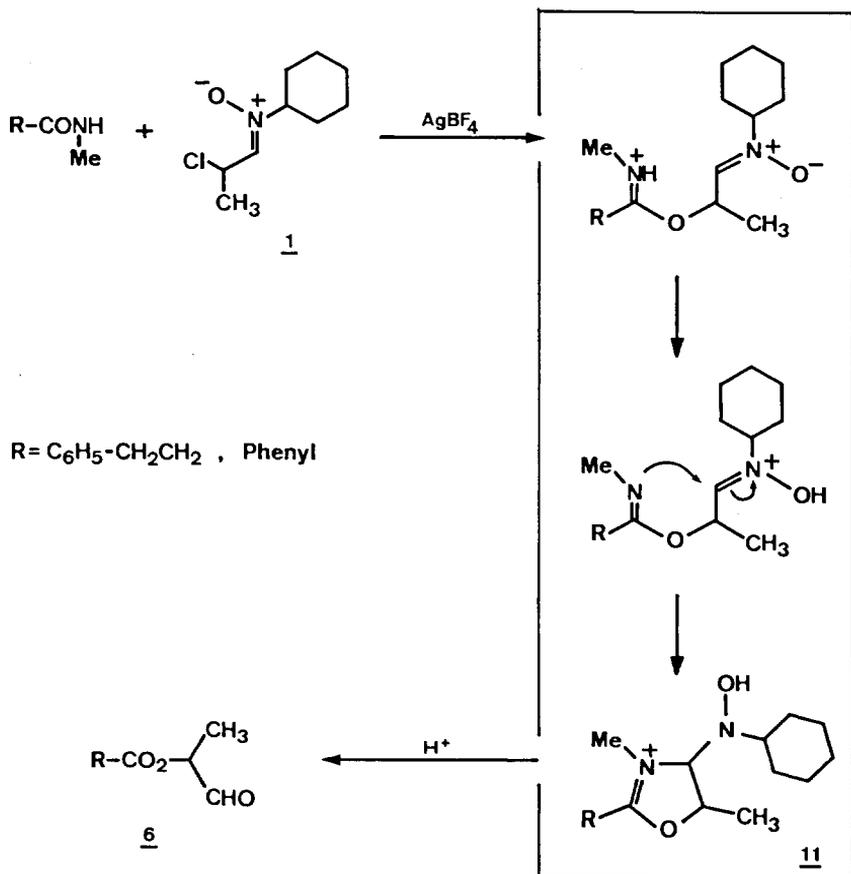
Ferner konnte auch die Aminolyse der Corrin-cyanhydrine zur Säure 8 mit der gleichen Reaktion am α - (3-Phenylpropionyloxy) - propionaldehyd-cyanhydrin 10 bestätigt werden. Die Spaltung des Cyanhydrins 10 zur 3-Phenylpropionsäure mit Dimethylamin verlief mit einer Ausbeute von 87%, im Vergleich zur Spaltung des freien Aldehyds, bei der die Ausbeute 94% betrug.

Vermutlich verläuft die Aminolyse der Cyanhydrine über den im Gleichgewicht zurückgebildeten Aldehyd (Schema 10, vgl. auch Schema 4).



Schema 10

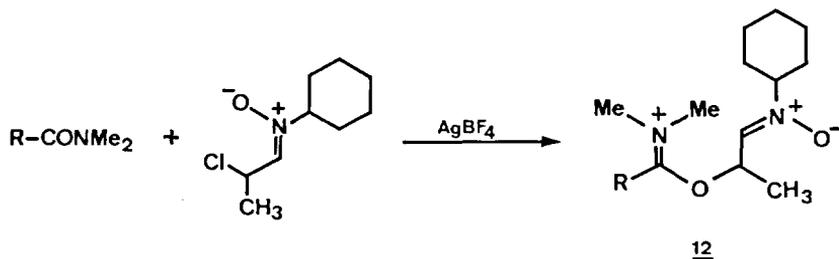
Sekundäre Amide lassen sich auf diese Weise ebenfalls spalten. Unter der Annahme, dass nach der Alkylierung, gleich wie bei den primären Amidien, eine Deprotonierung am Iminium-Stickstoff stattfindet, führt ein Ringschluss zum Oxazolinium-Ion 11 (Schema 11).



Schema 11

Es wurde nie versucht, dieses Oxazolinium-Ion 11 zu isolieren, sondern man hydrolysierte es unter sauren Bedingungen unmittelbar zum Aldehydester. Der Aldehydester 6 bildet hier den Anschluss an die Reaktionssequenzen der primären Amide und wird mit den gleichen Methoden zur Säure gespalten. Als Beispiele dienten das N-Methyl-3-phenyl-propionsäureamid und das N-Methyl-benzamid. Die Alkylierung in SO_2 , die Hydrolyse und anschließende Aminolyse erfolgten nach der gleichen Vorschrift wie für die entsprechenden primären Amide (Seite 24). Die Ausbeute an 3-Phenyl-propionsäure betrug 43% und die an Benzoesäure 40%.

Tertiäre Amide konnten nicht mit den α -Chlor-nitronen gespalten werden. Versuche mit dem N,N-Dimethyl-benzamid und dem N,N-Dimethyl-3-phenyl-propionsäureamid lieferten das eingesetzte Amid nach der Aufarbeitung unverändert zurück. Es stellt sich sofort die Frage nach dem Grund für dieses Verhalten. Die nukleophile Aktivität der tertiären Amide ist mit denen der primären und sekundären vergleichbar. Es kann ohne Zweifel angenommen werden, dass eine O-Alkylierung zum Additionsprodukt 12 stattfindet und dass es sich nicht etwa um eine Inertheit der Amide handelt.

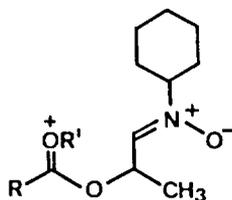


Die tertiären Amide unterscheiden sich von den primären und den sekundären jedoch darin, dass der Alkylierung keine Deprotonierung (die mit dem Ringschluss zum Oxazolin führt) folgen kann. Wenn diese Tatsache für das differenzierte Verhalten der tertiären

Amide verantwortlich ist, hätte das die folgenden Konsequenzen:

1. Es entsteht das Additionsprodukt 12, woraus aber das eingesetzte Amid bei der wässrigen Aufarbeitung (saure Hydrolyse) wieder zurückgebildet wird. Das dürfte auch für das Additionsprodukt der primären und der sekundären Amide gelten. Der Grund für dieses Verhalten ist nicht offensichtlich.
2. Die Deprotonierung, gefolgt durch den Ringschluss, verhindert die Rückbildung des Eduktes (bzw. die Hydrolyse verläuft zu gunsten des Aldehydesters).

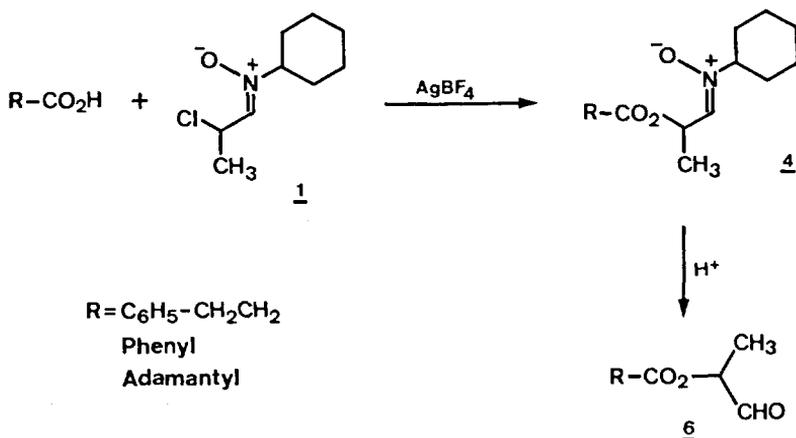
Diese Betrachtungsweise liesse sich auch auf die Ester übertragen. Danach wäre das Nicht-reagieren der Estergruppen keine Folge einer Inertheit der Estergruppen gegenüber dem reaktiven Kation, sondern eine Folge der Rückbildung aus dem entsprechenden Additionsprodukt 13.



13

O - Alkylierung von Carbonsäuren mit α - Chlor - aldonitronen

Ein weiteres Beispiel für die Alkylierung stellt die Reaktion mit den Carbonsäuren dar (Schema 12).



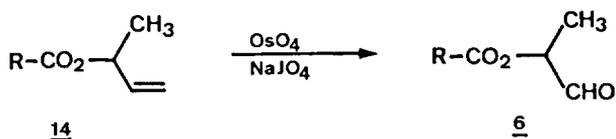
Schema 12

Bei der Durchführung dieser Reaktion konnten die Komponenten nicht in der üblichen Reihenfolge zusammengegeben werden. Während man normalerweise das Nukleophil zusammen mit dem Silbertetrafluoroborat vorlegte, bildete sich bei den Carbonsäuren das entsprechende Silbersalz der Säure, welches als Niederschlag ausfiel und nicht weiter reagierte. Es musste deshalb zuerst das Kation, durch langsames Zusammengeben der Chlor-nitron- und der Silbertetrafluoroboratlösung, hergestellt und erst anschliessend mit den Carbonsäuren zur Reaktion gebracht werden. Mit einem dreifachen Ueberschuss an α -Chlor-nitron 1 konnten bei der Dihydrozimtsäure und der Benzoesäure nahezu quantitative Ausbeuten an Nitronester 4 erzielt werden. Die guten Ausbeuten bei dieser Reaktion führten zu der Erkenntnis, dass die bei der Umsetzung des α -Chlor-nitrons mit

Silbertetrafluoroborat entstandene reaktive Spezies eine gewisse Zeit reaktionsfähig bleibt. Hieraus folgte die weitere Untersuchung über die Struktur des Kations (siehe Seite 37).

Die Hydrolyse des Nitronesters im Zweiphasensystem Methylenchlorid - verdünnte Salzsäure mit einer anschliessenden Destillation lieferte den sonst schwierig rein zu bekommenden Aldehydester 6, GC - einheitlich und stets in guter Ausbeute.

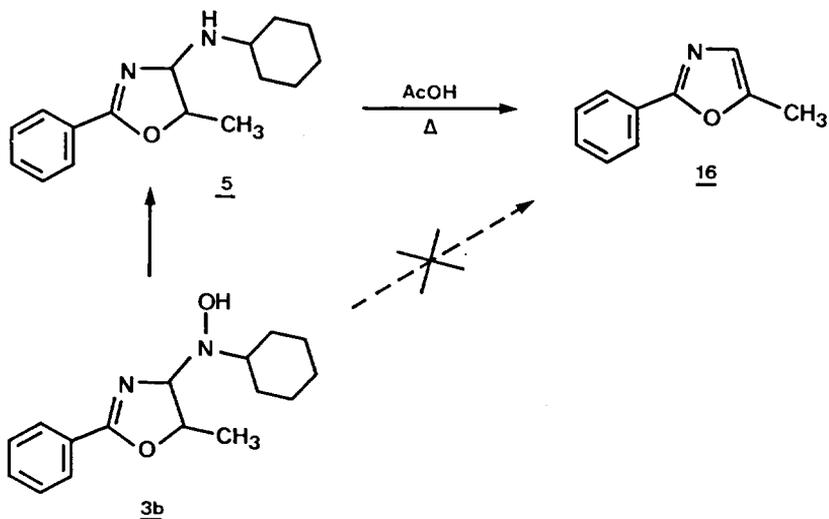
Eine unabhängige, besonders für grössere Mengen geeignete Methode zur Herstellung des Aldehydesters 6 sei im folgenden kurz erwähnt:



Aus dem entsprechenden Säurechlorid und 3-Hydroxy-1-buten lässt sich das 3-Alkyl-carbonyloxy-1-buten 14 darstellen, woraus man nach der Methode von Johnson und Lemieux [12] mit Natriumperjodat und katalytischen Mengen Osmiumtetroxyd den Aldehydester 6 mit einer 65% igen Ausbeute herstellen kann.

Eine Oxazol - Synthese

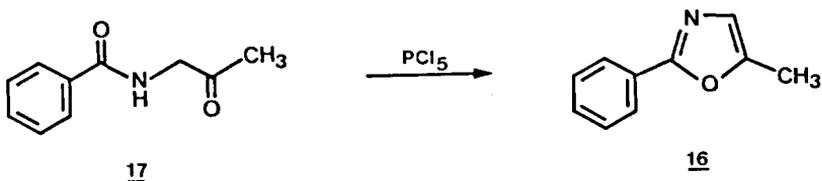
Das Oxazolin, das aus der Alkylierung von primären Amiden mit dem α -Chlor-propionaldonitron und Silbertetrafluoroborat erhalten wurde, weckte auch das Interesse für eine neue Oxazol - Synthese. Die ersten Versuche, den Hydroxylamin - Substituenten am 2 - Phenyl - 4 - (N - cyclohexyl)hydroxylamino - 5 - methyl - Δ^2 - oxazolin 3b zu eliminieren und so zum Oxazol 16 zu gelangen, schlugen aber fehl. Erst die Bisulfit - Reduktion des Hydroxylamin - Substituenten zum Amin machte die Eliminierung dieser Gruppe möglich. So konnte man das 2 - Phenyl - 4 - (N - cyclohexyl)amino - 5 - methyl - Δ^2 - oxazolin 5 in Eisessig durch zweistündiges Rühren bei 130°C in 60% iger Ausbeute in das 2 - Phenyl - 5 - methyl - oxazol 16 überführen (Schema 13).



Schema 13

Bei der spektroskopischen Charakterisierung des Oxazols 16 konnte bezüglich der Stellung des Methyl - Substituenten keine eindeutige

Aussage gemacht werden. Zur Sicherstellung dieser Konstitutionsfrage diene der Vergleich mit dem über das Benzoylamino - acetone 17 hergestellte Oxazol [13] (Schema 14).

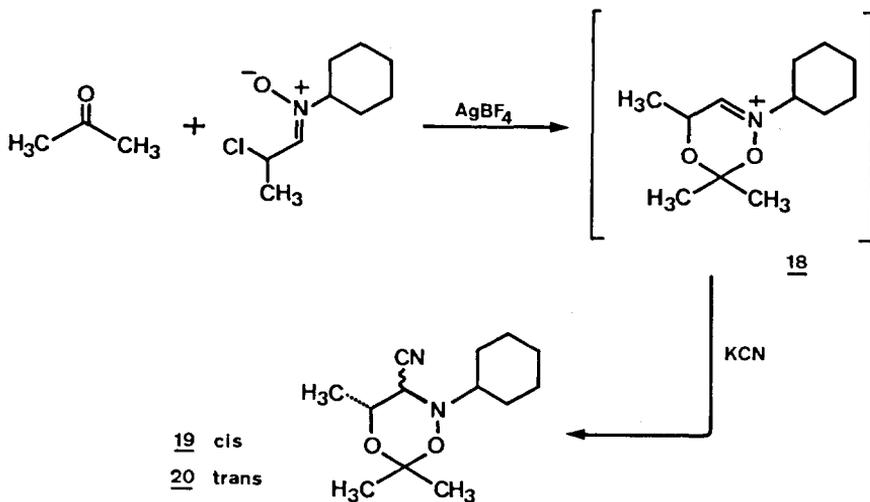


Schema 14

Da die Bisulfit - Reduktion vom hydroxylaminsubstituierten Oxazolin 3b zum aminsubstituierten Oxazolin 5 bis jetzt nur an diesem Beispiel beobachtet und untersucht wurde, lassen sich die Anwendungsmöglichkeiten und Grenzen dieser neuen Oxazol - Synthese noch nicht abschätzen.

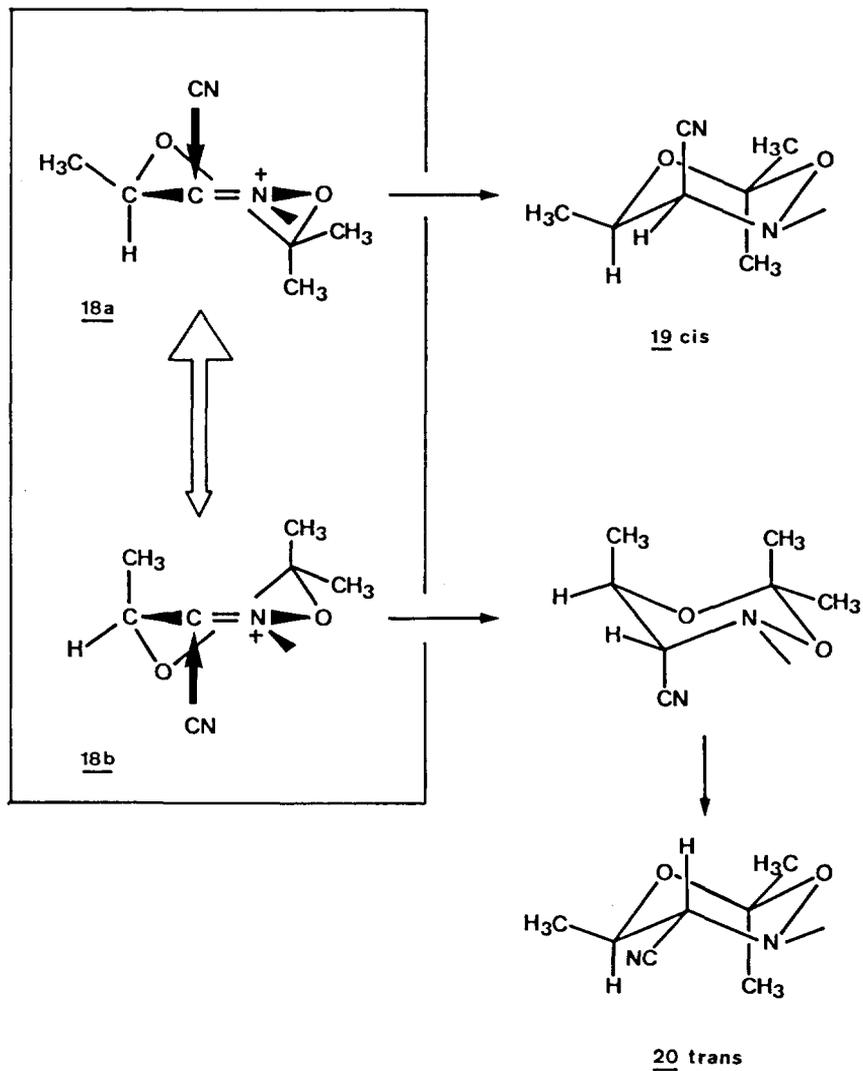
Cycloaddition von α -Chlor-aldonitronen an Aceton

Mit Ketonen gehen die α -Chlor-aldonitronen in Gegenwart von Silbertetrafluorborat, ähnlich wie mit C,C-Doppelbindungen, [2+4] Cycloadditionen ein. Mit anschließender Cyanidierung konnten die diastereomeren Nitrile 19 (*cis*) und 20 (*trans*) im Verhältnis 4,5 zu 1 mit einer Gesamtausbeute von 63% isoliert werden.



Die Zuordnung der Konfigurationen erfolgte auf Grund der Kopplungskonstanten zwischen den beiden Protonen im Ring von 3 Hz (axial - äquatorial) bzw. 8,5 Hz (axial - axial).

Das Verhältnis 4,5 zu 1 zugunsten des *cis* Isomers 19 ist auf Grund der Konformationen des Iminium-Ions 18 plausibel: ein axialer Angriff des $-\text{CN}$ Ions an 18 in seiner stabileren Konformation 18a liefert das *cis* Produkt; die ungünstigere Konformation 18b liefert das *trans* Produkt, das durch die zunehmende 1,3-Wechselwirkung der beiden axialen Methyl-Substituenten weiter destabilisiert wird (Schema 15).



Schema 15

Analytische Untersuchungen über das N-Cyclohexyl-N-vinyl-nitrosonium-Ion

In allen zur Zeit beschriebenen Reaktionen mit dem α -Chlor-nitron wurde dieses entweder in der Gegenwart oder unmittelbar vor der Zugabe des Reaktionspartners mit Silbertetrafluoroborat umgesetzt. Das als reaktive Spezies angenommene N-Cyclohexyl-N-(1-propenyl)-nitrosonium-Ion konnte bis jetzt noch nicht isoliert werden.

Die Formulierung dieser hypothetischen Struktur des Kations beruht auf der konjugativen Stabilisierung des aus der silberkatalysierten Chlor-Abstraktion sich ableitenden Carbenium-Ions [1]. Unter der weiteren Annahme, dass das Nitrosonium-Ion bezüglich der C-C Doppelbindung *trans*-konfiguriert vorliegt, liessen sich nebst den Konstitutionen sogar auch die Konfigurationen der experimentell gefundenen Produkte mechanistisch gut erklären.

Es galt, diese hypothetische Struktur des Kations mit der NMR-spektroskopischen Charakterisierung zu belegen.

Zur Lebensdauer des Nitrosonium-Ions

Die folgenden experimentellen Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Nitrosonium-Ion nach seiner Herstellung noch eine gewisse Zeit reaktionsfähig bleibt.

Dies sei an folgenden Beispielen belegt:

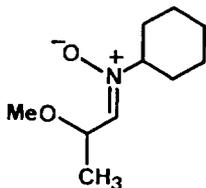
- a) Die Nitronester bei der Alkylierung von Carbonsäuren (siehe Seite 31) erhielt man, indem man zuerst das Nitrosonium-Ion in SO_2 bei -10°C herstellte und 10 Minuten danach die Carbonsäure als Reaktionspartner hinzugab. Es wurden in allen präparativen Ansätzen gute Ausbeuten an Nitronester erzielt.
- b) Bei analytischen Ansätzen wurde das Nitrosonium-Ion in Nitromethan bei -20°C hergestellt und 15 Minuten später mit Methanol aufgearbeitet.

Die isolierten Produkte waren:

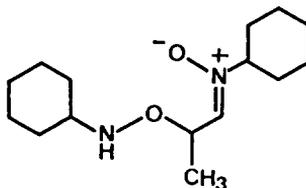
(i) Methoxy-Nitron 21

d.h. das Nitrosonium-Ion hatte diese Bedingungen überlebt!

(ii) Als Hauptprodukt entstand, wie gezeigt werden konnte, das Nitron 22 (Konstitutionsbeleg vgl. exp. Teil).



21



22

Nachdem man mit Sicherheit wusste, dass das Nitrosonium-Ion eine gewisse Lebensdauer hat, musste es auch grundsätzlich möglich sein, dieses NMR-spektroskopisch zu erfassen. Wichtige noch ausstehende Fragen sind die nach der Struktur und der Stabilität des Nitrosonium-Ions.

Zum NMR

Mit der im experimentellen Teil beschriebenen Apparatur wurden jeweils ca. 20 - 30 mg des α -Chlor-N-cyclohexyl-propionaldonitrons mit der moläquivalenten Menge Silber-tetrafluorborat in verschiedenen Lösungsmitteln getrennt vorgelegt. Nachdem man die Apparatur im Vakuum abgeschmolzen hatte, brachte man das Chlor-nitron mit dem Silber-tetrafluorborat bei tiefer Temperatur zur Reaktion und filtrierte die Lösung in ein NMR-Rohr. Diese Probe wurde dann bei derselben Temperatur gemessen.

Die NMR-Spektren ergaben, dass die Reaktion bei verschiedenen Reaktions-Bedingungen sehr unterschiedlich verlief, und dass daher auch kein einheitliches Produkt erzielt werden konnte.

Dieses Ergebnis kam keineswegs überraschend, da man bereits bei den präparativen Ansätzen vermutete, dass das Nitrosonium-Ion nicht einheitlich vorliegt. So musste man z.B. das α -Chlornitron und das Silbertetrafluoroborat immer in einer Menge einsetzen, die einem grossen Ueberschuss an Nitrosonium-Ion entsprach, damit gute Ausbeuten bezüglich Substrat erzielt werden konnten.

Bei dieser Methode der Kation-Herstellung lässt sich kaum vermeiden, dass das sehr elektrophile Nitrosonium-Ion bei seiner Bildung mit dem noch vorhandenen Ausgangsnitron (dieses hat nukleophile Eigenschaften) Nebenreaktionen eingeht.

Eine grundsätzlich andere Methode zur Herstellung des Nitrosonium-Ions wäre hier am Platze!

Aus diesen Spektren der nicht einheitlichen Proben liessen sich jedoch trotzdem verlässliche Aussagen machen:

- a) Es sind keine Signale vom Ausgangsnitron mehr vorhanden.
- b) Dennoch lässt der Habitus des Spektrums erkennen, dass eine Spezies mit "Nitrongerüst" vorliegt.

Man erkennt folgende Signale:

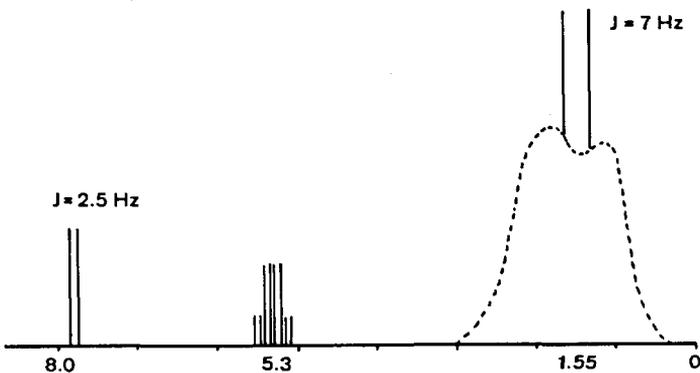
Dublett bei $\sim 7,8$ ppm mit $J = 2,5$ Hz

Multipllett bei $5,3$ ppm

Dublett bei $1,55$ ppm mit $J = 7$ Hz

breites Signal zwischen $0,5 - 2,5$ ppm

(Die chemischen Verschiebungen der einzelnen Signale variieren je nach verwendetem Lösungsmittel geringfügig.)



- c) Zur Bestätigung der Richtigkeit dieser Beobachtung wurden Entkopplungsversuche durchgeführt, die die Zuordnung der obigen Signale zu ein und derselben Spezies erlauben. Im einzelnen findet man:

Einstrahlung bei

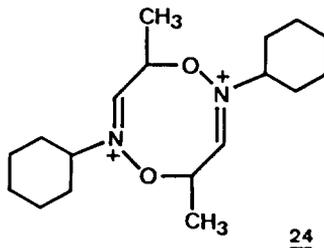
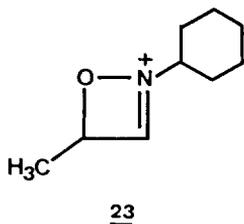
5,3 ppm \longrightarrow das Signal bei ca. 7,8 ppm verändert sich von einem Dublett zu einem Singlett.

1,55 ppm \longrightarrow das komplexe Signal bei 5,3 ppm verändert sich zu einem Dublett mit $J = 2,5$ Hz.

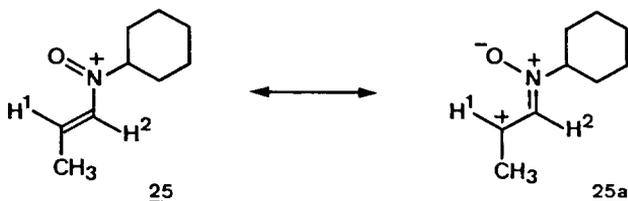
- d) Dieses Spektrum allein ermöglicht keine Aussage über die Natur der zugrundeliegenden Spezies. Es ist jedoch bekannt, dass bei Versetzung der Messlösung mit Wasser das Nitrosoniumkation als Hydroxynitron weggefangen werden sollte. Da tatsächlich unter diesen Bedingungen ein Verschwinden des Signals bei 7,8 ppm beobachtet wird, erscheint es begründet, das oben charakterisierte Spektrum einem Carbokation zuzuordnen.

Zur Interpretation

Die chemischen Verschiebungen dieser Signale, und vor allem das Dublett ($J = 2,5$ Hz) bei tiefstem Feld (7,8 ppm), lassen vermuten, dass das Nitrosonium-Ion in einer cyclischen *intra*- oder *inter*-molekular stabilisierten Form vorliegt; denkbare Strukturen sind 23 oder 24.



Entscheidend ist, dass sich die isomere Struktur des Nitrosonium-Ions 25



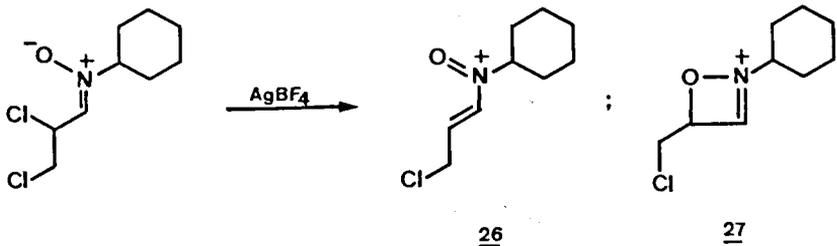
auf Grund dieser Ergebnisse aus den folgenden Gründen ausschließen lässt:

- (1) Es fehlen zwei olefinische Protonen, die entweder in einer *cis*- oder *trans*-Konfiguration miteinander koppeln.
- (2) Die beobachtete Kopplungskonstante von $J = 2,5$ Hz (bei 7,8 ppm) lässt sich nicht mit der offenen Struktur 25 erklären. Für die Struktur 25 hätte man eine Kopplungskonstante zwischen 12 und 18 Hz erwartet.
- (3) In der offenen Struktur würde man das Proton H¹ als Multiplett bei tiefstem Feld, und das Proton H² als Dublett bei höherem Feld (relativ zu H¹) erwarten, und nicht wie beobachtet, mit umgekehrter Reihenfolge.
- (4) Die chemischen Verschiebungen der Signale des Protons H¹ und der Methylgruppe vom Kation haben sich gegenüber dem Ausgangsnitron nicht wesentlich verändert.

In der Struktur 25 hätte man in Anbetracht der Grenzstruktur 25a (vgl. dazu [1], p. 2190, Fussnote 8) diese Signale, vor allem das Signal des Protons H¹, bei tieferem Feld erwartet.

Ein zwingender spektroskopischer Beweis für diesen Befund wäre ein einheitliches Spektrum vom entsprechenden Carbokation eines β -substituierten α -Chlor-nitrons. Ein solches Nitron ist z.B.

das α, β -Dichlor-N-cyclohexyl-propionaldonitron [14].

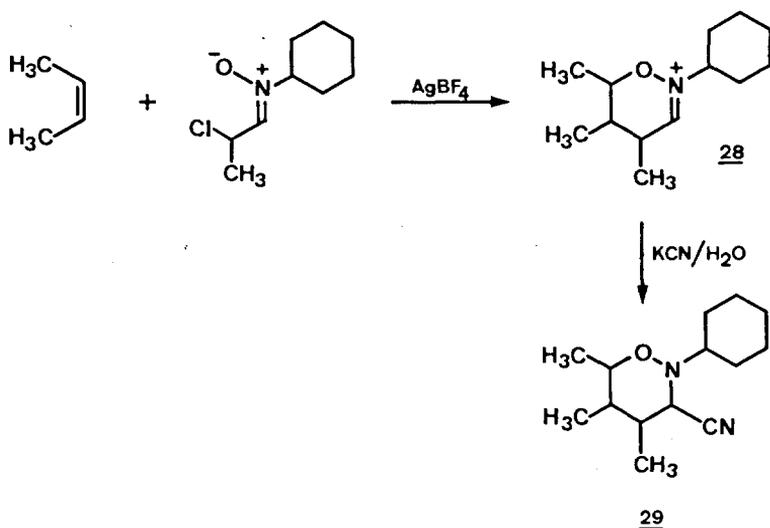


Die eindeutige Differenzierung zwischen 26 und 27 besteht darin, dass sich die Methylenprotonen in 26 enantiotop verhalten und somit als Dublett zu erwarten wären, während sich die Methylenprotonen in 27 diastereotop verhalten und deshalb wie im Ausgangsnitron als AB-Teil eines ABX-Spinsystems zu erwarten wären.

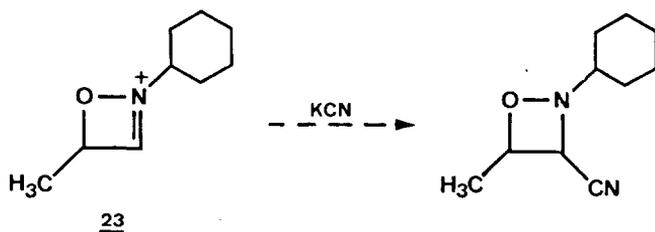
Bei der Herstellung dieser Proben stellte sich jedoch in gleichem Masse wie beim unsubstituierten Ion das Problem, dass die Reaktion nicht einheitlich verlief. Obwohl sich wieder Signale der cyclischen Struktur 27 zuordnen liessen, konnte man im entscheidenden Bereich der Methylenprotonen nicht ausschliessen, dass diese Signale mit anderen nicht zum Carbokation gehörenden Signalen überlagert sind. Das könnte zu einer falschen Aussage führen und ist deshalb auch kein zwingender Beweis mehr für die eine oder die andere Struktur des Kations.

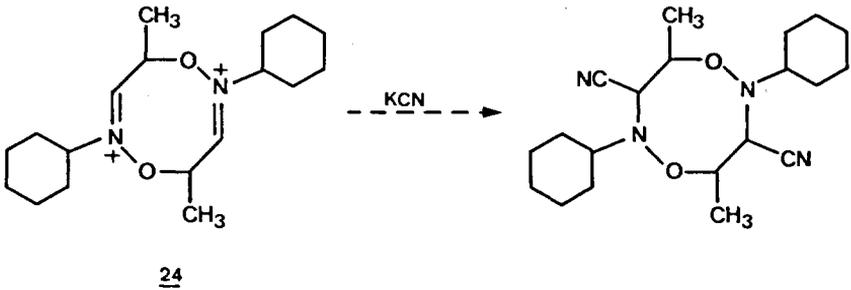
Chemische Ergebnisse

Aus den früheren Arbeiten [1], [2], [4], [5] ist bekannt, dass sich das Iminium-Ion 28, aus der Cycloaddition von Olefinen an das hypothetische Nitrosonium-Ion, mit Kaliumcyanid als Cyanidaddukt 29 abfangen lässt. Die Cyanidierung erfolgte jeweils bei der Aufarbeitung mit einer wässrigen Kaliumcyanidlösung.



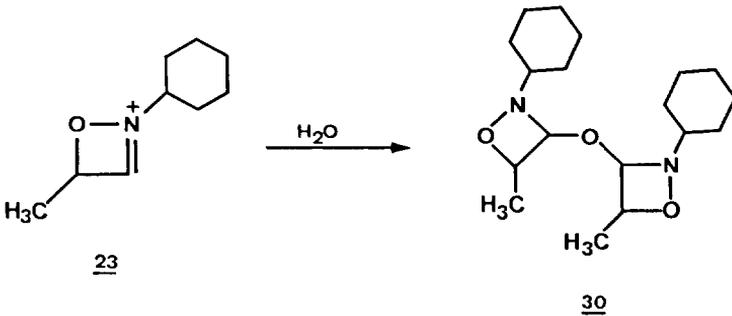
In Analogie zu diesen Resultaten versuchte man nun auch das Ion 23 bzw. 24 mit einer Kaliumcyanidlösung als gesättigten Vier- bzw. Acht-Ring abzufangen.

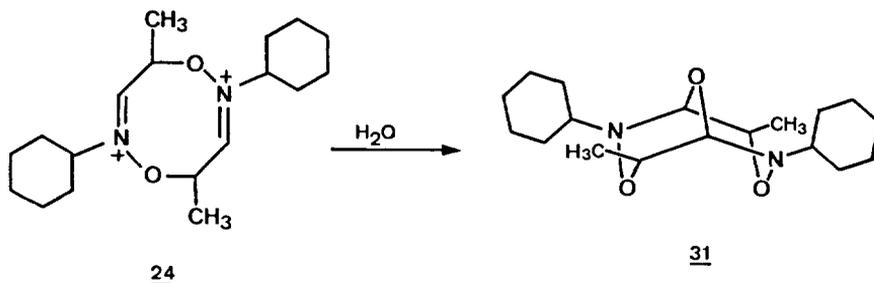




Das Cyanid-Addukt hätte nicht nur das Vorliegen des Kations in einer *intra*- bzw. *inter*-molekular stabilisierten Form eindeutig bewiesen, sondern gleichzeitig auch zwischen der monomeren Struktur 23 und der dimeren Struktur 24 des Kations differenziert.

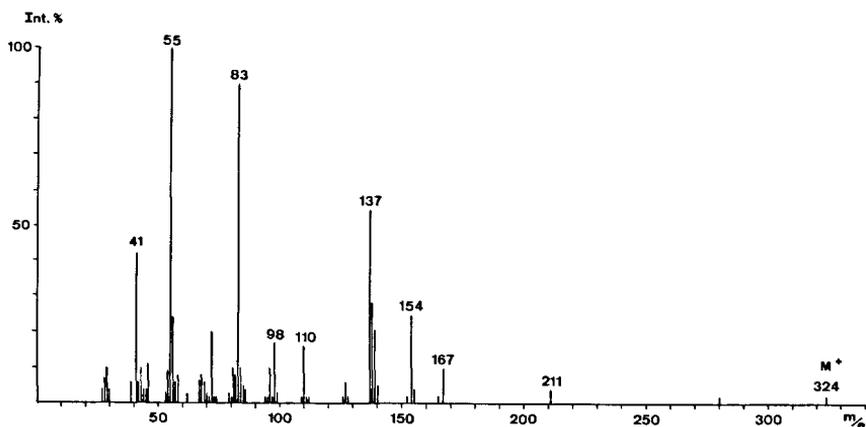
Bei diesem Versuch wurde jedoch bemerkenswerterweise nicht das Cyanid-Addukt, sondern ein dimeres Addukt mit Wasser der möglichen Strukturen 30 oder 31 isoliert.





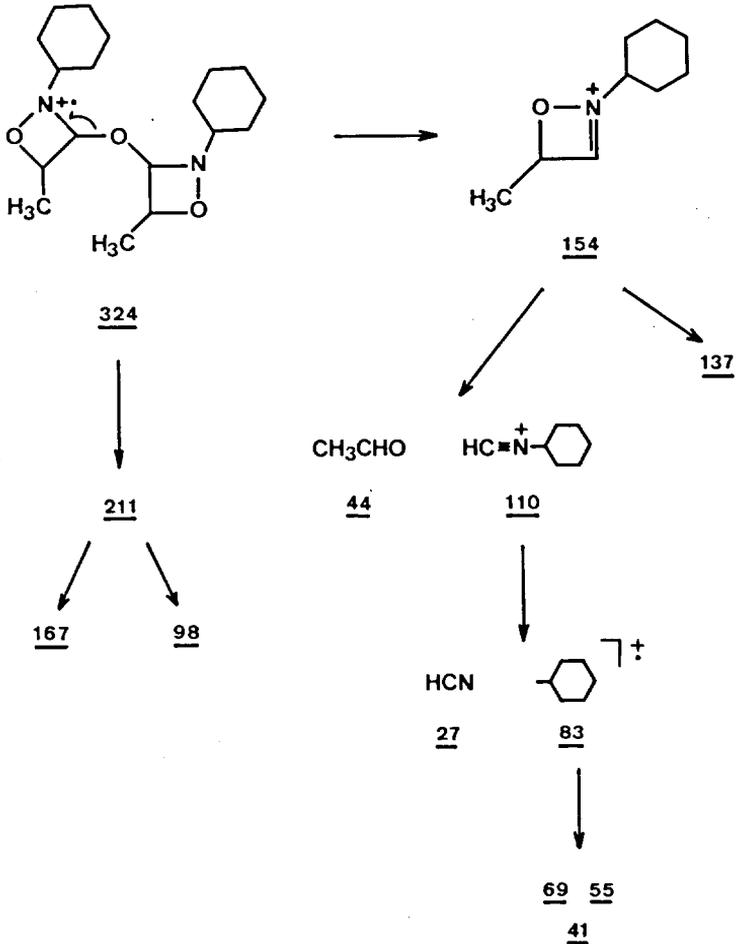
Hieraus lässt sich schliessen, dass die Cyanidierung des hier vorliegenden Iminium-Ions, anscheinend im Gegensatz zu den Erfahrungen an den sechsring Analogen, langsamer verläuft als die Reaktion des Kations mit Wasser. Die darauffolgenden Versuche, das Cyanid-Addukt mit Tetrabutylammoniumcyanid unter nicht-wässrigen Bedingungen zu bilden, blieben ohne Erfolg.

Mit der Isolierung des Dimeren 30 oder 31 liegt somit ein Beweis vor, dass das Kation in einer cyclischen Struktur 23 oder 24 vorliegt, wobei jedoch, anders als man es beim Cyanid-Addukt erhoffte, nicht eindeutig zwischen dem Monomeren 23 und dem Dimeren 24 differenziert werden kann. Während die IR-, ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-



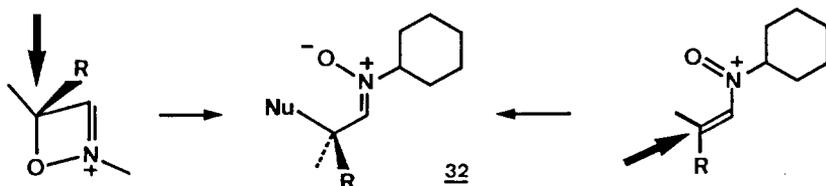
Massenspektrum von 30 bzw. 31

spektroskopischen Daten nicht zwischen 30 und 31 unterscheiden, liefert einzig das Massenspektrum einen Hinweis zu Gunsten der Struktur 30. Die Fragmentierung, vor allem das Fragment 154 (25%), lässt sich am einfachsten mit der Vierring-Struktur 30 interpretieren (siehe Schema 16).



Schema 16

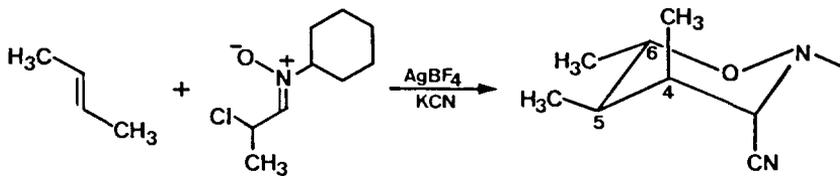
Obwohl die vorliegenden Ergebnisse keinen Zweifel darüber lassen, dass das Kation unter den beschriebenen Bedingungen der analytischen Untersuchungen in einer stabilisierten cyclischen Form, wahrscheinlich als Vierring 23 oder als Achtring 24, vorliegt, bleibt noch die Frage zu klären, ob das Nitrosonium-Ion 25 vielleicht in einem Gleichgewicht mit einer der cyclischen Formen, jedoch unterhalb der NMR-messbaren Konzentration vorliegt. Auch kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich bei der Chlor-Abstraktion zuerst das Nitrosonium-Ion 25 bildet und sich erst dann zum Vier- oder Achtring umlagert. Dies sind wichtige Fragen, wenn es darum geht, die mit dem Kation durchgeführten Reaktionen und die daraus entstehenden Reaktionsprodukte mechanistisch zu verstehen. Wenn das Kation ausschliesslich als cyclische Struktur, wie z.B. als 4H-1,2-Oxazet-Ion, vorliegen sollte, würde das bei den ausgangs erwähnten elektrophilen Substitutionen bedeuten, dass der primäre Angriff des Reaktionspartners nicht, wie bisher angenommen, durch eine Addition am Nitrosonium-Ion, sondern durch eine Substitution an der C-4 Stellung des Oxazet-Ions erfolgen müsste (Schema 17).



Schema 17

Da bei dieser Reaktion dasselbe Zwischenprodukt 32 entsteht, lassen sich die Produkte der erwähnten elektrophilen Substitution wie bisher erklären. Auch die konstitutionelle und konfigurationelle Retention der elektrophilen Substitution bei den Olefinen liess sich unverändert interpretieren.

Anders ist es aber bei den Cycloadditionen. Wenn die Reaktion durch die oben genannte Substitution am C - 4 des Kations eingeleitet wird, bedeutet dies einerseits, dass von vorn herein ein nicht - konzertierter Reaktionsverlauf im Cycloadditions - Uebergangszustand angenommen werden muss. Damit können nach wie vor die Cycloadditionsprodukte konstitutionell und an den Additionszentren der Olefindoppelbindung auch konfigurationell erklärt werden. Andererseits sind jedoch stereochemische Aspekte, wie z.B. die bevorzugte *cis* - Konfiguration der beiden Methylgruppen in der Stellung C - 4 und C - 5 des in der Cycloaddition zwischen *trans* - Buten und dem Kation sich zu 80 % bildenden Hauptproduktes [4] (Schema 18), nicht mehr zu erklären.



Schema 18

Aus diesem Grunde bleibt im weiteren zu prüfen, ob das Kation gewisse Zeit nach seiner Herstellung überhaupt noch Cycloadditionen mit Olefinen eingeht, und wenn ja, ob es dann immer noch dieselbe Stereospezifität zeigt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Bemerkungen

- Elementaranalysen: Ich danke Herrn W.Manser für die Ausführung der Elementaranalysen.
- IR - Spektren: aufgenommen auf Perkin - Elmer Gitterspektrographen PE 125 und PE 257. Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch durch basisches Alox (Akt. I) filtriert. Die relativen Bandenintensitäten sind charakterisiert mit den Symbolen s = stark, m = mittel, w = schwach. Sch bedeutet Schulter. Für die Aufnahmen auf dem Gerät PE 125 danke ich den Herren H.Hediger und R.Dohner.
- ¹H - NMR - Spektren: aufgenommen auf Varian Spektrometer XL - 100 (100 MHz), HA - 100 (100 MHz), T - 60 (60 MHz) und Hitachi Perkin - Elmer Spektrometer R - 24A (60 MHz). Die chemischen Verschiebungen δ (in ppm) sind bezogen auf Tetramethylsilan als interne Referenz. Die Spin - Spin - Kopplungskonstanten (J) wurden in Hertz (Hz) angegeben. Es bedeuten s = Singlett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett und m = Multiplett. Für die Aufnahmen mit dem Gerät HA - 100 danke ich Fräulein I.Buhrow und Fräulein B.Brandenberg.

¹³C - NMR - Spektren: aufgenommen auf Varian Spektrometer XL - 100. Die chemischen Verschiebungen δ (in ppm) sind bezogen auf Tetramethylsilan als interne Referenz. Die Multiplizitäten der nicht protonenkoppelten Spektren wurden wie folgt bezeichnet: S = Singlett, D = Dublett, T = Triplett, Q = Quartett. Für die Aufnahmen danke ich Herrn K.Hiltbrunner.

Massenspektren: aufgenommen auf Massenspektrographen Hitachi RMU 6 - A (einfach fokussierend) RMU 6 - D (doppelt fokussierend). Die Ionisationsenergie betrug 70 eV, die ungefähren Zuführungstemperaturen sind bei den einzelnen Spektren angegeben. Ich danke Herrn Prof. J.Seibl für die in seinem Laboratorium aufgenommenen Spektren.

Schmelzpunkte: im offenen Röhrchen mit einer Apparatur nach Dr. Tottoli bestimmt; die Werte sind nicht korrigiert.

Für die Chromatographie wurden folgende Adsorptionsmittel verwendet:

Dünnschichtchromatographie:

Kieselgel F_{254/366}, DC - Fertigplatten, WOELM (Abk. SiO₂).

Aluminiumoxid F₂₅₄ neutral, DC - Alufolien 0,2 mm, MERCK (Abk. Alox).

Säulenchromatographie: Kieselgel 60, MERCK.

Aluminiumoxid neutral, Akt. I, WOELM. Die Aktivitätsstufen II bis IV wurden mit unten

stehenden Wasserzusätzen erreicht:

II	III	IV	V	
3	6	10	15	% H ₂ O

Abkürzungen:

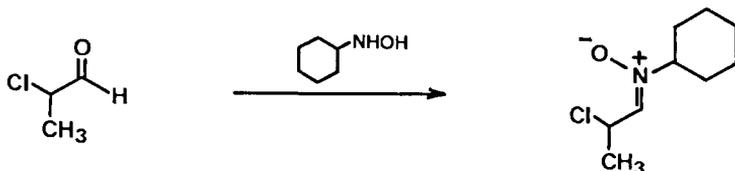
DC	Dünnschichtchromatogramm
GC	Gaschromatograph
HV	Hochvakuum
RT	Raumtemperatur
RV	Rotationsverdampfer
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt

Qualität der meist verwendeten Lösungsmittel und Reagenzien

Aether (Diäthyläther)	über Natriumhydrid destilliert
Benzol	destilliert
Chloroform	destilliert
1,2 - Dichloräthan	über Phosphorpentoxid destilliert
Dioxan	über Natrium destilliert
Eisessig	MERCK, pro analysi
Hexan	über Natriumhydrid destilliert
Isopropanol	über Al(i - PrO) ₃ destilliert
Methylenchlorid	über Phosphorpentoxid destilliert
Nitromethan	destilliert
Pentan	über Natriumhydrid destilliert
Schwefeldioxid	FLUKA puriss; vor Gebrauch durch konz. Schwefelsäure und granuliertes Phosphor-pentoxid geleitet.
Silbertetrafluoroborat	über den Aetherkomplex [15] gereinigt
Tetrahydrofuran	über Lithiumaluminiumhydrid destilliert

Darstellung von α -Chlor-N-cyclohexyl-propionaldehydnitron 1

(Abk. Chlor-nitron)



Zu einer Lösung von 9,25 g α -Chlorpropionaldehyd in 250 ml absolutem Aether wurde bei 0°C und unter Rühren im Laufe einer Stunde 12 g N-Cyclohexyl-hydroxylamin² in Portionen hinzugefügt. Nach Ablauf dieser Zeit gab man noch 100 ml absoluten Aether dazu und liess die Reaktionslösung weitere zwei Stunden im Eisbad rühren. Dann gab man einen grösseren Ueberschuss an wasserfreiem Calciumsulfat hinzu, rührte noch zusätzliche drei Stunden bei 0°C und stellte die Lösung anschliessend über Nacht in den Tiefkühlschrank (-20°C). Das Trockenmittel wurde unter Stickstoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Eiswasserbad bis auf ca. 100 ml eingengt. Unter gelindem Erwärmen brachte man das an der Kolbenwand bereits ausgefallene Produkt wieder in Lösung und stellte diese Lösung zur Kristallisation in den Tiefkühlschrank. Die farblosen Kristalle wurden unter Stickstoff abgenutscht und bei 0°C und 0,1 Torr drei Stunden lang getrocknet. Die Ausbeute betrug 13 g (75 %). (vgl. auch [1])

² Umkristallisiert aus Aethanol, Smp. = 140°C (Lit. [16] Smp. = $140 - 142^\circ\text{C}$).

Dieses Material zeigte folgende Eigenschaften³:

Smp.	75°C (Zersetzung)
NMR (CDCl ₃)	1,0 - 2,4 (breites Signal, 10 H), überlagert mit einem Signal bei
100 MHz	
δ [ppm]	1,66 (d, J ₁ = 7 Hz, 3 H);
	3,5 - 3,9 (breites Signal, 1 H);
<u>Abb. 1</u>	5,28 (fünf Linien aus einem dublettierten Quartett mit J ₁ = J ₂ = 7 Hz, 1 H);
	6,88 (d, J ₂ = 7 Hz, 1 H).

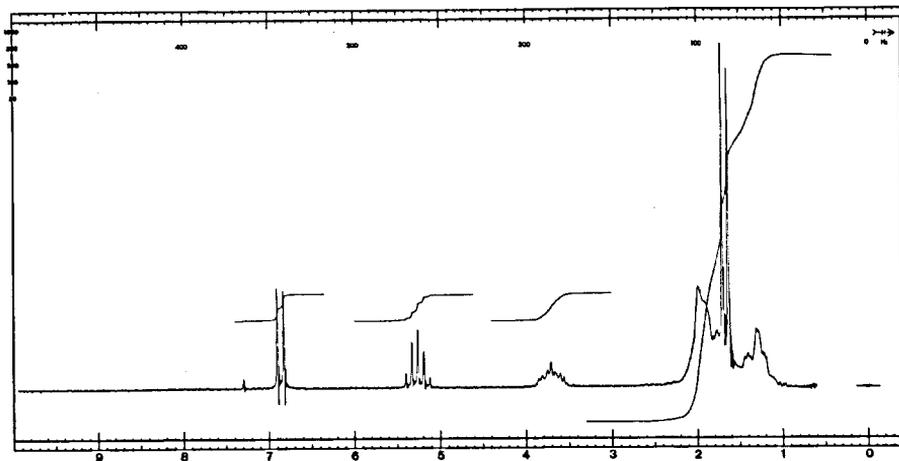
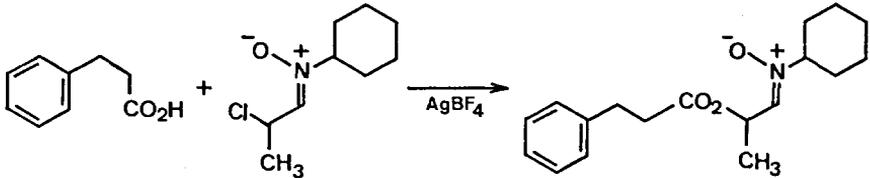


Abb. 1 NMR - Spektrum von 1

³ Das α-Chlor-N-cyclohexyl-propionaldehydnitron wurde von K. Blatt [1] vollständig charakterisiert. Deshalb identifizierte man an dieser Stelle das Produkt hinreichend durch den Schmelzpunkt und das NMR-Spektrum.

O - Alkylierung von Carbonsäuren mit Chlor - nitron

α - (3 - Phenyl - propionyloxy) - N - (cyclohexyl) - propionaldehyd-
nitron 4a



Zu einer Lösung von 1,947 g (10 mmol) Silbertetrafluoroborat in ca. 30 ml SO_2 ⁴ wurde bei -10°C unter Argon, Lichtausschluss und intensivem Rühren eine Lösung von 1,89 g (10 mmol) α -Chlor-N-cyclohexyl-propionaldehydnitron 1 in 4 ml 1,2-Dichloräthan mit einer Spritze langsam innerhalb von 15 Minuten hinzuge tropft. Man liess diese Reaktionslösung noch zusätzliche 10 Minuten rühren und tropfte dann eine Lösung von 0,5 g (3,3 mmol) 3-Phenylpropionsäure in 3 ml 1,2-Dichloräthan langsam innerhalb von 15 Minuten hinzu. Das Reaktionsgemisch wurde darauf weitere 3 Stunden bei -10°C gerührt. Anschliessend entfernte man innerhalb von ca. 2 Stunden das SO_2 mit einem Argonstrom, während verschiedene 20 ml-Portionen Methylencchlorid hinzugefügt wurden. Die SO_2 -freie⁵ organische Lösung wurde schnell durch eine ca. 1 cm dicke Kieselgur-Schicht (Celite)

⁴ Die verwendete Apparatur bestand aus einem 250 ml-Sulfierkolben, der mit einem Kühlfinger (-70°C), je einem Gaseinleitrohr für SO_2 und Argon und einer Serumkappe versehen war.

⁵ Nachgewiesen mit feuchtem pH-Papier, bis sich dieses im Abgas nicht mehr rot färbte.

filtriert (zur Entfernung des ausgefallenen Silberchlorids), mit Methylenchlorid nachgewaschen und in eine kalte (0°C) gesättigte Natriumbikarbonat-Lösung gegossen. Nach schnellem Ausschütteln trennte man die Phasen und extrahierte die wässrige Phase mit weiteren zwei Portionen Methylenchlorid. Die vereinigte organische Phase wurde mit etwa 30 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und schliesslich am Rotationsverdampfer eingeengt. Der schwach gelbe, zähflüssige Rückstand wies im DC (SiO₂/EtOAc/UV) vorwiegend ein Produkt bei R_f = 0,4 auf und liess sich an 100 g neutralem Alox V chromatographieren. Zuerst eluierte man mit 200 ml n-Hexan:Benzol (1:1) und danach mit Benzol. Nach einem kleinen Vorlauf, der nur geringe Mengen einer nicht weiter untersuchten Substanz enthielt, wurden die Fraktionen, die nach Dünnschichtchromatographie (SiO₂/EtOAc R_f = 0,4) den gewünschten Nitronester enthielten, kombiniert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Die letzten Spuren der Lösungsmittel entfernte man im HV, wobei der Rückstand erstarrte, 950 mg (95%). Eine Umkristallisation aus Benzol:Pentan lieferte den Nitronester, NMR- und DC-einheitlich, in einer Ausbeute von 695 mg (70%), Smp. 97°C. (Die Mutterlauge enthielt nach DC noch sehr viel Produkt.)

Zur Analyse gelangte eine zweimal aus Benzol:Pentan umkristallisierte und 2 Tage am HV (0,05 Torr) bei RT getrocknete Probe.

C ₁₈ H ₂₅ NO ₃	ber.	C 71,25	H 8,31	N 4,62	%
	gef.	C 71,16	H 8,31	N 4,79	%

Smp. 99°C

UV (EtOH) 237 (8300)
nm (ε)

IR (CHCl₃) 3090 w, 3065 w, 3030 m, 3000 m (Sch), 2980 m,
cm⁻¹ 2940 s, 2910 m (Sch), 2860 m, 1735 s, 1602 m,
1575 w (Sch), 1497 m, 1454 s, 1427 w, 1415 w,
1405 w (Sch), 1367 m, 1355 m, 1345 m, 1290 m,

1157 m, 1146 s, 1140 s (Sch), 1100 w, 1078 w,
1057 m, 944 w, 898 w, 862 w, 845 w, 830 w, 820 w,
700 m, 660 m.

NMR (CDCl₃) 1,0 - 2,2 (breites Signal, 10 H), überlagert mit
100 MHz einem Signal bei
 δ [ppm] 1,43 (d, $J_1 = 6$ Hz, 3 H);
2,8 (m eines in erster Näherung AA'BB' Systems,
4 H);
3,6 (breites Signal, 1 H);
5,85 (fünf Linien aus einem dublettiierten Quartett
mit $J_1 = J_2 = 6$ Hz, 1 H);
6,61 (d, $J_2 = 6$ Hz, 1 H);
7,24 (Aromat, 5 H).

Abb. 2

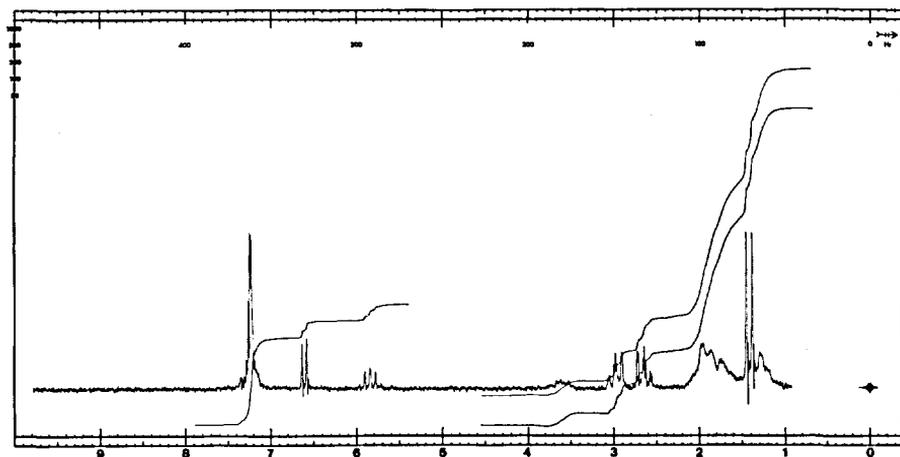


Abb. 2 NMR - Spektrum von 4a

MS (50°) 303 (M⁺, 3); 287 (7); 267 (2); 244 (7); 231 (2);
m/e (%) 206 (8); 187 (3); 172 (5); 153 (5); 150 (10);
133 (15); 123 (7); 112 (61); 110 (44); 109 (8);

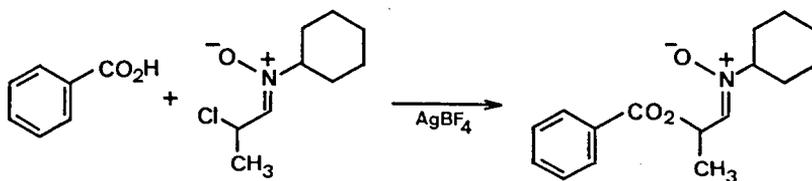
108 (7); 107 (10); 106 (7); 105 (50); 104 (33);
 96 (15); 91 (75); 83 (100); 82 (18); 81 (14);
 79 (13); 78 (13); 77 (17); 69 (18); 67 (25);
 65 (9); 56 (38); 55 (95); 54 (42); 44 (30);
 43 (36); 41 (70); 39 (33); 28 (44).

DC $\text{SiO}_2/\text{EtOAc}/\text{UV}$ oder J_2 $R_f = 0,4$
 Alox/Chloroform: Benzol 1:1/UV und J_2 $R_f = 0,5$

Aus einer Reihe von Versuchen wurden folgende Ausbeuten ermittelt:

<u>Molares Verhältnis</u> <u>Cl-Nitron : Säure</u>	<u>Ausbeute an</u> <u>Nitronester</u>	<u>Säure zurück</u> <u>isoliert</u>
1 : 1	18 %	52 %
2 : 1	56 %	13 %
Der oben beschriebene Ansatz:		
3 : 1	70 %	0 %

α - (Benzoyloxy) - N - (cyclohexyl) - propionaldehydnitron 4b



Zu einer Lösung von 1,947 g (10 mmol) Silbertetrafluoroborat in ca. 30 ml SO_2^d wurde bei -10°C unter Argon, Lichtausschluss und inten-

sivem Rühren eine Lösung von 1,89 g (10 mMol) α -Chlor-N-cyclohexyl-propionaldehydnitron 1 in 4 ml 1,2-Dichloräthan mit einer Spritze langsam innerhalb von 15 Minuten hinzugetropft. Man liess diese Reaktionslösung dann noch 10 Minuten rühren und tropfte nun eine Lösung von 0,403 g (3,3 mMol) Benzoesäure in 3 ml 1,2-Dichloräthan langsam innerhalb von 15 Minuten zu. Das Reaktionsgemisch wurde darauf weitere 3 Stunden bei -10°C gerührt. Anschliessend entfernte man innerhalb von ca. 2 Stunden das SO_2 mit einem Argonstrom, während verschiedene 20 ml-Portionen Methylenchlorid hinzugefügt wurden. Die SO_2 -freie⁵ organische Lösung wurde schnell durch eine ca. 1 cm dicke Kieselgur-Schicht (Celite) filtriert (zur Entfernung des ausgefallenen Silberchlorids), mit Methylenchlorid nachgewaschen und in eine kalte (0°C) gesättigte Natriumbikarbonatlösung gegossen. Nach schnellem Ausschütteln trennte man die Phasen und extrahierte die wässrige Phase mit zwei weiteren Portionen Methylenchlorid. Die vereinigte organische Phase wurde mit etwa 30 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und schliesslich am Rotationsverdampfer eingengt. Der schwach gelbe, zähflüssige Rückstand wies im DC ($\text{SiO}_2/\text{EtOAc}/\text{UV}$) vorwiegend ein Produkt bei $R_f = 0,4$ auf und liess sich an 100 g neutralem Alox V chromatographieren. Zuerst eluierte man mit 200 ml n-Hexan:Benzol (1:1) und danach mit Benzol. Nach einem kleinen Vorlauf wurden die Fraktionen, die nach Dünnschichtchromatographie ($\text{SiO}_2/\text{EtOAc}$ $R_f = 0,4$) den gewünschten Nitronester enthielten, kombiniert und am Rotationsverdampfer eingengt. Die letzten Spuren der Lösungsmittel entfernte man im HV, wobei der Rückstand erstarrte. Eine Umkristallisation aus Benzol:Pentan lieferte den Nitronester, NMR- und DC-einheitlich, in einer Ausbeute von 656 mg (72%), Smp. 136°C .

Zur Analyse gelangte eine zweimal aus Benzol:Pentan umkristallisierte und 4 Tage am HV (0,05 Torr) bei RT getrocknete Probe.

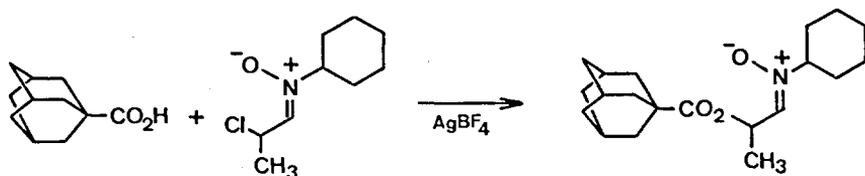
$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	ber.	C 69,79	H 7,69	N 5,09	%
	gef.	C 69,87	H 7,65	N 5,01	%

Smp.	137°C
UV (EtOH)	235 (21,600)
nm (ϵ)	
IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	3090 w, 3060 w, 3030 w, 3010 m (Sch), 2980 m, 2940 s, 2910 m (Sch), 2860 m, 1718 s, 1600 m, 1585 m, 1490 w, 1465 w (Sch), 1450 s, 1427 w, 1403 w, 1365 w, 1355 w, 1345 w, 1317 m, 1293 m, 1260 s, 1250 m (Sch), 1235 w (Sch), 1175 m, 1150 m, 1137 m, 1110 s, 1095 m, 1070 m, 1055 m, 1040 w (Sch), 1025 m, 1000 w, 933 m, 897 m, 870 w, 850 w, 710 s, 685 w, 660 m.
NMR (CDCl ₃) 100 MHz δ [ppm]	1,0 - 2,3 (breites Signal, 10 H), überlagert mit einem Signal bei 1,61 (d, $J_1 = 7$ Hz, 3 H); 3,7 (breites Signal, 1 H); 6,1 (fünf Linien aus einem dublettierten Quartett mit $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 6$ Hz, 1 H); 6,89 (d, $J_2 = 6$ Hz, 1 H); 7,3 - 8,1 (Aromat, 5 H).
MS (50°) m/e (%)	275 (M ⁺ , 3); 258 (1); 230 (3); 170 (2); 154 (4); 153 (7); 150 (2); 149 (4); 126 (19); 123 (19); 122 (5); 110 (14); 105 (100); 88 (13); 84 (5); 83 (61); 82 (7); 81 (12); 79 (5); 77 (30); 72 (20); 71 (17); 67 (12); 55 (49); 51 (8); 41 (31); 27 (4).
DC	SiO ₂ /EtOAc/UV und J ₂ R _f = 0,4 Alox/Chloroform:Benzol 1:1/UV und J ₂ R _f = 0,65

Aus einer Reihe von Versuchen wurden folgende Ausbeuten ermittelt:

<u>Molares Verhältnis</u> <u>Cl-Nitron : Säure</u>	<u>Ausbeute an</u> <u>Nitronester</u>	<u>Säure zurück</u> <u>isoliert</u>
2 : 1	57 %	18 %
Der oben beschriebene Ansatz:		
3 : 1	72 %	0 %

α - (1-Adamantylcarbonyloxy) - N - (cyclohexyl) - propionaldehyd-
nitron 4c



In einem Versuch mit zu den vorausgegangenen Alkylierungsansätzen analogen Reaktionsbedingungen sowie gleicher Aufarbeitung, wurden 500 mg (2,78 mMol) Adamantan-1-carbonsäure mit einer Lösung von 1,6 g (8,2 mMol) Silbertetrafluoroborat und 1,55 g (8,2 mMol) α -Chlor-N-cyclohexyl-propionaldehydnitron 1 in SO_2 zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wies im DC (Alox/Chloroform:Benzol 1:1/ J_2) neben dem gewünschten Nitronester bei $R_f = 0,65$ noch ein Nebenprodukt⁶ bei $R_f = 0,5$ auf. Durch Chromatographie an 100 g

⁶ Nach den IR- und NMR-Daten dieses Nebenproduktes muss es sich um ein weiteres Nitron handeln, welches jedoch nicht weiter untersucht wurde.

neutralem Alox V, mit zuerst 200 ml Hexan:Benzol (1:1) und anschliessend Benzol als Laufmittel, konnte der Nitronester rein isoliert werden. Eine Umkristallisation aus Benzol:Hexan lieferte 403 mg NMR- und DC-einheitliches Material, Smp. 118°C.

Die Mutterlauge und die Mischfraktionen wurden schliesslich kombiniert. Durch eine zweite Chromatographie an 40 g neutralem Alox V und Hexan:Benzol als Laufmittel, konnten weitere 100 mg reines Produkt erhalten werden. Somit betrug die Gesamtausbeute an Nitronester 503 mg (55%).

Zur Analyse gelangte eine erneut aus Benzol:Hexan umkristallisierte und 1 Tag am HV (0,05 Torr) bei RT getrocknete Probe.

$C_{20}H_{31}NO_3$	ber.	C 72,03	H 9,37	N 4,20	%
	gef.	C 72,05	H 9,38	N 4,16	%

Smp. 118°C

IR ($CHCl_3$)
 cm^{-1} 3030 w, 3000 m (Sch), 2980 m, 2940 s, 2910 s,
2860 s, 1723 s, 1680 w, 1598 m, 1575 w (Sch),
1453 s, 1425 w, 1400 w, 1365 w, 1355 w, 1345 m,
1327 m, 1300 w (Sch), 1290 m, 1267 m, 1215 s (breit),
1182 m, 1165 w, 1150 m, 1140 m, 1102 m, 1073 s,
1060 m, 1040 m (Sch), 1020 w, 1010 w, 977 m,
940 m, 925 w, 902 w, 897 m, 867 m, 842 w, 660 m.

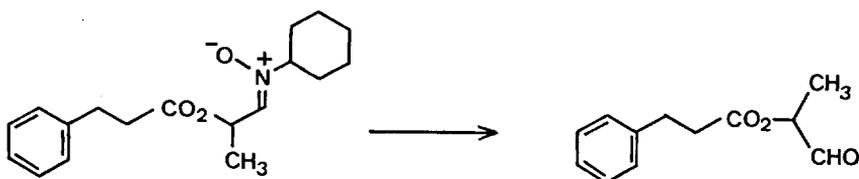
NMR ($CDCl_3$) 1,0 - 2,2 (breites Signal, 25 H), überlagert mit
100 MHz einem Signal bei
 δ [ppm] 1,43 (d, $J_1 = 6$ Hz, 3 H);
3,65 (breites Signal, 1 H);
5,80 (fünf Linien aus einem dublettierten Quartett
mit $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1 H);
6,72 (d, $J_2 = 5$ Hz, 1 H).

MS (75°) 334 ($M^+ + 1$, 2); 333 (M^+ , 8); 288 (4); 260 (1);
m/e (%) 182 (2); 181 (12); 170 (1); 163 (1); 155 (2);
154 (6); 153 (5); 136 (11); 135 (100); 126 (6);
111 (1); 110 (14); 107 (4); 93 (10); 91 (4);
88 (3); 84 (3); 83 (37); 82 (3); 81 (10); 80 (2);
79 (12); 77 (4); 73 (3); 72 (15); 71 (5); 67 (9);
56 (2); 55 (25); 54 (3); 53 (3); 43 (3); 41 (18);
39 (4).

DC Alox/Chloroform:Benzol 1:1/UV und J_2 $R_f = 0,65$

Hydrolyse der Nitronester zu den Aldehydestern

α - (3 - Phenyl - propionyloxy) - propionaldehyd 6a



400 mg α - (3 - Phenyl - propionyloxy) - N - (cyclohexyl) - propionaldehydnitron 4a wurden in einem Zweiphasensystem aus 10 ml Methylenchlorid und 10 ml einer 2N wässrigen Salzsäure während 3 Stunden bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Nach der Phasentrennung extrahierte man die wässrige Lösung noch einmal mit ca. 30 ml Methylenchlorid. Die zusammengefasste organische Phase wurde anschliessend mit 30 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Zwei aufeinander folgende Destillationen des so erhaltenen Rohproduktes im Kugelrohr bei ca. 100°C und 0,05 Torr ergaben 223 mg (82 %) einer GC-einheitlichen farblosen Flüssigkeit mit folgenden Eigenschaften:

$C_{12}H_{14}O_3$	ber.	C 69,88	H 6,84	%
	gef.	C 69,89	H 6,87	%

Sdp. ca. 100°C bei 0,05 Torr

IR (Film) cm^{-1} 3455 *w* (breit), 3110 *w*, 3090 *w*, 3065 *w*, 3030 *m*,
2985 *m*, 2940 *m*, 2860 *w*, 2820 *m*, 2720 *w*, 1740 *s*,
1605 *m*, 1585 *w*, 1498 *m*, 1455 *m*, 1450 *m* (Sch),

1417 *w*, 1370 *m*, 1355 *m*, 1290 *m*, 1240 *m*, 1205 *m*,
1190 *m* (Sch), 1160 *s*, 1155 *s* (Sch), 1080 *s*, 1030 *w*,
980 *w* (breit), 950 *w*, 907 *m*, 860 *w*, 822 *m*,
785 *w* (Sch), 774 *w*, 754 *m*, 702 *s*.

NMR (CDCl₃) 1,35 (d, J = 7 Hz, 3 H);
100 MHz 2,9 (m eines AA'BB' Systems, 4 H)⁷;
δ [ppm] 5,05 (q, J = 7 Hz, 1 H);
 7,25 (Aromat, 5 H);
Abb. 3 9,41 (s, 1 H).

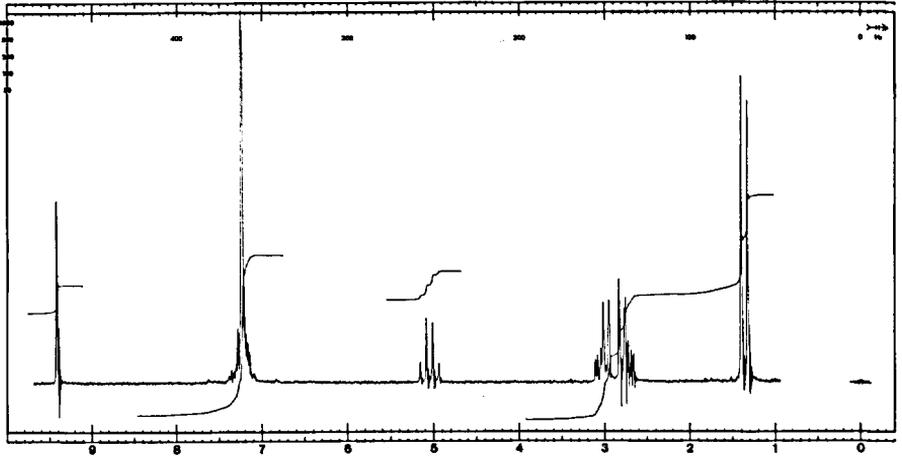


Abb. 3 NMR - Spektrum von 6a

⁷ Das in erster Näherung beobachtete AA'BB' System lässt sich mit einer zufälligen Isochronie der entsprechenden Methylenprotonen erklären.

^{13}C -NMR (CDCl_3)⁸

δ [ppm]

Abb. 4

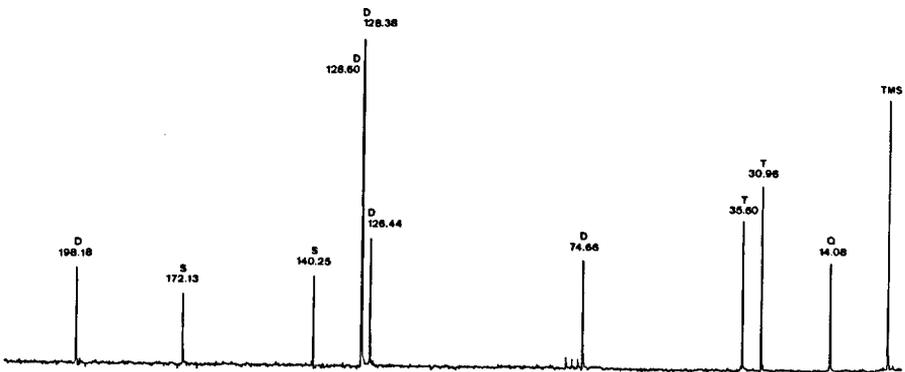
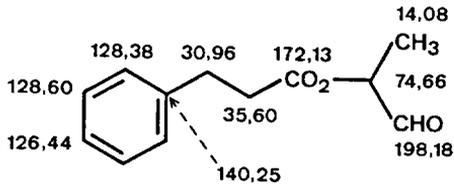


Abb. 4 ^{13}C -Spektrum von 6a

MS (200°)	206 (M^+ , 18); 178 (1); 160 (1); 150 (4); 149 (4);
m/e (%)	133 (43); 131 (8); 107 (16); 106 (10); 105 (100);
	104 (71); 103 (13); 92 (14); 91 (99); 79 (15);
	78 (10); 77 (20); 65 (12); 63 (3); 58 (5); 57 (3);
	56 (3); 55 (3); 51 (12); 45 (12); 44 (12); 43 (14);
	31 (21).

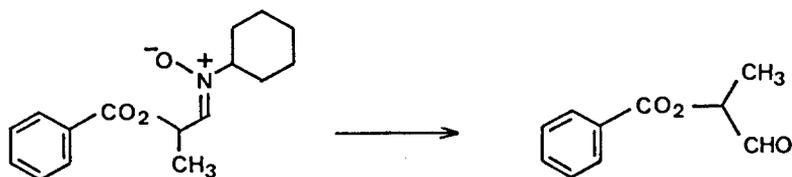
⁸ Die Zuordnung basiert auf den in [19] gegebenen Richtlinien.

DC SiO₂/EtOAc/J₂ R_f = 0,59

GC 10% SE 30 (200 - 250 μ); N₂ 50 cm³/Min.; 160°C;
Retentionszeit = 13 Minuten.

n_D²² 1,5061

α - (Benzoyloxy) - propionaldehyd 6b



400 mg α - (Benzoyloxy) - N - (cyclohexyl) - propionaldehydnitron 4b wurden in einem Zweiphasensystem aus 10 ml Methylenchlorid und 10 ml einer 2N wässrigen Salzsäure hydrolysiert. Die Reaktionsbedingungen wie auch die Aufarbeitung waren identisch mit denen des vorausgegangenen Hydrolyse - Experimentes. Zwei aufeinanderfolgende Destillationen des Rohproduktes im Kugelrohr bei ca. 90°C und 0,05 Torr ergaben 194 mg (75%) einer GC - einheitlichen farblosen Flüssigkeit mit folgenden Eigenschaften:

C ₁₀ H ₁₀ O ₃	ber.	C 67,40	H 5,66	%
	gef.	C 67,45	H 5,74	%

Sdp. ca. 90°C bei 0,05 Torr

IR (CHCl₃) 3450 w (breit), 3080 w, 3055 w, 3010 w, 2980 w,
cm⁻¹ 2930 w, 2910 w (Sch), 2870 w, 2815 w, 2720 w,
2710 w (Sch), 1755 m (Sch), 1735 s (Sch),
1715 s, 1602 m, 1582 m, 1490 w, 1450 s, 1445 m,
1381 w, 1340 m, 1320 m, 1312 m, 1290 m, 1262 s,
1245 m (Sch), 1173 m, 1120 m (Sch), 1115 m (Sch),
1108 m, 1092 m, 1069 m, 1022 m, 1000 w, 930 w,
910 w, 850 w, 818 w.

NMR (CDCl₃) 1,55 (d, J = 7 Hz, 3 H);
100 MHz 5,29 (q, J = 7 Hz, 1 H);
δ [ppm] 7,3 - 8,2 (Aromat, 5 H);
9,63 (s, 1 H).

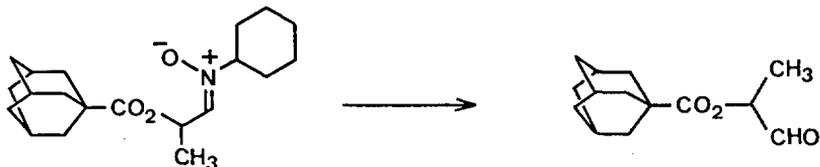
MS (50°) 178 (M⁺, 1); 177 (1); 149 (3); 122 (4); 105 (85);
m/e (%) 77 (98); 56 (15); 51 (100); 50 (40); 43 (20);
39 (15); 29 (35); 28 (15); 27 (35); 26 (10).

DC SiO₂/EtOAc/J₂ R_F = 0,70

GC 10% SE 30 (200 -250 μ); N₂ 50 cm³/Min.; 150°C;
Retentionszeit = 6 Minuten

n_D²⁰ 1,5149

α - (1 - Adamantylcarboxyloxy) - propionaldehyd 6c



200 mg α - (1 - Adamantylcarboxyloxy) - N - (cyclohexyl) - propionaldehydnitron 4c wurden in einem Zweiphasensystem aus 10 ml Methylenchlorid und 10 ml einer 2N wässrigen Salzsäure hydrolysiert. Die Reaktionsbedingungen wie auch die Aufarbeitung waren identisch mit denen der vorausgegangenen Hydrolyse - Experimente. Die Destillation des Rohproduktes im Kugelrohr bei ca. 100⁰C und 0,05 Torr ergab 124 mg (88 %) eines farblosen Oels, welches jedoch nach kurzer Zeit erstarrte und folgende Eigenschaften zeigte:

C ₁₄ H ₂₀ O ₃	ber.	C 71,16	H 8,53	%
	gef.	C 71,05	H 8,58	%

Sdp. ca. 100⁰C bei 0,05 Torr

Smp. 40 - 42⁰C

IR (CHCl₃)
cm⁻¹ 3020 m, 2985 w, 2935 s, 2910 s, 2855 s, 2820 m,
2720 w, 2680 w, 2660 w, 1735 s, 1723 s,
1715 s (Sch), 1680 m, 1452 s, 1447 m (Sch),
1382 m, 1375 w, 1345 m, 1328 m, 1284 w, 1268 m,
1215 s (breit), 1182 m, 1135 w (Sch), 1120 w,
1102 m, 1075 s, 978 m, 940 w, 905 w, 890 w,
885 w, 870 w, 832 m.

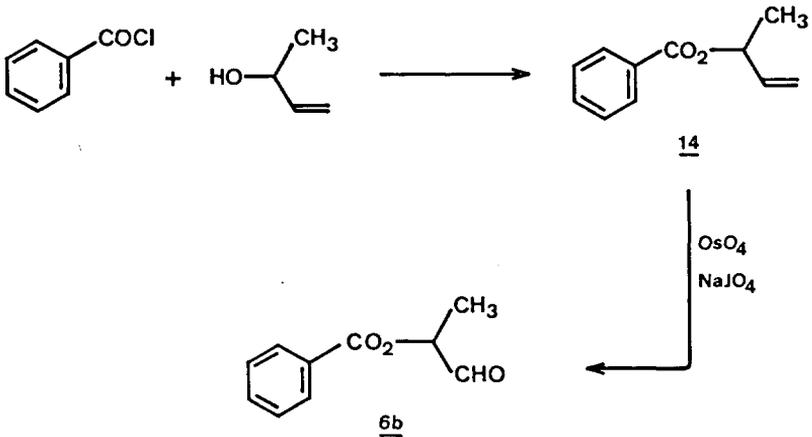
NMR (CDCl₃) 1,38 (d, J = 7 Hz, 3 H);
100 MHz 1,5 - 2,2 (zwei breite Signale, 15 H);
δ [ppm] 5,01 (q, J = 7 Hz, 1 H);
9,46 (s, 1 H).

MS (200°) 236 (M⁺, <1); 208 (4); 207 (2); 180 (1); 164 (2);
m/e (%) 163 (15); 136 (14); 135 (100); 107 (7); 105 (2);
94 (1); 93 (14); 92 (2); 91 (6); 81 (4); 80 (2);
79 (17); 78 (2); 77 (7); 69 (2); 67 (7); 65 (2);
56 (3); 55 (5); 53 (3); 43 (2); 41 (8); 39 (4);
29 (5); 28 (7); 27 (3); 18 (28); 17 (7).

DC Alox/Chloroform: Benzol 1:1/J₂ R_F = 0,5

Unabhängige Aldehydester - Synthese

α - Benzoyloxy - propionaldehyd **6b**



3 - Benzoyloxy - 1 - buten **14**: In einem 250 ml Zueihalskolben, den man mit einem Ruckflusskuehler und Tropftrichter versah, wurden 24 g (0,34 Mol) 3 - Hydroxy - 1 - buten und 17 g (0,17 Mol) Triaeethylamin in 100 ml Aeether bei Raumtemperatur vorgelegt. Unter intensivem Ruehren und unter Kuehlung tropfte man waehrend einer halben Stunde 24 g (0,17 Mol) Benzoylchlorid in etwa 20 ml Aeether langsam hinzu. Anschliessend wurde noch weitere 5 Stunden lang bei RT geruehrt.

Zur Aufarbeitung wurde die aeetherische Loesung zuerst mit einer kleinen Menge verduennter Schwefelsaeure, dann mit einer gesaettigten Natriumbikarbonatloesung und anschliessend mit mehreren Portionen Wasser gewaschen, ueber wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und schliesslich am Rotationsverdampfer eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt destillierte bei ca. 70°C und 0,05 Torr und ergab 19,14 g (64 %) des gewuenschten Esters.

Zur Charakterisierung und Analyse gelangte eine durch praeparative Gaschromatographie an 20 % SE 30, 160°C gereinigte und anschliessend im Kugelrohr destillierte Probe.

α -Benzoyloxy-propionaldehyd 6b: In einem 250 ml Rundkolben wurden 3,52 g (20 mMol) 3-Benzoyloxy-1-buten 14 in 25 ml Wasser und 75 ml Dioxan (frisch destilliert über LAH) vorgelegt, wonach man 51 mg Osmiumtetroxyd in einer kleinen Menge Dioxan unter Rühren hinzugab. Nach ca. 5 Minuten wurde im Laufe einer halben Stunde unter Kühlung 9 g (42 mMol) Natrium-metaperjodat in kleinen Portionen dazugegeben. Es wurde darauf geachtet, dass die Temperatur immer zwischen 24 - 26°C blieb. Anschliessend liess man noch weitere 1½ Stunden lang rühren, wobei sich ein Niederschlag von dem in der Reaktion entstandenen Natriumjodat bildete [12].

Die Aufarbeitung erfolgte, indem man die Reaktionslösung filtrierte (zur Entfernung des Natriumjodats) und mit grösseren Mengen Aether gründlich nachspülte. Diese so entstandene organische Phase wurde mehrere Male mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, anschliessend über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingeeengt. Eine Kugelrohrdestillation am HV (0,05 Torr) bei ca. 100°C ergab 2,31 g (65%) farbloses Produkt, welches sowohl im GC- und DC-Verhalten als auch in den NMR- und IR-spektroskopischen Eigenschaften mit dem bereits früher charakterisierten und analysierten α -Benzoyloxy-propionaldehyd identisch war.

Nach dieser Methode liessen sich auch grössere Mengen von dem α - (1-Adamantylcarbonyloxy) - propionaldehyd 6c herstellen.

Analytische Daten von 14

$C_{11}H_{12}O_2$	ber.	C 74,97	H 6,86	%
	gef.	C 74,86	H 6,89	%

Sdp. 69°C bei 0,05 Torr

IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	3095 w, 3075 w, 3070 w, 3030 m, 3010 m, 2990 m,
	2940 w, 2880 w, 1710 s, 1647 w, 1603 m, 1585 w,
	1492 w, 1450 m, 1420 w, 1412 w, 1375 w, 1350 w,

1335 m, 1315 m, 1270 s, 1250 m (Sch), 1177 m,
1115 m, 1097 m, 1085 w, 1070 m, 1045 m, 1025 m,
988 m, 933 m, 925 m (Sch), 900 w, 865 w, 851 w,
710 m, 685 m.

NMR (CDCl₃) 1,47 (d, J = 7 Hz, 3 H);
100 MHz 5,10 - 5,46 (m, 2 H, =CH₂);
δ [ppm] 5,46 - 5,76 (m, 1 H, <H);
5,78 - 6,16 (m, 1 H, H=C);
7,20 - 8,12 (m, 5 H, Aromat).

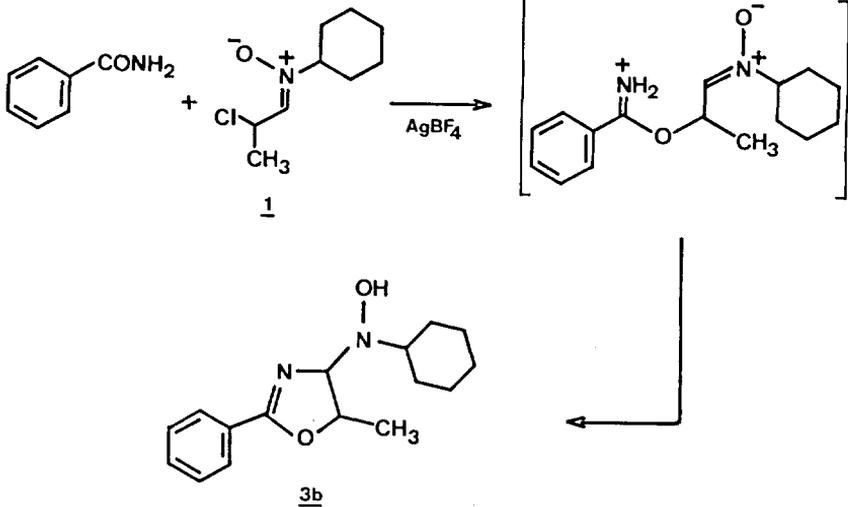
¹³ C - NMR (CDCl ₃) δ [ppm]	Multiplizität im off-resonance-Exp.
20,07	Q
71,53	D
115,82	T
128,34	D
129,63	D
130,77	S
132,82	D
137,83	D
165,78	S

MS (200°) 176 (M⁺, 3,5); 147 (2); 134 (1); 131 (2); 123 (5);
m/e (%) 122 (2); 117 (1); 107 (1); 106 (15); 105 (100);
104 (1); 79 (3); 78 (4); 77 (44); 76 (2); 75 (1);
74 (1); 71 (4); 56 (2); 55 (33); 54 (11); 53 (3);
52 (1); 51 (17); 50 (4); 43 (2); 41 (1); 39 (8);
29 (7); 28 (4).

GC 10% SE 30 (200 - 250 μ); N₂ 50 cm³/Min.; 165°C;
Detektor 200°C; einheitlicher Pik mit einer
Retentionszeit von 9,5 Minuten.

Umsetzung von primären Amiden mit Chlor-nitron

2-Phenyl-4-(N-cyclohexyl)hydroxylamino-5-methyl- Δ^2 -oxazolin 3b



Zu einer Lösung von 140 mg (1,15 mMol) Benzamid in 5 ml 1,2-Dichloräthan wurde bei -20°C unter Argon, Lichtausschluss und intensivem Rühren gleichzeitig eine Lösung von 445 mg (2,35 mMol) α -Chlor-N-cyclohexyl-propionaldehydnitron 1 in 10 ml 1,2-Dichloräthan und eine Lösung von 457 mg (2,35 mMol) Silbertetrafluoroborat in 3 ml 1,2-Dichloräthan langsam innerhalb einer halben Stunde hinzugegeben. Man liess diese Reaktionslösung weitere drei Stunden bei -20°C rühren. Danach goss man das Reaktionsgemisch auf ca. 100 ml einer bei 0°C intensiv gerührten gesättigten Natriumbicarbonatlösung und spülte den Reaktionskolben mit insgesamt 100 ml Methylchlorid aus. Nach der Phasentrennung extrahierte man die wässrige Lösung mit drei weiteren Portionen Methyl-

lenchlorid⁹. Die vereinigte organische Phase wurde mit einer gesättigten Kochsalzlösung neutral gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und anschliessend am Rotationsverdampfer vollständig eingeeengt. Der schwach gelbe Rückstand wurde an 60 g neutralem Alox IV mit Benzol:Chloroform (2:1) als Laufmittel chromatographiert. Die Fraktionen 12 - 34 zu ca. 7 ml, die nach Angaben ihrer DC's (Alox/Benzol:Chloroform 1:1/ $R_f = 0,34$) das gewünschte Produkt enthielten, wurden zusammengenommen und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand erstarrte bei der Zugabe einer kleinen Menge Aether, welche anschliessend am Rotationsverdampfer wieder entfernt wurde. Nach dem Trocknen am HV (0,05 Torr) betrug die Rohausbeute an DC- und NMR- einheitlichem Oxazolin 300 mg (96 % bezogen auf eingesetztes Amid). Eine Umkristallisation aus Benzol:Pentan lieferte 270 mg (86 %) farblose Kristalle. Smp. 132°C. Zur Analyse gelangte eine erneut aus Benzol:Pentan umkristallisierte und 4 Tage am HV (0,05 Torr) bei Raumtemperatur getrocknete Probe.

$C_{16}H_{22}N_2O_2$	ber.	C 70,04	H 8,08	N 10,21	%
	gef.	C 70,00	H 8,11	N 10,16	%

Smp. 133°C

IR ($CHCl_3$) 3580 m, 3420 w, 3200 m (breit), 3065 w, 3005 m, cm^{-1} 2975 m, 2935 s, 2905 m (Sch), 2855 m, 1640 s, 1620 m (Sch), 1603 m, 1580 m, 1495 m, 1465 w, 1450 s, 1377 m, 1345 m, 1316 m, 1300 m (Sch),

⁹ Das bei der Reaktion ausgefallene $AgCl$ suspendiert sich beim Ausschütteln in der wässrigen Phase. Gelegentlich lässt es sich jedoch nicht vermeiden, dass kleine Mengen $AgCl$ in die organische Phase gelangen, die dann durch Filtrieren entfernt werden müssen.

1295 m, 1238 m, 1175 w, 1150 w, 1105 m, 1093 m,
1066 m, 1050 w, 1025 m, 985 m, 975 m, 920 w,
895 m, 875 m, 853 w, 825 m, 695 s, 660 m.

NMR (CDCl_3) 1,0 - 2,26 (breites Signal, 10 H), überlagert mit
100 MHz einem Signal bei

δ [ppm] 1,44 (d, $J = 6$ Hz, 3 H);

2,95 (breites Signal, 1 H);

Abb. 5

4,74 - 5,0 (m, 2 H);

5,14 (breites Signal, 1 H), verschwindet bei der
Zugabe von D_2O ;

7,30 - 8,10 (Aromaten, 5 H).

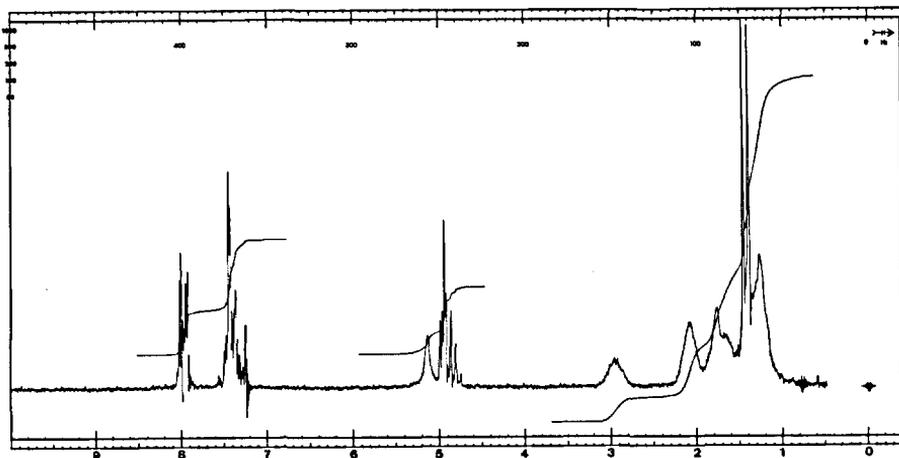


Abb. 5 NMR - Spektrum von 3b

Entkopplungsexperiment:

durch Einstrahlung einer Sekundärfrequenz bei
1,44 ppm verändert sich das Multipllett bei
4,74 - 5,0 ppm zu einem AB - Quartett mit $J = 5$ Hz.

Aus dem NMR ist zu entnehmen, dass nur ein Isomer von zwei möglichen Diastereomeren vorliegt. Der Kopplung $J = 5$ Hz nach müsste es sich um das *trans*-Isomer handeln.

^{13}C - NMR (CDCl ₃)	20,097	Q	89,808	D
δ [ppm]	25,004	2T	127,632	S
	25,963	T	128,029	2D
<u>Abb. 6</u>	29,289	T	128,526	2D
	30,335	T	131,393	D
	61,607	D	165,560	S
	77,195	D		

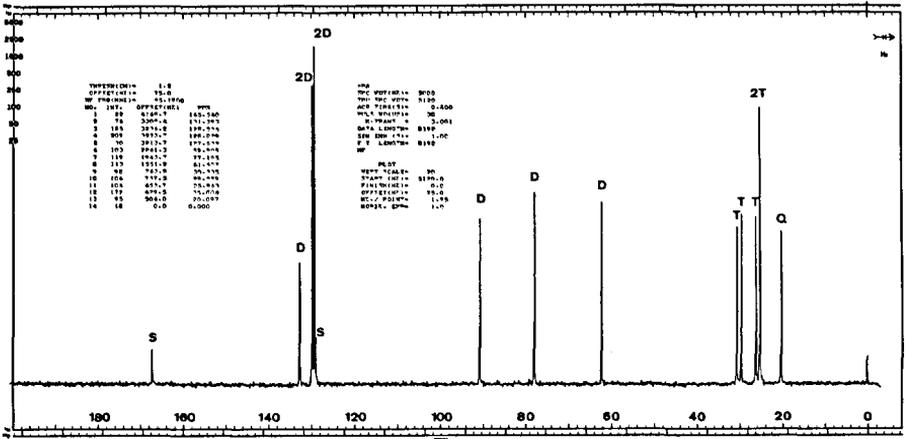


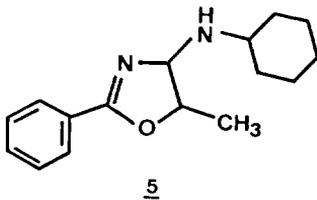
Abb. 6 ^{13}C - Spektrum von 3b

MS (100°)	274 (M ⁺ , 13); 256 (3); 214 (3); 161 (70);
m/e (%)	160 (100); 159 (3); 154 (10); 147 (2); 146 (6);
	137 (1); 133 (3); 132 (30); 117 (3); 110 (3);
	106 (9); 105 (80); 104 (35); 103 (12); 98 (3);
	91 (2); 89 (3); 83 (15); 77 (38); 76 (6);
	68 (9); 67 (6); 57 (59); 56 (6); 55 (35);
	54 (6); 53 (3); 51 (10); 50 (3); 43 (9); 42 (3);
	41 (32); 39 (9); 29 (38); 28 (9); 27 (12).

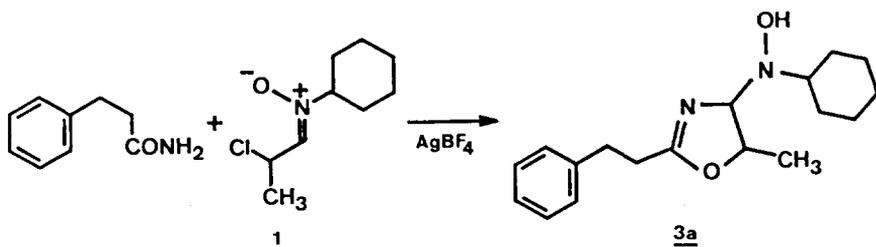
DC Alox/Benzol:Chloroform (1:1)/UV und J₂ R_f = 0,34

Führte man die Reaktion von Benzamid mit Chlor-nitron in SO₂ als Lösungsmittel unter den sonst gleichen Reaktionsbedingungen durch, so erhielt man neben dem erwarteten Oxazolin 3b ein zweites Produkt, welches als das 2-Phenyl-4-(N-cyclohexyl)amino-5-methyl-Δ²-oxazolin 5 charakterisiert wurde. Das Mengenverhältnis von 3b zu 5 war 5 : 3 und die Gesamtausbeute 84%. Diese Nebenreaktion ist auf die reduzierenden Eigenschaften des aus SO₂ und Wasser sich bildenden Bisulfits zurückzuführen (siehe auch Seite 112).

Unter anderen Reaktionsbedingungen erhielt man sogar das "Amino-oxazolin" 5 als Hauptprodukt (siehe Seite 107).



2 - (2' - Phenyl)ethyl - 4 - (N - cyclohexyl)hydroxylamino - 5 - methyl -
 Δ^2 - oxazolin 3a



In einem Versuch mit zu dem vorausgegangenen Alkylierungs - Ansatz analogen Reaktionsbedingungen sowie gleicher Aufarbeitung wurden 172 mg (1,15 mMol) 3 - Phenyl - propionamid mit 450 mg (2,3 mMol) Silbertetrafluoroborat und 437 mg (2,3 mMol) α - Chlor - N - cyclohexyl - propionaldehydnitron 1 in 1,2 - Dichloräthan bei -20°C zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wies im DC (Alox/Chloroform/UV oder J_2) neben dem Hauptprodukt nur geringe Mengen eines Nebenproduktes auf. Durch eine Chromatographie an 60 g neutralem Alox IV mit Benzol:Chloroform (2:1) als Laufmittel konnte das gewünschte Oxazolin rein isoliert werden. Das Produkt erstarrte beim Trocknen am HV (0,05 Torr). Die Ausbeute an DC - und NMR - einheitlichem Oxazolin 3a betrug 280 mg (81%). (Das Produkt liess sich nur mit schlechten Ausbeuten umkristallisieren.)

Zur Analyse gelangte eine zweimal aus Benzol:Pentan umkristallisierte und 2 Tage am HV (0,05 Torr) bei Raumtemperatur getrocknete Probe.

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$	ber.	C 71,49	H 8,67	N 9,26	%
	gef.	C 71,52	H 8,58	N 9,30	%

Smp. 107 $^{\circ}\text{C}$

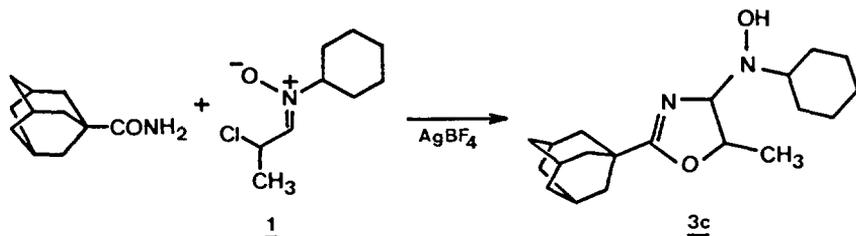
IR (CHCl₃) 3580 m, 3410 m, 3200 m (breit), 3090 w, 3065 w,
cm⁻¹ 3030 w, 3005 m, 2980 m (Sch), 2940 s, 2910 m (Sch),
2860 s, 1650 s, 1602 m, 1597 w (Sch), 1498 m,
1465 w (Sch), 1452 s, 1450 s (Sch), 1430 w,
1390 m (Sch), 1378 m, 1358 m, 1295 m, 1255 w,
1160 w, 1150 w (Sch), 1108 m, 1078 m, 1050 m,
1035 m (Sch), 1030 m, 985 m, 972 w, 895 m, 870 m,
855 w, 825 m, 700 s, 660 m.

NMR (CDCl₃) 1,0 - 2,3 (breites Signal, 10 H), überlagert mit
100 MHz einem Signal bei
δ [ppm] 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3 H);
2,84 (m eines AA'BB' Systems, zusätzlich überlagert
mit einem breiten Signal, 5 H);
4,35 (breites Signal, 1 H), verschwindet bei der
Zugabe von D₂O;
4,5 - 4,8 (m, 2 H);
7,24 (Aromaten, 5 H).

MS (85°) 303 (M⁺+1, 6); 302 (M⁺, 32); 284 (2); 190 (7);
m/e (%) 189 (49); 188 (100); 187 (3); 186 (9); 175 (2);
174 (1); 160 (3); 153 (1); 149 (5); 145 (2);
144 (1); 137 (2); 133 (3); 132 (4); 131 (5);
130 (2); 118 (2); 117 (2); 115 (2); 110 (3);
106 (2); 105 (17); 104 (5); 103 (4); 98 (4);
97 (3); 92 (4); 91 (51); 83 (10); 82 (2); 81 (2);
79 (3); 78 (2); 77 (4); 72 (3); 71 (2); 68 (4);
67 (3); 65 (6); 58 (11); 57 (94); 56 (6); 55 (22);
54 (5); 53 (2); 51 (2); 44 (2); 43 (6); 42 (2);
41 (19); 39 (5); 29 (10); 28 (4); 27 (4); 18 (4).

DC Alox/Chloroform/UV und J₂ R_f ≈ 0,80

2 - (1' Adamantyl - 4 - (N - cyclohexyl)hydroxylamino - 5 - methyl -
 Δ^2 - oxazolin 3c



In einem Versuch mit zu den vorausgegangenen Alkylierungsansätzen analogen Reaktionsbedingungen sowie gleicher Aufarbeitung wurden 320 mg (1,8 mMol) 1-Adamantylcarbonsäureamid mit 695 mg (3,55 mMol) Silbertetrafluoroborat und 675 mg (3,55 mMol) α -Chlor-N-cyclohexyl-propionaldehydnitron 1 in 1,2-Dichloräthan bei -20°C zur Reaktion gebracht. Durch eine Chromatographie an 80 g neutralem Alox IV mit Benzol:Chloroform (2:1) als Laufmittel wurde das gewünschte Oxazolin 3c NMR-einheitlich isoliert. Das Produkt erstarrte beim Trocknen am HV (443 mg, 75 %). Eine Umkristallisation aus Aether:Pentan lieferte 360 mg (61 %) farblose Kristalle. Smp. 162°C .

Zur Analyse gelangte eine nochmals aus Aether:Pentan umkristallisierte und 2 Tage am HV (0,05 Torr) bei Raumtemperatur getrocknete Probe.

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$	ber.	C 72,25	H 9,70	N 8,43	%
	gef.	C 72,31	H 9,71	N 8,38	%

Smp. 162°C

IR (CHCl₃) 3580 m, 3420 w, 3250 w (breit), 3000 m (Sch),
cm⁻¹ 2970 m (Sch), 2935 s, 2910 s, 2855 s, 2660 w,
1637 s, 1453 s, 1378 m, 1360 w, 1345 m, 1320 w,
1310 w, 1292 m, 1280 m, 1260 w, 1183 m, 1102 m,
1080 m (Sch), 1073 m, 1055 m, 1040 m (Sch),
1020 w, 998 w, 978 m, 945 w, 935 w, 925 w, 910 w,
895 w, 885 w, 878 w, 855 w, 820 w, 660 w.

NMR (CDCl₃) 1,0 - 2,4 (breites Signal, 25 H), überlagert mit
100 MHz einem Signal bei
δ [ppm] 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 3 H);
2,86 (breites Signal, 1 H);
4,24 (breites Signal, 1 H), verschwindet bei der
Zugabe von D₂O;
4,4 - 4,84 (m, 2 H).

MS (75°) 333 (M⁺+1, 5); 332 (M⁺, 30); 220 (8); 219 (45);
m/e (%) 218 (65); 136 (20); 135 (100); 107 (8); 105 (4);
93 (20); 91 (8); 83 (8); 81 (8); 79 (23);
77 (8); 72 (5); 67 (10); 57 (6); 55 (30);
43 (6); 41 (23); 39 (5); 29 (8).

DC Alox/Chloroform/UV und J₂ R_f ~ 0,75

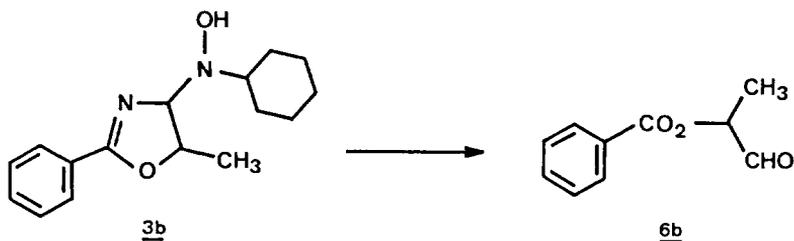
Führte man diese Reaktion von 1-Adamantylcarbonsäureamid mit Chlor-nitron in SO₂ als Lösungsmittel unter den sonst gleichen Reaktionsbedingungen durch, so erhielt man das erwartete Oxazolin 3c in einer Ausbeute von 68% (NMR-einheitlich, nicht umkristallisiert).

In einem weiteren Versuch wurden 234 mg 1-Adamantylcarbonsäureamid unter den üblichen Alkylierungsbedingungen mit 3 Moläquivalenten Chlor-nitron und Silbertetrafluoroborat in SO₂ zur Reaktion gebracht und dann nicht mit einer Natriumbicarbonatlösung,

sondern unter sauren Bedingungen wie folgt aufgearbeitet: man gab 20 ml einer 2N Salzsäure unter intensivem Rühren bei -10°C zur Reaktionslösung. Nach ca. 3 Stunden wurde das Reaktionsgemisch durch eine Celite - Schicht filtriert, die Phasen getrennt und die wässrige Lösung mit zwei weiteren Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit einer gesättigten Kochsalzlösung neutral gewaschen, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer vollständig eingengt. Eine Chromatographie an 100 g neutralem Alox V mit Benzol:Chloroform (1:1) als Laufmittel lieferte 87 mg DC - einheitlichen α - (1 - Adamantylcarbonyloxy) - propionaldehyd 6c und 158 mg DC - und NMR - einheitliches 2 - (1' Adamantyl - 4 - (N - cyclohexyl) - hydroxylamino - 5 - methyl - Δ^2 - oxazolin 3c (eine Umkristallisation aus Aether:Pentan lieferte 93 mg farblose Kristalle mit Smp. 162°C). Die Gesamtausbeute, bezogen auf eingesetztes Amid, war 66 %.

Hydrolyse der Oxazoline zu den Aldehydestern

α - Benzoyloxy - propionaldehyd 6b aus der Hydrolyse von 2 - Phenyl - 4 - (N - cyclohexyl)hydroxylamino - 5 - methyl - Δ^2 - oxazolin 3b



274 mg 2 - Phenyl - 4 - (N - cyclohexyl)hydroxylamino - 5 - methyl - Δ^2 - oxazolin 3b wurden in 5 ml einer 0,5N HCl - Dioxanlösung (10 ml einer 2N HCl - Säure mit Dioxan auf 40 ml verdünnt) gelöst und fünf Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach verdünnte man die Reaktionslösung mit ca. 20 ml Wasser und extrahierte dreimal mit je 20 ml Aether. Die kombinierte organische Phase wurde anschließend mit einer gesättigten Kochsalzlösung neutral gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde im Kugelrohr bei ca. 100°C und 0,05 Torr destilliert. Die Ausbeute an Aldehyd betrug 128 mg (72 %).

Dieses Material war sowohl in seinem GC - und DC - Verhalten, als auch in seinen NMR-, IR- und massenspektroskopischen Eigenschaften identisch mit dem bereits früher charakterisierten und analysierten α - Benzoyloxy - propionaldehyd.

Hydrolyse von 2 - (1') Adamantyl - 4 - (N - cyclohexyl)hydroxylamin
5 - methyl - Δ^2 - oxazolin 3c

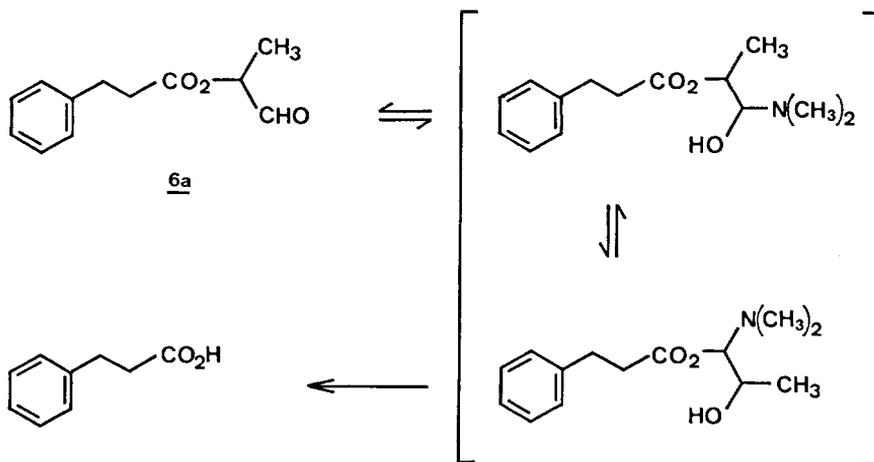
Unter den gleichen Bedingungen wie im vorausgegangenen Hydrolyse-Experiment wurden 200 mg 2 - (1') Adamantyl - 4 - (N - cyclohexyl)hydroxylamino - 5 - methyl - Δ^2 - oxazolin 3c mit einer 0,5N HCl - Lösung behandelt. Der durch Destillation gereinigte α - (1 - Adamantylcarbonyloxy) - propionaldehyd 6c wurde in einer Ausbeute von 77 % (108 mg) isoliert.

Dieses Material war in seinem DC - Verhalten identisch mit dem bereits früher charakterisierten und analysierten α - (1 - Adamantylcarbonyloxy) - propionaldehyd.

Bei der Hydrolyse der Oxazoline zu den entsprechenden Aldehydestern bildet sich gleichzeitig das ursprünglich eingesetzte primäre Amid in 5 - 10 % iger Ausbeute (nach DC) wieder zurück. Der Aldehydester lässt sich bei der Destillation von dem Amid abtrennen.

Spaltung der Aldehydester

Aminolyse von α - (3 - Phenyl - propionyloxy) - propionaldehyd 6a mit Dimethylamin



93 mg α - (3 - Phenyl - propionyloxy) - propionaldehyd 6a wurden in 15 ml einer Lösung von Dimethylamin¹⁰ in Isopropanol (1:2)¹¹ gelöst und während einer Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach entfernte man das Lösungsmittel sowie den Ueberschuss an Dimethylamin am Rotationsverdampfer, nahm den Rückstand in ca. 20 ml Methylenchlorid auf und extrahierte dann dreimal mit je 15 ml einer gesättigten Natriumbikarbonatlösung. Die zusammengefasste wässrige Natriumbikarbonatlösung wurde mit etwas Methylenchlorid gewaschen, anschliessend mit 3N Schwefelsäure angesäuert und dann mit drei

¹⁰ wasserfrei, Siegfried

¹¹ 20 g Dimethylamin in 40 ml Isopropanol

15 ml-Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchlorid-Phasen wurden kombiniert, mit einer kleinen Menge Wasser gewaschen, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und dann vollständig eingeengt. Die letzten Spuren von Lösungsmittel entfernte man am HV. Die Ausbeute der so kristallin anfallenden DC- und NMR-einheitlichen 3-Phenylpropionsäure betrug 64 mg (94 %).

Der Säuregehalt wurde zusätzlich zur Kontrolle gegen Natriummethoxyd titriert [17]. Man nahm die Probe in ca. 10 ml eines aus Benzol:Methanol bestehenden Gemisches¹² auf und titrierte mit Thymolblau¹³ als Indikator gegen eine 0,028N Natriummethoxydlösung¹⁴. Das Grammäquivalent an Säure betrug $15,2 \times 0,028 \times 10^{-3}$ (64 mg 3-Phenylpropionsäure).

In einem Blindversuch wurden 50 mg α -(3-Phenylpropionyloxy)-propionaldehyd 6a in ca. 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und intensiv mit ca. 40 ml einer gesättigten Natriumbikarbonatlösung geschüttelt. Nach der Phasentrennung extrahierte man die wässrige Phase mit einer weiteren Portion Methylenchlorid. Die zusammengefasste organische Phase wurde mit einer Portion Wasser neutral gewaschen, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer eingeengt. Die letzten Spuren von Lösungsmittel entfernte man am HV. Der so erhaltene quantitativ zurückgewonnene Aldehyd war DC-einheitlich und hatte das gleiche IR-Spektrum wie authentischer α -(3-Phenylpropionyloxy)-propionaldehyd.

¹² 30 ml Benzol zu 10 ml Methanol

¹³ 300 mg Thymolblau in 100 ml Methanol

¹⁴ Die Darstellung der Natriummethoxydlösung erfolgte durch Zugabe von 2,7 g Natriummethoxyd zu einem Lösungsmittelgemisch von 100 ml Methanol und 400 ml Benzol. Diese Lösung wurde drei Stunden lang intensiv bei RT gerührt und anschließend filtriert. Die Standardisierung der klaren Natriummethoxydlösung erfolgte durch Titrieren gegen 0,1N Benzoesäure (610 mg Benzoesäure in 50 ml Benzol:Methanol 3:1) mit Thymolblau als Indikator.

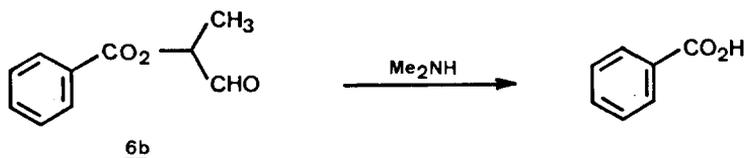
Der unter diesen Bedingungen stabile α - (3 - Phenylpropionyloxy) - propionaldehyd schliesst eine alkalische Hydrolyse während der Aufarbeitung aus.

Ferner wurde gezeigt, dass der Aldehydester nur durch ein sekundäres Amin einheitlich zur Säure gespalten wird:

Bei der Behandlung des α - (3 - Phenyl - propionyloxy) - propionaldehyds 6a mit Trimethylamin in Isopropanol unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen fand keine Reaktion statt. Der Aldehyd wurde nahezu quantitativ zurückisoliert.

Behandelte man andererseits den α - (3 - Phenyl - propionyloxy) - propionaldehyd 6a mit einer Lösung von Ammoniak in Isopropanol ebenfalls unter den gleichen Bedingungen, so entstanden in lediglich 50 % iger Ausbeute die 3 - Phenylpropionsäure, 5 % des 3 - Phenylpropionamids und weitere, nicht näher untersuchte Nebenprodukte.

Aminolyse von α - Benzoyloxy - propionaldehyd 6b mit Dimethylamin



307 mg α - Benzoyloxy - propionaldehyd 6b wurden in 15 ml einer Lösung von Dimethylamin¹⁰ in Isopropanol (1:2)¹¹ gelöst und während zwei Stunden bei 50°C gerührt. Danach entfernte man das Lösungsmittel sowie den Ueberschuss an Dimethylamin am Rotationsverdampfer und isolierte die gebildete Benzoesäure unter den gleichen Bedingungen wie in den vorausgegangenen Aminolyse - Experimenten. Die weitere Reinigung des Produktes erfolgte durch eine Sublimation bei 80°C und 0,05 Torr. Die Ausbeute an IR - einheitlicher Benzoesäure betrug 158 mg (75 %), Smp. 124°C. (Lit. Smp. 122°C) [18]

Der α - (1-Adamantylcarbonyloxy) - propionaldehyd **6c** liess sich selbst unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht mit Dimethylamin spalten.

Herstellung von sehr reaktivem Zink nach Rieke [11]

Zinkchlorid-Stangen¹⁵ wurden in einem Mörser pulverisiert und anschliessend in einem Rundkolben bei 150°C (Ölbad) am HV (0,1 Torr) 3 Tage lang getrocknet.

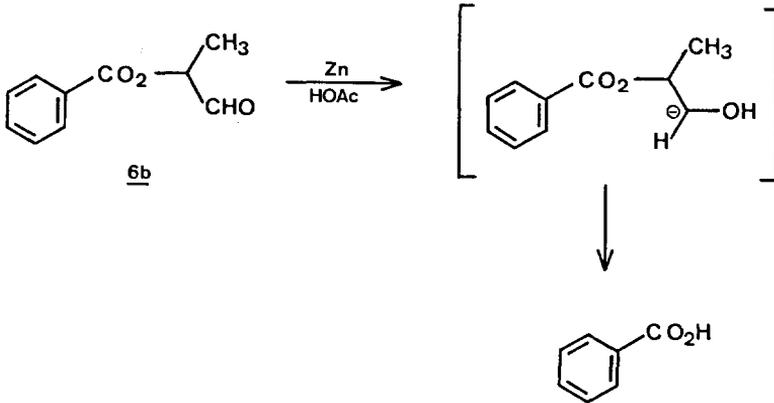
3,95 g (29 mmol) getrocknetes Zinkchlorid wurden in 40 ml Tetrahydrofuran (frisch destilliert von LAH) aufgenommen, danach gab man 2 g (51 mmol) blankes Kalium in kleinen Stücken vorsichtig dazu.¹⁶ Das Gemisch wurde 4 Stunden lang refluxiert, wobei das Kalium nach kurzer Zeit verschwand und sich ein dunkelgrauer Niederschlag bildete. Anschliessend entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer¹⁷ und trocknete den dunkelgrauen Rückstand am HV (0,1 Torr) 3 Stunden lang bei Raumtemperatur. Dieses so hergestellte sehr reaktive Zink wurde gut verschlossen unter Argon aufbewahrt.

¹⁵ Riedel - De Haen AG. Seelze - Hannover.

¹⁶ Das Kalium wurde unter Paraffinöl geschnitten und unmittelbar vor dem Gebrauch mit etwas THF vom Paraffinöl befreit.

¹⁷ Der Rotationsverdampfer wurde vor der Wasserstrahlpumpe mit einem Trockenturm (KOH) versehen und jeweils mit Argon belüftet.

Reduktive Spaltung von α - (Benzoyloxy) - propionaldehyd **6b** mit Zink / Eisessig



Zu einer Lösung von 205 mg α - (Benzoyloxy) - propionaldehyd **6b** in 2,5 ml Eisessig gab man unter intensivem Rühren und Kühlung (Raumtemperatur) während einer halben Stunde 1,5 g Zink (hergestellt nach Riecke, siehe Vorschrift) in kleinen Portionen hinzu (Vorsicht). Anschliessend wurde noch eine weitere halbe Stunde lang gerührt.

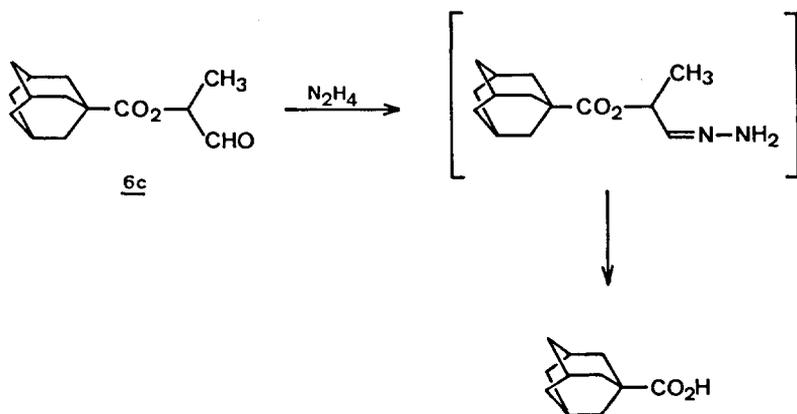
Zur Aufarbeitung verdünnte man das dickflüssige Reaktionsgemisch mit ca. 15 ml Wasser (Vorsicht), brachte dann mit einer 3N Schwefelsäure den pH auf ca. 3 und extrahierte schliesslich dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid. Die zusammengefasste organische Phase wurde zweimal mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und dann vollständig eingengt. Die letzten Spuren von Lösungsmittel entfernte man am HV. (Rohausbeute 140 mg; 100 %). Zur weiteren Reinigung sublimierte man das Produkt bei 80°C und 0,05 Torr und erhielt so 130 mg (93 %) reine Benzoesäure. Smp. $120 - 122^\circ\text{C}$ (Lit. Smp. 122°C) [18]

Das DC-Verhalten ($\text{SiO}_2/\text{EtOAc}$ $R_f = 0,5$) sowohl auch die IR- und NMR-spektroskopischen Eigenschaften dieser Probe sind identisch mit denjenigen der authentischen Benzoesäure.

Reduktive Spaltung von α - (1-Adamantylcarbonyloxy) - propionaldehyd 6c

Unter den gleichen Bedingungen wie im vorausgegangenen Experiment wurden 222 mg α - (1-Adamantylcarbonyloxy) - propionaldehyd 6c mit Zink in Eisessig behandelt und die durch Sublimation gereinigte, NMR- und IR-einheitliche 1-Adamantansäure in einer Ausbeute von 70 % (117 mg) isoliert.

Hydrazinolyse von α - (1-Adamantylcarbonyloxy) - propionaldehyd 6c

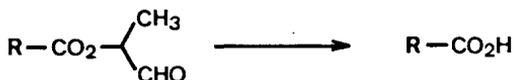


202 mg α - (1-Adamantylcarbonyloxy) - propionaldehyd 6c wurden in 10 ml Isopropanol gelöst und nach der Zugabe von 83 mg (3 Moläquivalent) Hydrazin¹⁸ während drei Stunden bei 80°C gerührt. Danach entfernte man das Lösungsmittel sowie den Ueberschuss an Hydrazin

¹⁸ Eastman Organic Chemicals, 95+ %

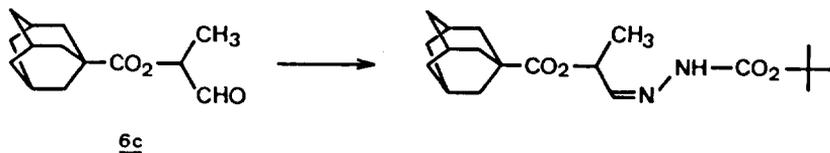
am Rotationsverdampfer. Der kristalline Rückstand wurde in ca. 20 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit 15 ml einer 1N Salzsäure geschüttelt und anschliessend mit zwei kleinen Portionen einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und dann vollständig eingeeengt. Die letzten Spuren von Lösungsmittel entfernte man am HV. Die weitere Reinigung des Produktes erfolgte durch Sublimation bei 100°C und 0,05 Torr. Die Ausbeute an NMR-, IR- und DC-einheitlicher 1-Adamantansäure betrug 134 mg (87%), Smp. 175°C (Smp. von authentischer 1-Adamantansäure 172 - 174°C).

Zusammenfassung der Spaltmethoden und der damit erhaltenen Ausbeuten



	S p a l t m e t h o d e			
	Me ₂ NH RT 1 Std.	Me ₂ NH 50° 2 Stdn.	Zink RT 1 Std.	H ₂ N-NH ₂ 80° 3 Stdn.
R: φCH ₂ CH ₂ -	94 %	-	-	-
R: φ-	0 %	75 %	93 %	-
R: Adamantyl	0 %	0 %	72 %	87 %

α - (1'-Adamantylcarbonyloxy)propionaldehyd - t - butylcarbazon



2,36 g (10 mmol) α - (1'-Adamantylcarbonyloxy) - propionaldehyd 6c wurden zusammen mit 1,32 g (10 mmol) t-Butylcarbazat in ca. 50 ml Benzol während zwei Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Danach entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der kristalline Rückstand wurde aus Aether:Pentan umkristallisiert und lieferte 2,33 g (66 %) farblose Kristalle des gewünschten Carbazons.

Zur Analyse gelangte eine nochmals aus Aether:Pentan umkristallisierte und 4 Tage am HV (0,05 Torr) bei RT getrocknete Probe.

$C_{19}H_{30}N_2O_4$	ber.	C 65,11	H 8,63	N 7,99	%
	gef.	C 65,24	H 8,54	N 8,04	%

Smp. 127°C (Zersetzung)

IR ($CHCl_3$)
 ν cm^{-1} 3450 w, 3370 m, 3030 m, 3010 m, 2980 m, 2935 s,
 2910 s, 2860 m, 1735 s, 1720 s, 1505 s, 1480 m,
 1453 m, 1395 m, 1370 s, 1345 m, 1330 m, 1290 w,
 1270 m, 1180 m, 1150 s, 1103 m, 1075 s, 1050 m,
 1040 m, 1020 m, 980 w, 940 w, 900 w, 860 m.

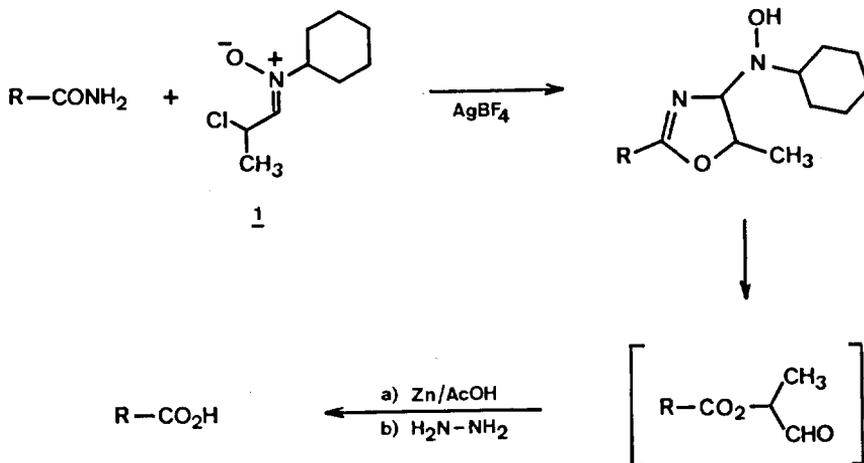
NMR (CDCl₃) 1,43 (d, J₁ = 6 Hz, 3 H);
100 MHz 1,52 (s, 9 H);
δ [ppm] 1,6 - 2,16 (m, 15 H);
5,43 (dublettiertes Quartett mit J₁ = 6 Hz und
J₂ = 4 Hz, 1 H);
7,22 (d, J₂ = 4 Hz, 1 H);
7,87 (breites Signal, 0,8 H).

MS (80°) 350 (M⁺, nicht sichtbar); 295 (3); 294 (15);
m/e (%) 182 (3); 181 (22); 180 (6); 163 (7); 136 (12);
135 (100); 93 (14); 91 (5); 81 (4); 79 (16);
77 (6); 57 (95); 41 (30); 39 (10); 29 (10).

Die Versuche, das Carbazon unter der Einwirkung von Trifluoressigsäure zur Säure zu spalten, schlugen leider fehl. Nach einer heftigen Gasentwicklung bildete sich hauptsächlich das Azin (NMR, IR).

Präparative Vorschrift für die Umwandlung der Amide zu den entsprechenden Carbonsäuren

Methode I



a) Umwandlung des Benzamids zur Benzoesäure (R = ϕ -)

Alkylierung und anschliessende Hydrolyse: zu einer Lösung von 170 mg (1,4 mMol) Benzamid in 5 ml 1,2-Dichloräthan wurde bei $-20^\circ C$ unter Argon, Lichtausschluss und intensivem Rühren gleichzeitig eine Lösung von 530 mg (2,8 mMol) α -Chlor-N-cyclohexylpropionaldehydnitron 1 in 10 ml 1,2-Dichloräthan und eine Lösung von 545 mg (2,8 mMol) Silbertetrafluoroborat in 3 ml 1,2-Dichloräthan langsam innerhalb einer halben Stunde hinzugegeben. Man liess diese Reaktionslösung weitere drei Stunden bei $-20^\circ C$ rühren. Danach goss man das Reaktionsgemisch auf ca. 100 ml einer bei $0^\circ C$ intensiv gerührten gesättigten Natriumbicarbonatlösung und spülte den Reaktionskolben mit insgesamt 100 ml Methylenchlorid nach. Nach der Phasentrennung extrahierte man die wässrige Lösung

mit drei weiteren Portionen Methylenchlorid⁹. Die vereinigte organische Phase wurde mit einer gesättigten Kochsalzlösung neutral gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und schliesslich am Rotationsverdampfer vollständig eingeeengt. Der schwach gelbe Rückstand wurde an 60 g neutralem Alox IV mit Benzol: Chloroform (2:1) als Laufmittel chromatographiert. Die Fraktionen 10 - 30 zu ca. 7 ml, die nach Angaben ihrer DC's (Alox/Benzol: Chloroform 1:1/ $R_f = 0,34$) das gewünschte Produkt enthielten, wurden zusammengenommen und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand erstarrte bei der Zugabe einer kleinen Menge Aether, welche anschliessend am Rotationsverdampfer wieder entfernt wurde. Nach dem Trocknen am HV (0,05 Torr) betrug die Rohausbeute an DC- und NMR- einheitlichem 2-Phenyl-4-(N-cyclohexyl)hydroxylamino-5-methyl- Δ^2 -oxazolin 348 mg (91% bezogen auf eingesetztes Amid).

Das erhaltene Oxazolin wurde in 5 ml einer 0,5N HCl-Dioxanlösung (10 ml einer 2N HCl-Säure mit Dioxan auf 40 ml verdünnt) gelöst und 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach verdünnte man die Reaktionslösung mit ca. 20 ml Wasser und extrahierte dreimal mit je 20 ml Aether. Die kombinierte organische Phase wurde anschliessend mit einer gesättigten Kochsalzlösung neutral gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der so erhaltene α -(Benzoyloxy)-proionaldehyd wurde ohne weitere Reinigung reduktiv zur Säure gespalten.

Reduktive Spaltung zur Säure: zu einer Lösung des oben erhaltenen Aldehyds in 2,5 ml Eisessig gab man unter intensivem Rühren und Kühlung (Raumtemperatur) während einer halben Stunde 1,5 g Zink (hergestellt nach Rieke [11], siehe Vorschrift Seite 88) in kleinen Portionen hinzu (Vorsicht: Entzündungsgefahr). Anschliessend wurde noch eine weitere halbe Stunde lang gerührt.

Zur Aufarbeitung verdünnte man das dickflüssige Reaktionsgemisch mit ca. 15 ml Wasser (Vorsicht), brachte dann mit einer 3N Schwefelsäure den pH auf ca. 3 und extrahierte schliesslich dreimal mit

je 20 ml Methylenchlorid. Die zusammengefasste organische Phase wurde zweimal mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und dann vollständig eingengt. Die letzten Spuren von Lösungsmittel entfernte man am HV (Rohausbeute 140 mg).

Der farblose kristalline Rückstand wies im DC (Alox/Chloroform/J₂) neben der Benzoesäure noch eine geringe Menge Benzamid auf. Das Amid entstand neben dem Aldehydester bei der Hydrolyse des Oxazolins (vgl. Seiten 14 und 84). Da man in dieser Reaktionsfolge auf eine Reinigung des Aldehydesters verzichtete, muss die Entfernung des Amids an dieser Stelle erfolgen. Eine Sublimation des Rohproduktes bei 80°C und 0,05 Torr lieferte 114 mg (68%) NMR-einheitliche Benzoesäure. Smp. 117-119°C (Lit. 122°C [18]).

Nimmt man die Ausbeuten der einzelnen optimierten Teilschritte (siehe Seiten 74, 83 und 89) und berechnet daraus eine Ausbeute für die ganze Reaktionsfolge, dann erhält man $96 \times 72 \times 93 = 64\%$.

b) Umwandlung des 1-Adamantylcarbonsäureamids zur 1-Adamantansäure (R = Adamantyl -)

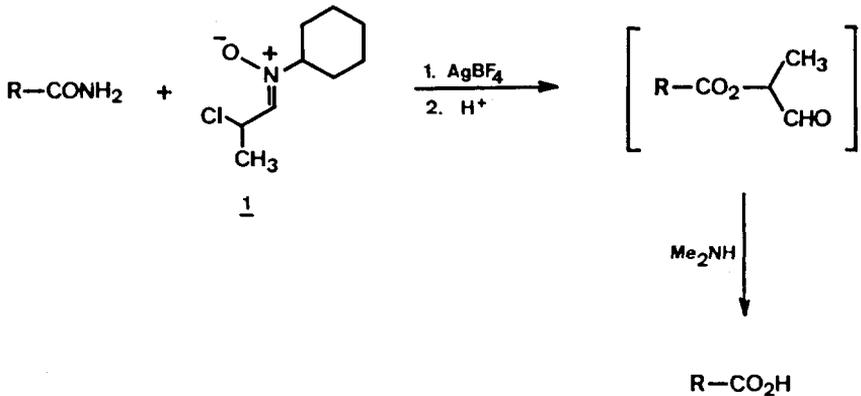
Alkylierung und anschließende Hydrolyse: zu einer Lösung von 320 mg (1,8 mMol) 1-Adamantylcarbonsäureamid in 5 ml 1,2-Dichloräthan wurde bei -20°C unter Argon, Lichtausschluss und intensivem Rühren gleichzeitig eine Lösung von 675 mg (3,6 mMol) α -Chlor-nitron in 10 ml 1,2-Dichloräthan und eine Lösung von 695 mg (3,6 mMol) Silbertetrafluoroborat in 3 ml 1,2-Dichloräthan langsam innerhalb einer halben Stunde hinzuge tropft. Man liess diese Reaktionslösung weitere drei Stunden bei -20°C rühren. Danach goss man das Reaktionsgemisch auf ca. 100 ml einer bei 0°C intensiv gerührten gesättigten Natriumbikarbonatlösung und spülte den Reaktionskolben mit insgesamt 100 ml Methylenchlorid nach.

Nach der Phasentrennung extrahierte man die wässrige Lösung mit drei weiteren Portionen Methylenchlorid⁹. Die vereinigte organische Phase wurde mit einer gesättigten Kochsalzlösung neutral gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und anschliessend am RV vollständig eingeengt. Durch eine Chromatographie an 60 g neutralem Alox IV mit Benzol:Chloroform (2:1) als Laufmittel wurde das gewünschte Oxazolin DC- und NMR-einheitlich isoliert. Das Produkt erstarrte beim Trocknen am HV (445 mg, 75 %).

Das erhaltene Oxazolin wurde in 5 ml einer 0,5N HCl-Dioxanlösung (10 ml einer 2N HCl-Säure mit Dioxan auf 40 ml verdünnt) gelöst und 5 Stunden lang bei RT gerührt. Danach verdünnte man die Reaktionslösung mit ca. 20 ml Wasser und extrahierte dreimal mit je 20 ml Aether. Die kombinierte organische Phase wurde anschliessend mit einer gesättigten Kochsalzlösung neutral gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und am RV eingeengt. Der so erhaltene α - (1-Adamantylcarbonyloxy) - propionaldehyd wurde ohne weitere Reinigung mit Hydrazin zur Säure gespalten.

Hydrazinolyse mit Hydrazin: der oben erhaltene Aldehyd wurde in 10 ml Isopropanol gelöst und nach der Zugabe von 140 mg Hydrazin¹⁸ während drei Stunden bei 80°C gerührt. Danach entfernte man das Lösungsmittel sowie den Ueberschuss an Hydrazin am Rotationsverdampfer. Den kristallinen Rückstand nahm man in ca. 20 ml Methylenchlorid auf und extrahierte dreimal mit je 20 ml einer 2N NaOH-Lösung. Die zusammengefasste wässrige Lösung wurde mit etwas Methylenchlorid gewaschen, anschliessend mit einer 4N Salzsäure angesäuert und dann mit vier 15 ml-Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchlorid-Phasen wurden kombiniert, mit zwei kleinen Portionen einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und dann vollständig eingeengt. Die letzten Spuren von Lösungsmittel entfernte man am HV. Die weitere Reinigung des Produktes erfolgte durch Sublimation bei 100°C und 0,05 Torr. Die Ausbeute an NMR- und DC-einheitlicher 1-Adamantansäure betrug 133 mg (41 %), Smp. 172 - 175°C (Smp. von authentischer 1-Adamantansäure 172 - 174°C).

Methode II



a) Umwandlung des 3-Phenyl-propionamids zur 3-Phenyl-propionsäure (R = $\phi\text{CH}_2\text{CH}_2-$)

Alle Glasgeräte wurden vor Gebrauch im Ofen bei 120°C ca. zwei Stunden lang getrocknet.

Zu einer Lösung von 882,5 mg (4,5 mMol) Silbertetrafluoroborat und 225 mg (1,5 mMol) 3-Phenyl-propionsäureamid in ca. 30 ml SO_2^4 wurde bei -10°C unter Argon, Lichtausschluss und intensivem Rühren eine Lösung von 858 mg (4,5 mMol) α -Chlor-N-cyclohexyl-propionaldehydnitron 1 in 5 ml 1,2-Dichloräthan mit einer Spritze langsam innerhalb von 10 Minuten hinzugegossen. Das Reaktionsgemisch wurde darauf weitere 3 Stunden bei -10°C gerührt. Anschließend entfernte man innerhalb ca. einer halben Stunde das SO_2 im Wasserstrahlvakuum, wobei zwei 20 ml-Portionen Methylchlorid hinzugefügt wurden. Zu der SO_2 -freien⁵ Lösung gab man jetzt 20 ml einer 0,2N HCl-Dioxanlösung (10 ml einer 2N HCl-Säure mit Dioxan auf 100 ml verdünnt) hinzu und rührte 5 Stunden lang intensiv. Dieses Reaktionsgemisch wurde nun unter Saugen durch eine ca. 1 cm dicke Kieselgur-Schicht (Celite) filtriert (zur Entfernung des

ausgefallenen Silberchlorids), mit Methylenchlorid und Wasser nachgewaschen und die vorliegenden zwei Phasen getrennt. Man extrahierte die wässrige Phase mit zwei weiteren Portionen Methylenchlorid. Die vereinigte organische Phase wurde mit einer gesättigten Kochsalzlösung neutral gewaschen, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und schliesslich am Rotationsverdampfer eingeengt.

Der Rückstand wurde in 15 ml einer Lösung von Dimethylamin¹⁰ in Isopropanol¹¹ (1:2) aufgenommen und während einer Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach entfernte man das Lösungsmittel sowie den Ueberschuss an Dimethylamin am Rotationsverdampfer, nahm den Rückstand in ca. 20 ml Methylenchlorid auf und extrahierte dann dreimal mit je 15 ml einer gesättigten Natriumbikarbonatlösung. Die zusammengefasste wässrige Natriumbikarbonatlösung wurde mit etwas Methylenchlorid gewaschen, anschliessend mit einer 3N Schwefelsäure angesäuert und dann mit drei 15 ml-Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchlorid-Phasen wurden kombiniert, mit einer kleinen Menge Wasser gewaschen, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und dann vollständig eingeengt. Die letzten Spuren von Lösungsmittel entfernte man am HV. Die Ausbeute der so kristallin anfallenden DC- und NMR-einheitlichen 3-Phenyl-propionsäure betrug 148 mg (66%). Smp. ca. 45°C. Die 3-Phenyl-propionsäure wurde nicht umkristallisiert.

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde das sekundäre N-Methyl-3-phenyl-propionamid in ca. 43% iger Ausbeute zur 3-Phenyl-propionsäure gespalten.

b) Umwandlung des Benzamids zur Benzoessäure (R = ϕ -)

Zu einer Lösung von 584 mg (3 mMol) Silbertetrafluoroborat und 121 mg (1 mMol) Benzamid in ca. 20 ml SO₂ wurde bei -10°C unter Argon, Lichtausschluss und intensivem Rühren eine Lösung von

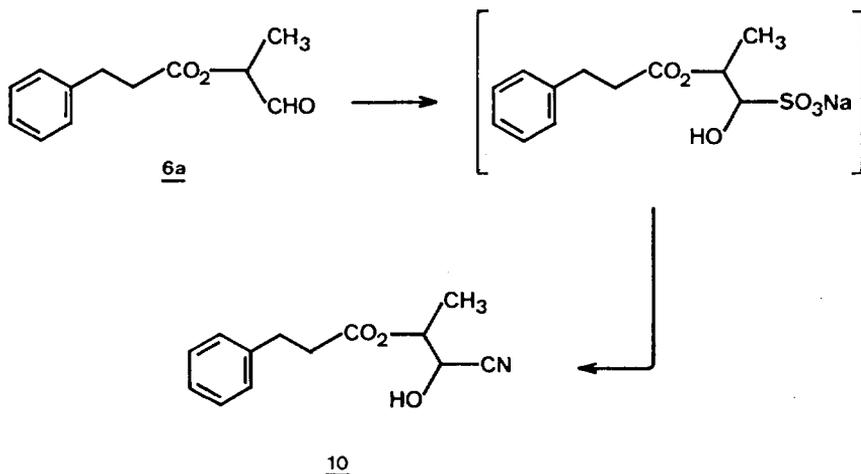
567 mg (3 mMol) α -Chlor-nitron in 5 ml Methylenchlorid mit einer Spritze langsam innerhalb von 10 Minuten hinzugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde darauf weitere 3 Stunden bei -10°C gerührt. Anschliessend entfernte man innerhalb von ca. 2 Stunden das SO_2 mit einem Argonstrom, während verschiedene 20 ml-Portionen Methylenchlorid hinzugefügt wurden. Zu der SO_2 -freien⁵ Lösung gab man jetzt 20 ml einer 0,2N HCl-Dioxanlösung (10 ml einer 1N HCl-Säure mit Dioxan auf 50 ml verdünnt) hinzu und rührte 5 Stunden lang intensiv. Dieses Reaktionsgemisch wurde nun unter Saugen durch eine ca. 1 cm dicke Kieselgur-Schicht (Celite) filtriert, mit Methylenchlorid und Wasser nachgewaschen und die vorliegenden zwei Phasen getrennt. Man extrahierte die wässrige Lösung mit zwei weiteren Portionen Methylenchlorid. Die vereinigte organische Phase wurde mit einer gesättigten Kochsalzlösung neutral gewaschen, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und dann am RV eingengt.

Der erhaltene Rückstand wurde in ca. 15 ml einer Lösung von Dimethylamin¹⁰ in Isopropanol¹¹ (1:2) aufgenommen und während zwei Stunden bei 50°C gerührt. Danach entfernte man das Lösungsmittel sowie den Ueberschuss an Dimethylamin am RV, nahm den Rückstand in ca. 20 ml Methylenchlorid auf und extrahierte dann dreimal mit je 15 ml einer gesättigten Natriumbikarbonatlösung. Die zusammengefasste wässrige Lösung wurde mit etwas Methylenchlorid gewaschen, anschliessend mit einer 3N Salzsäure angesäuert und dann mit drei 15 ml-Portionen Aether extrahiert. Die Aether-Phasen wurden kombiniert, mit einer kleinen Menge Wasser gewaschen, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und dann vollständig eingengt. Die letzten Spuren von Lösungsmittel entfernte man am HV, wobei der Rückstand erstarrte (Rohausbeute 81 mg).

Eine Sublimation des Rohproduktes bei 80°C und 0,05 Torr lieferte 74 mg (60 %) DC- und NMR-einheitliche Benzoesäure.

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde das sekundäre N-Methyl-benzamid in ca. 40 % iger Ausbeute zur Säure gespalten.

Darstellung von α - (3 - Phenylpropionyloxy) - propionaldehydcyanhydrin 10



92 mg α - (3 - Phenyl - propionyloxy) - propionaldehyd 6a wurden in einem Zweiphasensystem von 5 ml Methylenchlorid und 5 ml einer gesättigten Natriumhydrogensulfidlösung während 3 Stunden bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Nach Ablauf dieser Zeit gab man 15 ml destilliertes Wasser dazu und trennte darauf die Phasen. Die organische Phase wurde noch einmal mit ca. 20 ml Wasser extrahiert. Die zusammengefasste wässrige Phase wurde jetzt durch Zugabe von Eis auf 0 - 5°C abgekühlt, und dann fügte man ca. 8 g Kaliumcyanid unter starkem Rühren hinzu, bis die Lösung einen pH \sim 9 hatte. Sofort danach extrahierte man dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid. Die zusammengefasste organische Phase wurde mit einer Portion Wasser gewaschen, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vollständig eingengt. Eine Destillation des Rückstandes im Kugelrohr bei ca. 140°C und 0,05 Torr ergab 70 mg (67%) des gewünschten Cyanhydrins als 1:1 Gemisch (nach NMR) der beiden möglichen Diastereomeren.

Zur Analyse gelangte eine nochmals im Kugelrohr am HV (140°C/0,05 Torr) destillierte Probe.

$C_{13}H_{15}NO_3$	ber.	C 66,93	H 6,48	N 6,01	%
	gef.	C 66,97	H 6,49	N 5,92	%

Sdp. ca. 140°C bei 0,05 Torr

IR ($CHCl_3$)
 cm^{-1} u.a. 3620 - 3300 m (breit), 2980 m, 2935 m,
2860 w, 1740 s, 1602 m, 1495 m, 1452 m,
1445 m (Sch), 1413 w, 1380 m, 1290 w, 1158 m,
1135 m, 1078 m, 1065 m, 1000 w.
Es ist keine Nitril - Absorption sichtbar.

NMR ($CDCl_3$) 1,32 (d, J = 7 Hz, 3 H) und
100 MHz 1,36 (d, J = 7 Hz, 3 H);
 δ [ppm] 2,85 (m zweier AA'BB' Systeme, 8 H);
3,60 (breites Signal, 2 H), verschwindet bei der
Abb. 7 Zugabe von D_2O ;
4,40 (d, J = 4 Hz, 2 H) und
4,43 (d, J = 6 Hz, 2 H), werden schärfer bei
 D_2O -Austausch;
5,05 (m, 2 H);
7,22 und
7,24 (Aromat, 10 H).

MS 233 (M^+ nicht sichtbar); 206 (18); 178 (1);
m/e (%) 177 (1); 160 (1); 150 (3); 149 (3); 134 (6);
133 (45); 107 (19); 106 (10); 105 (100); 104 (66);
103 (14); 92 (15); 91 (99); 79 (17); 78 (14);
77 (28); 65 (15); 63 (6); 58 (8); 56 (4); 55 (3);
51 (20); 45 (5); 43 (9); 39 (14).

DC SiO_2 /Benzol:Dioxan (10:1)/UV $R_f = 0,39$



Abb. 7 NMR - Spektrum von 10 (Isomerengemisch)

Die Trennung der Diastereomeren erfolgte durch wiederholtes Chromatographieren an der 400-fachen Menge SiO_2 (50 - 100 μ) mit Benzol:Dioxan (10:1) als Laufmittel. Die Fraktionen zu ca. 1 - 2 ml, die nach Angaben ihrer DC's (SiO_2 /Benzol:Dioxan 10:1) einheitliches Isomer A ($R_f = 0,4$), weiteres Isomerengemisch und einheitliches Isomer B ($R_f = 0,37$) enthielten, wurden getrennt zusammengenommen und am RV eingeeengt. Die Mischfraktionen hat man dann nach gleichem Vorgehen nochmals chromatographiert. Die einzelnen Isomere wurden im Kugelrohr bei ca. 140°C und 0,05 Torr destilliert.

Isomer A zeigte folgende Eigenschaften:

Sdp. ca. 140°C bei 0,05 Torr

IR (CHCl_3) u.a. 3720 - 3200 m (breit), 2980 m, 2935 m,
 cm^{-1} 2860 w, 2820 w, 1735 s, 1602 m, 1495 m, 1452 m,
1448 m, 1412 w, 1370 m, 1290 m, 1156 m, 1140 m,
1075 m, 1060 m, 1030 m, 1000 w, 975 w, 947 w, 905 w.
Es ist keine Nitril - Absorption sichtbar.

NMR (CDCl₃) 1,38 (d, J = 7 Hz, 3 H);
100 MHz 2,85 (m eines AA'BB' Systems, 4 H);
δ [ppm] 4,44 (d, J = 6 Hz, 1 H), wird schärfer bei
D₂O - Austausch;
5,05 (m, 1 H);
7,26 (Aromat, 5 H).

MS 233 (M⁺ <1); 206 (13); 178 (1); 177 (1); 160 (1);
m/e (%) 150 (3); 149 (2); 134 (4); 133 (35); 107 (16);
106 (9); 105 (93); 104 (55); 103 (11); 92 (13);
91 (100); 79 (16); 78 (12); 77 (24); 65 (14);
63 (5); 58 (7); 56 (3); 55 (3); 51 (18); 45 (5);
43 (9); 39 (12).

DC SiO₂/Benzol:Dioxan (10:1)/UV R_f = 0,4

Isomer B zeigte folgende Eigenschaften:

Sdp. ca. 140°C bei 0,05 Torr

IR (CHCl₃) u.a. 3720 - 3200 m (breit), 2980 m, 2935 m,
cm⁻¹ 2860 w, 2820 w, 1735 s, 1602 m, 1495 m, 1452 m,
1448 m (Sch), 1410 w, 1372 m, 1360 w, 1340 w,
1290 w, 1157 m, 1140 m, 1132 m, 1075 m, 1065 m,
1035 w, 1030 w, 1000 w, 980 w, 940 w, 905 w.
Es ist keine Nitril - Absorption sichtbar.

NMR (CDCl₃) 1,35 (d, J = 7 Hz, 3 H);
100 MHz 2,85 (m eines AA'BB' Systems, 4 H);
δ [ppm] 4,41 (d, J = 4 Hz, 1 H);
5,05 (m, 1 H);
7,26 (Aromat, 5 H).

Doppelresonanzexperiment

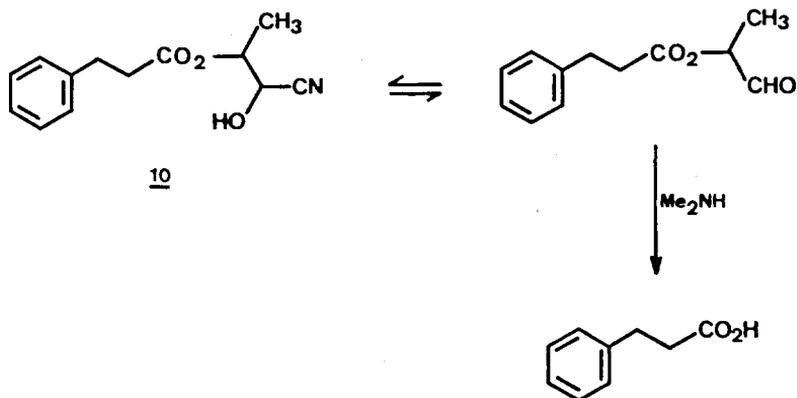
Einstrahlung bei:	Veränderung beobachtet bei:
5,05 ppm	4,41 (d) → 4,41 (s) 1,35 (d) → 1,35 (s)
4,41	5,05 (m) → 5,05 (q, J = 7 Hz) 1,35 (d) → nicht verändert
1,35	4,41 (d) → 4,41 (d, J = 4 Hz) 5,05 (m) → 5,05 (d, J = 4 Hz)

MS	233 (M ⁺ <1); 206 (13); 178 (1); 177 (1); 150 (3);
m/e (%)	149 (2); 134 (4); 133 (35); 107 (17); 106 (8);
	105 (94); 104 (55); 103 (12); 92 (12); 91 (100);
	85 (10); 83 (15); 79 (15); 78 (12); 77 (24);
	73 (6); 65 (14); 63 (6); 58 (8); 51 (17); 45 (11);
	43 (18); 39 (12).

DC SiO₂/Benzol:Dioxan (10:1)/UV R_f = 0,37

Bei der Behandlung des α - (3 - Phenylpropionyloxy) - propionaldehyds 6a mit einer 4 % igen Methanol - HCN - Lösung bei Raumtemperatur entstand nach 5 - stündigem Stehen ebenfalls das α - (3 - Phenylpropionyloxy) - propionaldehydcyanhydrin 10. Dieses war im DC - Verhalten (SiO₂/Benzol:Dioxan 10:1/UV R_f = 0,39), und in den IR - spektroskopischen Eigenschaften identisch mit authentischem α - (3 - Phenylpropionyloxy) - propionaldehydcyanhydrin.

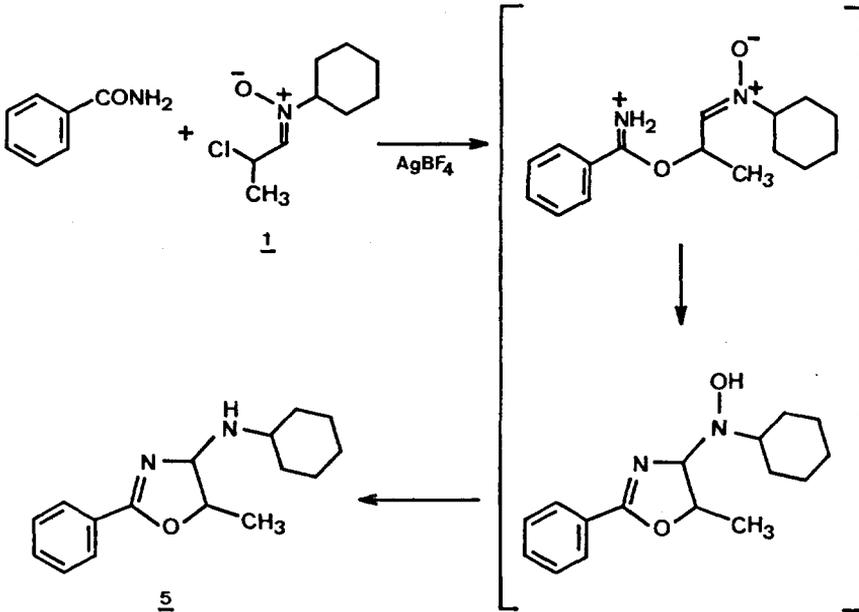
Spaltung von α - (3 - Phenyl - propionyloxy) - propionaldehydcyanhydrin mit Dimethylamin



Unter den gleichen Bedingungen wie in dem auf Seite 85 bereits beschriebenen Aminolyse - Experiment wurden 780 mg α - (3 - Phenyl - propionyloxy) - propionaldehydcyanhydrin (Isomerengemisch) mit 15 ml einer Lösung von Dimethylamin in Isopropanol (1:2) behandelt und anschliessend die gebildete 3 - Phenylpropionsäure ebenfalls unter gleichen Bedingungen isoliert. Die Ausbeute an DC - und NMR - einheitlicher 3 - Phenylpropionsäure betrug 43,5 mg (87 %).

Titrimetrisch betrug die Ausbeute $10,3 \times 0,028 \times 10^{-3}$ grammäquivalent Säure (43,5 mg 3 - Phenylpropionsäure).

Darstellung von 2 - Phenyl - 4 - (N - cyclohexyl) amino - 5 - methyl -
 Δ^2 - oxazolin 5



Zu einer Lösung von 1,180 g (6 mmol) Silbertetrafluoroborat und 2,178 g (18 mmol) Benzamid in ca. 50 ml SO_2^4 wurde bei -10°C unter Argon, Lichtausschluss und intensivem Rühren eine Lösung von 1,134 g (6 mmol) α -Chlor-N-cyclohexyl-propionaldehydnitron 1 in 3 ml 1,2-Dichloräthan mit einer Spritze langsam innerhalb einer halben Stunde hinzugegeben. Man liess diese Reaktionslösung weitere 4 Stunden bei -10°C rühren. Anschliessend entfernte man innerhalb ca. einer halben Stunde das SO_2 im Wasserstrahlvakuum, wobei verschiedene 20 ml-Portionen Methylenchlorid hinzugefügt wurden. Die SO_2 -freie⁵ organische Lösung gab man dann auf ca. 100 ml einer bei 0°C intensiv gerührten gesättigten Natriumbicarbonatlösung und spülte den Reaktionskolben mit ca. 100 ml Methylenchlorid nach. Nach der Phasentrennung extrahierte man die

wässrige Lösung mit drei weiteren Portionen Methylenchlorid. Die vereinigte organische Phase wurde mit einer gesättigten Kochsalzlösung neutral gewaschen, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und schliesslich am Rotationsverdampfer vollständig eingeeengt. Der Rückstand wurde an 100 g neutralem Alox V mit Benzol:Chloroform (1:1) als Laufmittel chromatographiert. Die Fraktionen, die nach Angaben ihrer DC's (Alox/Chloroform/UV $R_f = 0,75$) das gewünschte Produkt enthielten, wurden zusammengegeben und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach dem Trocknen bis zur Gewichtskonstanz am HV (0,05 Torr) betrug die Rohausbeute eines DC- und NMR-einheitlichen Oels 1,027 g (66 %) ¹⁹.

Die weitere Reinigung erfolgte durch eine Destillation bei ca. 140°C und 0,05 Torr und lieferte ein farbloses Oel mit folgenden Eigenschaften:

$C_{16}H_{22}N_2O$	ber.	C 74,38	H 8,58	N 10,84	%
	gef.	C 74,48	H 8,74	N 10,29	%

Sdp. ca. 140°C bei 0,05 Torr

IR ($CHCl_3$)
 cm^{-1} 3090 w, 3060 w, 3000 w (Sch), 2970 m, 2930 s,
2900 m (Sch), 2860 s, 1640 s, 1620 w (Sch),
1602 w, 1580 m, 1495 m, 1464 m, 1450 s, 1375 m,
1368 m, 1355 m, 1340 m, 1315 w, 1298 m, 1258 m,
1238 m, 1145 m, 1135 m, 1120 m, 1105 m, 1090 m,
1067 m, 1054 m, 1025 m, 975 m (Sch), 963 m,
930 w, 920 w, 900 w, 890 m, 870 m, 698 s, 660 m.

¹⁹ Die Ausbeute des Amins kann unter diesen Reaktionsbedingungen aus den auf Seite 77 genannten Gründen sehr extrem schwanken.

NMR (CDCl_3) 0,8 - 2,2 (breites Signal, 11 H), überlagert mit
100 MHz einem Signal bei
 δ [ppm] 1,46 (d, $J_1 = 6$ Hz, 3 H);
2,95 (breites Signal, 1 H);
Abb. 8 4,27 (fünf Linien aus einem dublettierten Quartett
mit $J_1 = J_2 = 6$ Hz, 1 H);
4,69 (d, $J_2 = 6$ Hz, 1 H);
7,3 - 8,06 (Aromaten, 5 H).
Bei der Zugabe von D_2O konnte keine Veränderung
beobachtet werden.

Entkopplungsexperiment:

durch Einstrahlung einer Sekundärfrequenz bei
1,46 ppm verändert sich das dublettierte Quartett
bei 4,27 ppm zu einem Dublett mit $J = 6$ Hz.

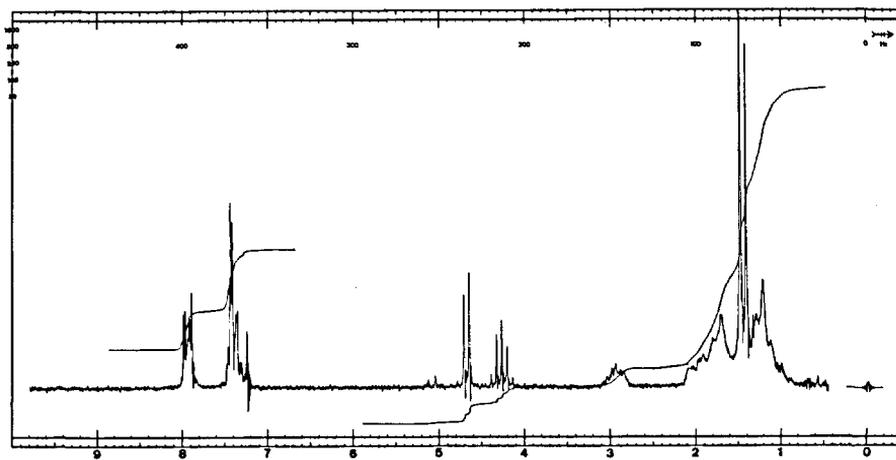


Abb. 8 NMR - Spektrum von 5

^{13}C - NMR (CDCl_3)	19,559	Q	81,960	D
δ [ppm]	24,722	T	85,386	D
	25,065	T	128,125	2D
<u>Abb. 9</u>	26,112	T	128,228	2D + S
	33,360	T	131,191	D
	34,849	T	163,375	S
	53,416	D		

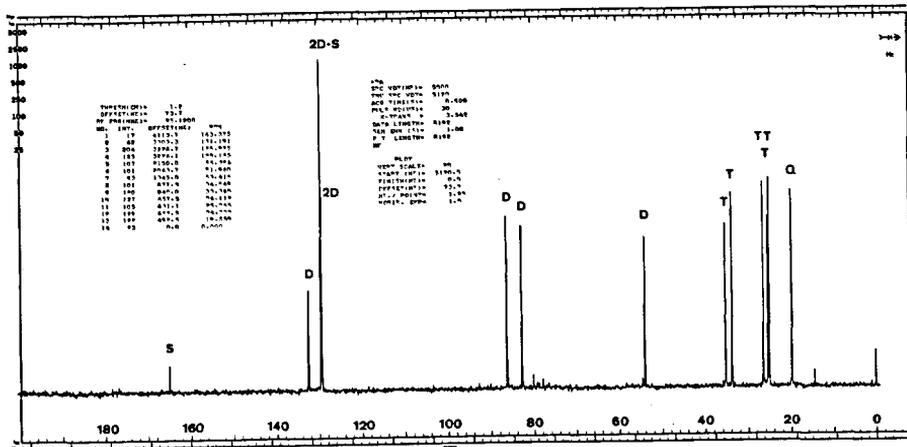


Abb. 9 ^{13}C - Spektrum von 5

MS (200°) 259 ($M^+ + 1$, 3); 258 (M^+ , 13); 257 (16); 242 (2);
 m/e (%) 240 (2); 229 (2); 215 (5); 214 (29); 213 (2);
 175 (4); 171 (3); 161 (10); 160 (71); 159 (22);
 144 (5); 138 (5); 137 (40); 133 (3); 132 (10);
 130 (4); 123 (3); 117 (4); 116 (13); 112 (29);
 111 (18); 104 (45); 103 (42); 99 (8); 98 (21);
 96 (4); 88 (5); 83 (19); 82 (39); 77 (28);
 76 (17); 69 (9); 68 (100); 67 (12); 57 (27);
 56 (28); 55 (31); 54 (12); 51 (9); 50 (7);
 43 (9); 41 (25); 39 (9).

DC Alox/Benzol:Chloroform 2:1/UV und J_2 $R_f = 0,75$

Da das IR-Spektrum keine N-H Absorptionsbanden zwischen 3600 und 3100 cm^{-1} aufweist, und auch im NMR-Spektrum kein austauschbares N-H Signal festzustellen war, wurde das sekundäre Amin durch die Bildung des p-Nitro-benzoyl-Derivates bewiesen.

Spektroskopische Daten des 2-Phenyl-4-(N-cyclohexyl-N-[p-nitro]benzoyl)amino-5-methyl- Δ^2 -oxazolins

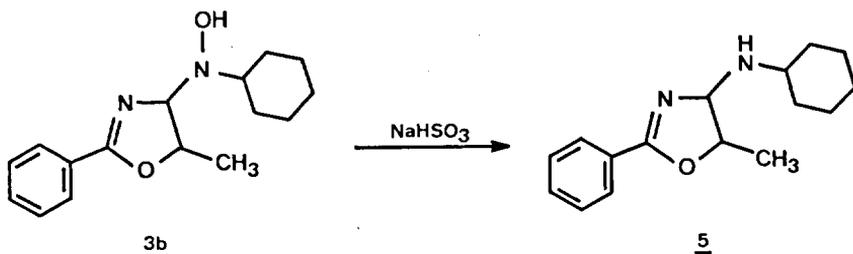
IR (CHCl_3) u.a. 1645 s (Sch), 1635 s, 1602 m, 1580 m, 1525 s,
 cm^{-1} 1495 m, 1467 m, 1450 s, 1445 m, 1435 m, 1347 s.

NMR (CDCl_3) 0,7 - 2,5 (breites Signal, 10 H), überlagert mit
60 MHz einem Signal bei
 δ [ppm] 1,4 (d, $J_1 = 6$ Hz, 3 H);
3,2 (breites Signal, 1 H);
4,8 (fünf Linien aus einem dublettierten Quartett
mit $J_1 = 6$ Hz und $J_2 = 4$ Hz, 1 H);
5,2 (d, $J_2 = 4$ Hz, 1 H);
7,1 - 8,4 (Aromaten, 9 H).

MS (85°) 407 (M^+ , 7); 326 (12); 324 (5); 280 (3); 257 (22);
m/e (%) 222 (15); 221 (25); 167 (10); 161 (10); 160 (55);
159 (9); 151 (15); 150 (100); 149 (11); 120 (10);
105 (45); 104 (45); 86 (37); 84 (60); 83 (21);
77 (15); 76 (20); 73 (12); 61 (15); 57 (12);
55 (17); 50 (10); 49 (12); 47 (16); 45 (30);
43 (33); 41 (15); 29 (25).

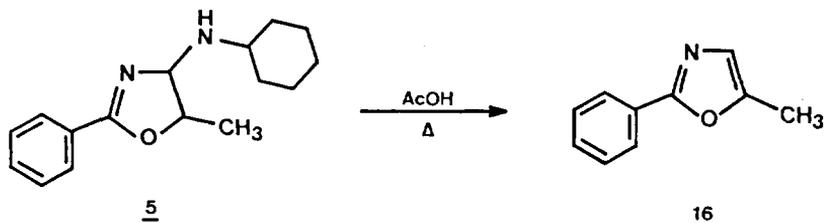
DC SiO_2 /Chloroform:EtOAc 4:1/UV und J_2 $R_f = 0,5$

2 - Phenyl - 4 - (N - cyclohexyl) amino - 5 - methyl - Δ^2 - oxazolin 5
(orientierender Versuch)



100 mg 2 - Phenyl - 4 - (N - cyclohexyl)hydroxylamino - 5 - methyl - Δ^2 - oxazolin 3b wurden in einem Zweiphasensystem von 4 ml Methylenchlorid und 5 ml einer 40 % igen Natriumbisulfitlösung während einer halben Stunde bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Im DC (Alox/Benzol:Chloroform (2:1)/UV und J₂) wurde das vollständige Verschwinden des Eduktes bei R_f = 0,45 und die Bildung des Produktes bei R_f = 0,75 beobachtet. Dann gab man zur Reaktionslösung 5 ml einer 25 % igen Natronlauge und extrahierte dreimal mit ca. 15 ml Methylenchlorid. Die zusammengefasste organische Phase wurde anschliessend zweimal mit ca. 15 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Eine Kugelrohrdestillation des so erhaltenen Rohproduktes bei ca. 140°C und 0,05 Torr ergab ca. 30 mg farbloses Produkt (der Verbleib des restlichen Materials wurde nicht weiter untersucht), welches im DC - Verhalten, sowie in den NMR - spektroskopischen Eigenschaften mit dem bereits früher charakterisierten 2 - Phenyl - 4 - (N - cyclohexyl)amino - 5 - methyl - Δ^2 - oxazolin identisch war.

Darstellung von 2-Phenyl-5-methyl-oxazol 16 aus dem Oxazolin 5



194 mg 2-Phenyl-4-(N-cyclohexyl)amino-5-methyl- Δ^2 -oxazolin 5 wurden in 1 ml Eisessig aufgenommen und 2 Stunden auf 130°C erhitzt. Dann liess man die Reaktionslösung erkalten, verdünnte mit ca. 15 ml Wasser und neutralisierte vorsichtig mit festem Natriumkarbonat, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Darauf extrahierte man dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid. Die zusammengefasste organische Phase wurde anschliessend einmal mit 30 ml einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Zwei aufeinander folgende Destillationen des so erhaltenen Rohproduktes im Kugelrohr bei ca. 80°C und 0,05 Torr ergaben 64 mg (60%) einer GC-einheitlichen, farblosen Flüssigkeit mit den folgenden Eigenschaften:

$C_{10}H_9NO$	ber.	C 75,45	H 5,70	N 8,80	%
	gef.	C 75,15	H 5,74	N 8,78	%

Sdp. ca. 80°C bei 0,05 Torr

IR ($CHCl_3$) cm^{-1} 3670 w, 3120 w, 3090 w, 3060 w, 3040 w (Sch),
 3010 s (Sch), 2990 s, 2930 m, 2880 w, 2860 w,
 2460 w (breit), 1955 w (breit), 1890 w (breit),
 1810 w, 1640 w, 1610 s, 1605 s, 1590 w, 1550 s,
 1490 s, 1485 s, 1450 s, 1435 m, 1385 w, 1345 s,

1340 *m* (Sch), 1290 *w*, 1255 *m*, 1245 *m*, 1175 *w*,
1122 *s*, 1100 *w*, 1070 *s*, 1040 *w*, 1025 *m*, 1005 *s*,
965 *m*, 920 *m*, 825 *s*, 710 *s*, 690 *s*, 660 *m*, 652 *m*,
625 *m*.

NMR (CDCl₃) 2,40 (d, J = 1 Hz, 3 H);
100 MHz 6,82 (q, J = 1 Hz, 1 H);
δ [ppm] 7,3 - 8,10 (Aromaten, 5 H).

Abb. 10

Die Entkopplungsexperimente wurden mit dem Oxazol,
welches auf anderem Wege hergestellt wurde, ausge-
führt (siehe Seite 119).



Abb. 10 NMR - Spektrum von 16

MS (200°) 160 (M⁺+1, 10); 159 (M⁺, 100); 158 (4); 144 (22);
m/e (%) 130 (15); 117 (8); 116 (68); 105 (9); 104 (4);

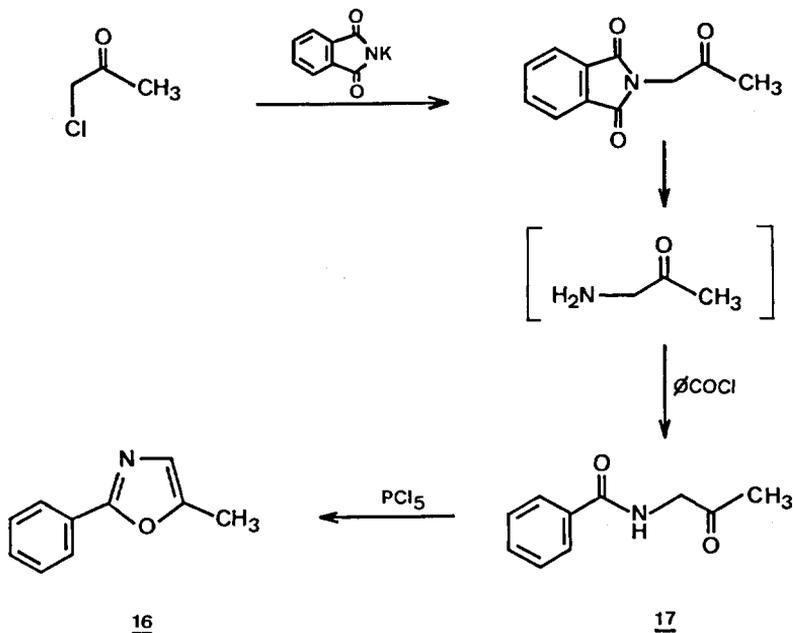
90 (4); 89 (23); 77 (11); 76 (4); 63 (11);
62 (4); 51 (10); 50 (4); 43 (4); 39 (6); 28 (7).

DC SiO₂/Chloroform/UV R_F ~ 0,70

GC 10 % SE 30 (200 - 250 μ); N₂ 50 cm³/Min.; 160°C;
Retentionszeit = 10 Minuten.

Unabhängige Oxazol - Synthese

2 - Phenyl - 5 - methyl - oxazol 16 [13c]



Phthalimido - aceton [13a]: 30 g Phthalimidkalium wurden in 30 ml trockenem o-Xylol mit 30 ml frisch destilliertem Chloraceton im Oelbad unter Rühren während einer Stunde auf 130°C erhitzt. Es bildete sich dabei ein gelb-braunes Oel. Anschliessend entfernte man das Lösungsmittel und das überschüssige Chloraceton am Rotationsverdampfer und erhielt einen zähflüssigen Rückstand, der beim Abkühlen erstarrte. Dann löste man das Phthalimido - aceton in Benzol und filtrierte die in Benzol nicht löslichen Kaliumsalze sowie das in geringer Menge gebildete Phthalimid ab. Es wurde mit kleinen Mengen Benzol nachgespült. Die zusammengefassten Portionen

engte man schliesslich am Rotationsverdampfer vollständig ein, wobei ein fester Rückstand zurück blieb. Dieses Rohprodukt wurde aus Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute an reinem Phthalimido-aceton betrug 19,5 g (59%), (Lit. [13a] 67%).

Smp. 121°C (Lit. [13a] Smp. 124°C)

IR (CHCl₃) u.a. 3020 m, 1770 m, 1740 s, 1720 s, 1615 w,
cm⁻¹ 1470 m, 1415 s, 1390 s.

NMR (CDCl₃) 2,28 (s, 3 H);
100 MHz 4,51 (s, 2 H);
δ [ppm] 7,62 - 7,96 (Aromaten, 4 H).

MS 203 (M⁺, 10); 162 (8); 161 (70); 160 (100);
m/e (%) 133 (24); 132 (7); 105 (12); 104 (23); 77 (30);
76 (30); 51 (12); 50 (17); 43 (28).

DC SiO₂/Chloroform/UV R_F ~ 0,22

Benzoylamino-aceton 17 [13b] [13c]: 10 g Phthalimido-aceton wurden mit 70 ml einer 20% igen Salzsäure im Oelbad bis zum Sieden erhitzt. Nach etwa einer Stunde erhielt man eine klare Lösung, aus welcher sich bei weiterem Erhitzen Phthalsäure abschied. Nach 4-stündigem Sieden liess man die Reaktionslösung erkalten, filtrierte die gebildete Phthalsäure ab und spülte mit kleinen Mengen Wasser nach. Die kombinierte wässrige Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand so lange am Wasserstrahlvakuum gehalten, bis kein HCl mehr festzustellen war. Diesen Rückstand nahm man dann in 100 ml kaltem Wasser auf, gab 6 ml Benzoylchlorid langsam hinzu und rührte diese wässrige Lösung unter Kühlung und allmählicher Zugabe von überschüssigem Natriumbikarbonat intensiv. Nach einigen Minuten entstand ein hellbraunes kristallinisches Gerinsel. Letzteres wurde abgenutscht und über P₂O₅ am HV (0,05 Torr)

getrocknet. Durch eine Chromatographie an 30 g SiO₂ mit Chloroform als Laufmittel und anschließender Umkristallisation aus Benzol: Pentan erhielt man 3,5 g (40 %) DC-, NMR- und IR-reines Benzoylamino-aceton 17.

Smp.	85°C (Lit. [14]) Smp. 85°C)
IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	u.a. 3420 m, 3010 m, 1730 s, 1655 s, 1600 w, 1580 m, 1510 s, 1485 s, 1435 m.
NMR (CDCl ₃)	2,27 (s, 3 H);
100 MHz	4,35 (d, J = 4 Hz, 2 H);
δ [ppm]	7,02 (breites Signal, 1 H); 7,3 - 7,9 (Aromaten, 5 H).
MS (200°)	177 (M ⁺ , 2); 135 (40); 134 (26); 106 (7);
m/e (%)	105 (100); 78 (5); 77 (59); 51 (23); 43 (14).
DC	SiO ₂ /Chloroform/UV R _f ~ 0,11

2-Phenyl-5-methyl-oxazol 16 [13c]: 340 mg Benzoylamino-aceton 17 und 400 mg Phosphorpentachlorid wurden feingepulvert in einem Kolben vermischt, wobei sich die Masse verflüssigte und dann sofort wieder erstarrte. Man löste dieses Produkt in etwa 10 ml Wasser und filtrierte diese Lösung. Dann wurde die Lösung durch langsame Hinzugabe einer gesättigten Natriumbikarbonatlösung neutralisiert und dreimal mit je 25 ml Aether extrahiert. Die zusammengefasste organische Phase wurde mit einer Portion Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vollständig eingeengt. Eine Destillation des so erhaltenen Rohrproduktes im Kugelrohr bei ca. 80°C und 0,05 Torr ergab 306 mg (100 %) des farblosen Oxazols.

Dieses Material zeigte folgende Eigenschaften:

Sdp. ca. 80°C bei 0,05 Torr

IR (CHCl₃) u.a. 2990 s, 2930 m, 1610 s, 1602 s, 1550 s,
cm⁻¹ 1490 s, 1485 s, 1450 s, 1345 s, 1253 m, 1120 s,
1100 w, 1068 s, 1025 m, 1005 s, 965 m, 920 w,
825 s, 710 s, 690 s, 660 m, 625 m.

NMR (CDCl₃) 2,40 (d, J = 1 Hz, 3 H);
100 MHz 6,82 (q, J = 1 Hz, 1 H);
δ [ppm] 7,3 - 8,1 (Aromaten, 5 H).

Entkopplungsexperiment:

durch Einstrahlung einer Sekundärfrequenz bei 6,82 ppm veränderte sich das Signal bei 2,40 ppm zu einem Singlett, bzw. durch Einstrahlung bei 2,40 ppm veränderte sich das Signal bei 6,82 ppm zu einem Singlett.

MS (200°) 160 (M⁺+1, 11); 159 (M⁺, 98); 158 (4); 144 (26);
m/e (%) 130 (21); 117 (11); 116 (100); 105 (22);
104 (6); 90 (5); 89 (32); 77 (22); 76 (5);
63 (19); 62 (6); 51 (28); 50 (8); 44 (4);
43 (10); 39 (14); 32 (10); 28 (23).

DC SiO₂/Chloroform/UV R_f ~ 0,7

n_D²² 1,5682

GC 10% SE 30 (200 - 250 μ); N₂ 50 cm³/Min.; 160°C;
Retentionszeit 10 Minuten.

Dieses Oxazol ist in allen untersuchten Eigenschaften identisch mit dem 2-Phenyl-5-methyl-oxazol, welches man aus dem 2-Phenyl-4-(N-cyclohexyl)amino-5-methyl- Δ^2 -oxazolin 5 erhielt.

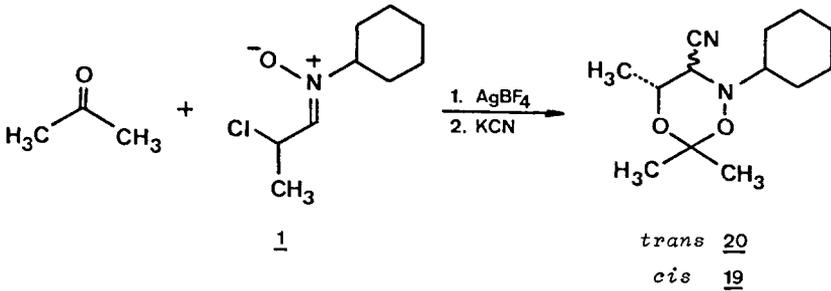
2-Phenyl-5-methyl-oxazolhydrochlorid

Das Oxazol wurde in wasserfreiem Aether gelöst und trockenes HCl-Gas durch die Lösung geleitet. Das ausgefallene Oxazolhydrochlorid wurde abgenutscht, mit kleinen Mengen Aether gewaschen und dann am HV (0,05 Torr) getrocknet.

Dieses Material zeigte folgende Eigenschaften:

Smp.	182 - 184°C
IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	u.a. 2980 s, 2160 und 1850 (sehr breite Signale), 1650 s, 1610 m, 1575 m, 1495 m, 1465 w, 1440 w.
NMR (CDCl ₃) 100 MHz	2,62 (d, J = 1 Hz, 3 H); 7,39 (q, J = 1 Hz, 1 H);
δ [ppm]	7,45 - 8,56 (Aromaten, 5 H); 14,8 (breites Signal, 1,2 H).
DC	Zersetzung

Cycloaddition von Chlor-nitron 1 an Aceton



Zu einer Lösung von 1,065 g (5,5 mMol) Silbertetrafluoroborat und 870 mg (15 mMol) Aceton in ca. 20 ml SO₂ wurde bei -10°C unter Stickstoff, Lichtausschluss und intensivem Rühren eine Lösung von 917 mg (4,85 mMol) α-Chlor-N-cyclohexyl-propionaldonitron 1 in 5 ml Methylenchlorid innert 15 Minuten getropft. Man liess die Reaktionslösung weitere 2 Stunden lang bei -10°C rühren. Anschliessend entfernte man innerhalb ca. einer halben Stunde das SO₂ im Wasserstrahlvakuum, wobei zwei 20 ml-Portionen Methylenchlorid hinzugefügt wurden. Die SO₂-freie Lösung gab man dann auf 60 ml einer 10% wässrigen Kaliumcyanidlösung bei 0°C und schüttelte ca. 2 Minuten lang intensiv. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase anschliessend noch zweimal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde dann zweimal mit je 30 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und schliesslich am Rotationsverdampfer eingengt. Das so erhaltene farblose Rohprodukt wies im DC (Alox/Benzol:Hexan 1:1/J₂) zwei Flecken bei R_f-Werten von ca. 0,7 und 0,4 (Hauptprodukt) auf. Durch eine Chromatographie an 60 g neutralem Alox V und Hexan als Laufmittel erhielt man zuerst Mischfraktionen der beiden Isomeren und anschliessend reines *cis*-Isomer. Die Mischfraktionen wurden dann an 30 g neutralem Alox IV und Hexan als Laufmittel erneut chromato-

graphiert, wobei man zuerst reines *trans*- und danach reines *cis*-Isomer eluierte. Nach vollständiger Entfernung des Lösungsmittels am RV und HV erhielt man 135 mg des *trans*-Isomeren 20 und insgesamt 582 mg des *cis*-Isomeren 19, beide zusammen in einer Ausbeute von 63% (Isomerenverhältnis von *cis* zu *trans* = 4,5 : 1). Bei beiden Isomeren handelte es sich um farblose, leicht kristallisierende, DC- und NMR-einheitliche Verbindungen.

Zur Analyse gelangten zweimal aus Pentan umkristallisierte und 4 Stunden am HV (0,05 Torr) bei RT getrocknete Proben.

trans - Isomer 20

$C_{13}H_{22}N_2O_2$	ber.	C 65,51	H 9,31	N 11,76	%
	gef.	C 65,54	H 9,36	N 11,85	%

Smp. 92,5 - 93°C

IR (CHCl₃)
cm⁻¹ 3030 m, 3010 m (Sch), 2990 s, 2940 s, 2910 s,
2860 s, 2660 w, 2250 w, 1465 m (Sch), 1455 s,
1445 s, 1385 s, 1380 s, 1372 s, 1355 m, 1345 w,
1340 w, 1285 w, 1270 m, 1260 m, 1198 w, 1177 s,
1160 m, 1140 s, 1090 s, 1085 s (Sch), 1055 w,
1040 w, 1025 w (Sch), 1018 w, 990 s, 960 m,
930 m, 910 m, 898 m, 892 m, 885 w, 873 m, 855 m,
848 m, 835 w, 805 w.

NMR (CDCl₃) 1,00 - 2,10 (breites Signal, 10 H), überlagert mit
100 MHz Signalen bei
δ [ppm] 1,37 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1,38 (s, 3 H) und
1,52 (s, 3 H);

Abb. 11 2,93 (breites Signal, 1 H);
3,55 (d, J = 8,5 Hz, 1 H);
4,15 (dublettiertes Quartett, J₁ = 6 Hz,
J₂ = 8,5 Hz, 1 H).

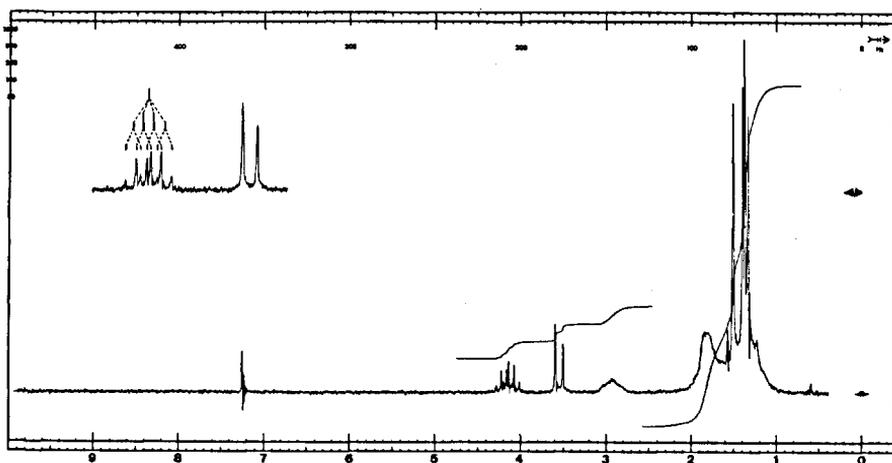


Abb. 11 NMR - Spektrum von 20

MS (200°) 238 (M⁺, 10); 181 (9); 180 (63); 165 (4);
 m/e (%) 163 (3); 137 (4); 100 (2); 99 (44); 98 (24);
 85 (3); 84 (7); 83 (100); 82 (15); 81 (7);
 69 (3); 68 (40); 67 (9); 59 (45); 58 (5);
 56 (5); 55 (57); 54 (5); 53 (4); 45 (3); 43 (23);
 41 (21); 39 (6); 30 (2); 29 (4); 28 (5); 27 (4).

DC Alox/Benzol:Hexan 1:1/J₂ R_f = 0,7

cis - Isomer 19

C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O ₂	ber.	C 65,51	H 9,31	N 11,76	%
	gef.	C 65,43	H 9,28	N 11,75	%

Smp. 111,5 - 112°C

IR (CHCl₃) 3020 m (Sch), 3010 m, 2995 m, 2940 s, 2910 s,
cm⁻¹ 2860 s, 2660 w, 2240 w, 1465 m (Sch), 1460 m,
1455 s, 1445 m, 1382 s, 1373 s, 1354 m, 1337 m,
1312 w, 1290 m, 1270 m (Sch), 1260 m, 1245 m,
1195 m, 1185 s, 1150 s, 1135 s, 1120 s, 1080 w,
1070 w, 1057 s, 1020 w, 990 s, 970 w, 945 m,
920 m, 900 m, 890 s, 865 s, 850 s, 830 m, 810 w.

NMR (CDCl₃) 0,85 - 2,30 (breites Signal, 10 H), überlagert mit
100 MHz Signalen bei
 δ [ppm] 1,35 (d, $J = 6$ Hz, 3 H), 1,42 (s, 3 H) und
1,56 (s, 3 H);
Abb. 12 2,75 (breites Signal, 1 H);
3,78 (d, $J = 3$ Hz, 1 H);
4,21 (dublettiertes Quartett, $J_1 = 6$ Hz,
 $J_2 = 3$ Hz, 1 H).

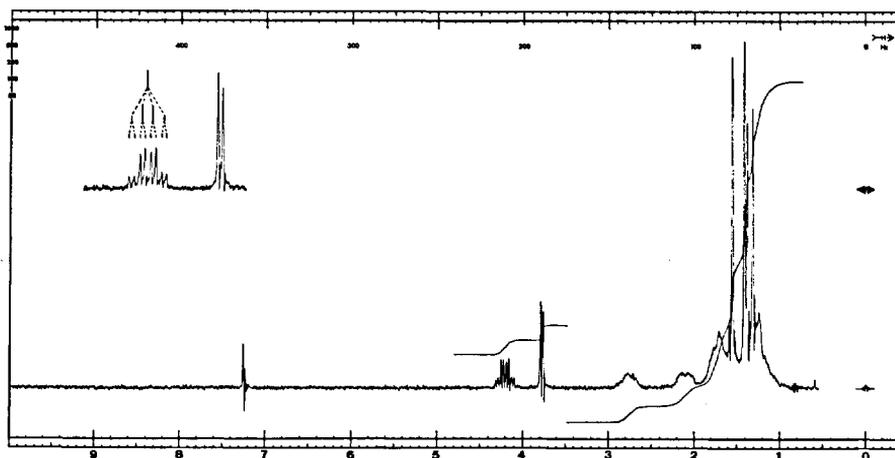


Abb. 12 NMR - Spektrum von 19

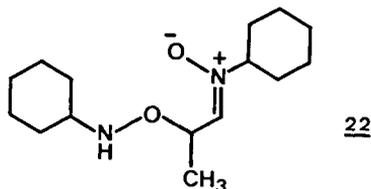
MS (200°) 238 (M⁺, 6); 181 (10); 180 (82); 165 (5);
m/e (%) 163 (3); 154 (2); 137 (6); 110 (2); 107 (3);
99 (62); 98 (30); 93 (3); 85 (3); 84 (9);
83 (100); 82 (25); 81 (12); 80 (2); 79 (3);
69 (4); 68 (70); 67 (23); 66 (4); 59 (58);
58 (6); 56 (6); 55 (84); 54 (6); 53 (6);
45 (5); 43 (46); 42 (5); 41 (36); 39 (10);
32 (7); 30 (5); 29 (8); 28 (35).

DC Alox/Benzol:Hexan 1:1/J₂ R_f = 0,4

Analytische Untersuchungen über das N-Cyclohexyl-N-vinyl-nitrosonium-Ion

Isolierung von α -Methoxy-propionaldehydnitron 21 und Nitron 22

985 mg (5,1 mMol) Silbertetrafluoroborat wurden in ca. 15 ml Nitromethan unter Feuchtigkeitsausschluss vorgelegt. Dann tropfte man bei -20°C unter starkem Rühren eine Lösung von 960 mg (5,1 mMol) α -Chlor-propionaldonitron 1 in ca. 10 ml Nitromethan langsam hinzu und liess die Reaktionslösung 15 Minuten lang bei -20°C rühren. Anschliessend gab man 10 ml Methanol hinzu. Nach weiteren 15 Minuten wurde die Lösung filtriert, mit keinen Mengen Methylenchlorid nachgespült und am RV vollständig eingengt. Der Rückstand wies im DC (Alox/Chloroform/UV und J_2) vor allem ein Hauptprodukt bei R_f ca. 0,6 und eine zweite, weniger polare Komponente auf. Mit einer Chromatographie an 35 g Alox III-IV und Benzol:Chloroform (1:1) als Laufmittel erhielt man zuerst Mischfraktionen, die aus der weniger polaren Komponente und dem Hauptprodukt bestanden und anschliessend Fraktionen, die ausschliesslich das Hauptprodukt enthielten. Die Mischfraktionen wurden dann an 35 g Alox III mit Benzol als Laufmittel erneut chromatographiert, wobei man zuerst das weniger polare Produkt und danach weitere Mengen des Hauptproduktes eluierte. Die Fraktionen mit dem Hauptprodukt aus beiden Chromatographien wurden kombiniert und am RV eingengt. Nach vollständiger Entfernung des Lösungsmittels am HV kristallisierte man den festen Rückstand aus Benzol:Pentan um und erhielt so 114 mg farblose Kristalle. Dieses Hauptprodukt wurde als das Nitron 22 charakterisiert. Das weniger polare Produkt wurde nach vollständiger Entfernung des Lösungsmittels am RV und HV auf Grund des NMR-Spektrums als das α -Methoxy-propionaldehydnitron 21 identifiziert.



Analytische Daten von 22

IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	3660 w, 3000 m (Sch), 2980 s, 2940 s, 2860 s, 2660 w, 2460 w, 1595 m, 1465 m, 1452 s, 1425 m, 1405 w (Sch), 1365 m, 1355 m, 1343 m, 1330 w, 1305 w (Sch), 1288 m, 1255 w, 1240 m, 1230 m, 1210 m, 1163 m, 1145 m, 1130 m (Sch), 1115 w, 1092 m, 1075 m, 1070 m, 1155 m, 1030 w, 1010 m, 970 m, 945 m (Sch), 934 m, 920 m, 895 m, 882 w, 870 m, 835 m, 660 m.
NMR (CDCl ₃) 100 MHz δ [ppm]	0,85 - 2,3 (breites Signal, 20 H), überlagert mit einem Signal bei 1,36 (d, J ₁ = 6 Hz, 3 H); 2,9 (breites Signal, 1 H); 3,7 (breites Signal, 1 H); 4,95 (fünf Linien aus einem dublettierten Quartett mit J ₁ = 6 Hz und J ₂ = 6 Hz, 1 H); 5,3 (breites Signal, 1 H), verschwindet bei der Zugabe von D ₂ O; 6,88 (d, J ₂ = 6 Hz, 1 H).

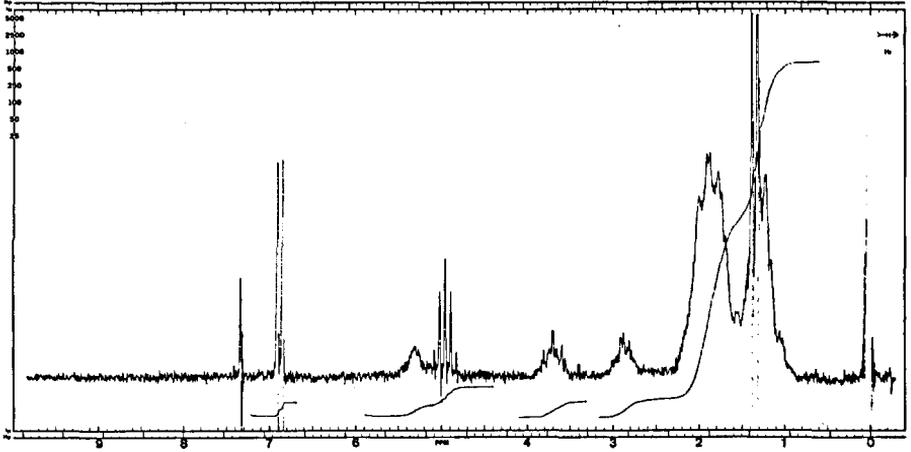


Abb. 13 NMR - Spektrum von 22

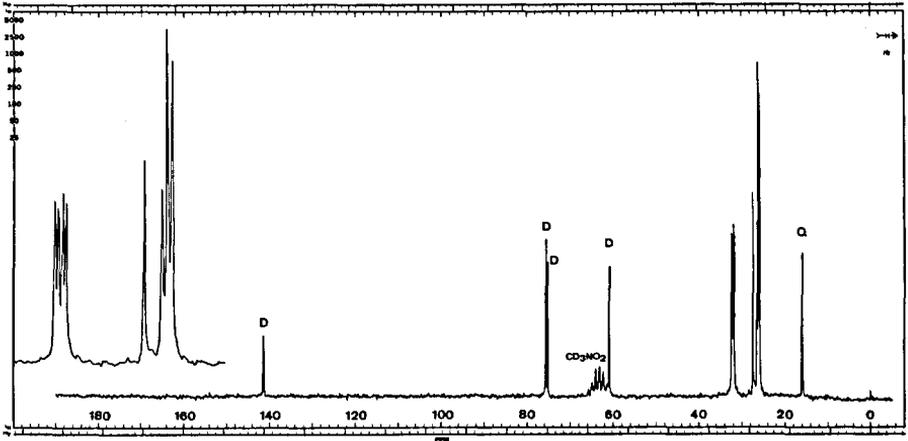
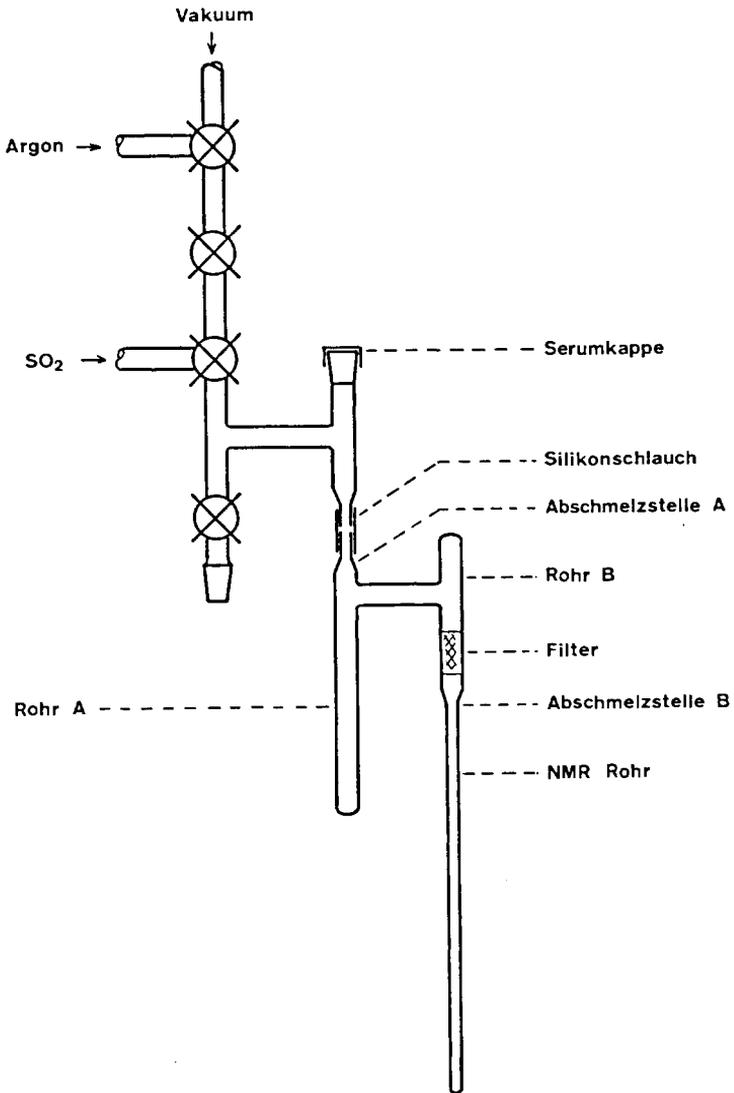


Abb. 14 ^{13}C - Spektrum von 22

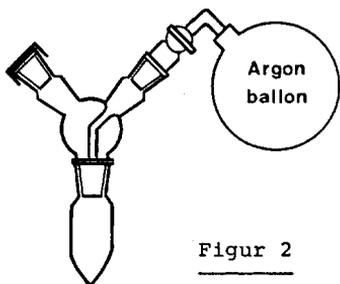
^{13}C - NMR (CD_3NO_2)	15,808	Q	31,954	T
δ [ppm]	25,605	2T	32,137	T
	25,883	2T	60,307	D
<u>Abb. 14</u>	26,173	T	74,557	D
	27,143	T	74,979	D
	31,509	T	140,173	D
	31,684	T		

Herstellung von NMR - Proben des Carbokations



Figur 1

Nitromethan-d₃ als Lösungsmittel



Figur 2

20 - 30 mg Silbertetrafluoroborat wurden unter Feuchtigkeitsausschluss ("Drybox") in einen kleinen Spitzkolben (Figur 2) eingewogen. Man löste das Silbersalz in ca. 0,5 ml CD_3NO_2 und transferierte diese Lösung mit einer Spritze in das Rohr A der mit Argon gefüllten, in Figur 1 abgebildeten Apparatur. Nach Einfrieren der

Silbertetrafluoroboratlösung bei $-76^\circ C$ wurde die moläquivalente Menge α -Chlor-propionaldonitron 1 in ca. 0,5 ml CD_3NO_2 in dasselbe Rohr eingeführt, wobei auch diese Lösung sofort gefror. Erst nach dem Evakuieren und dem Abschmelzen (Abschmelzstelle A) der Apparatur brachte man das Chlor-nitron und das Silbertetrafluoroborat bei $-20^\circ C$ zur Reaktion. Während man die ganze Apparatur auf $-20^\circ C$ kühlte, wurde die Lösung in das NMR-Rohr filtriert. Nach Einfrieren der Lösung ($-76^\circ C$) konnte das NMR-Rohr im Vakuum abgeschmolzen werden (Abschmelzstelle B). Diese Probe wurde dann bei $-20^\circ C$ gemessen. (Abb. 15) CD_3NO_2 bei $\delta = 4,29$ ppm.

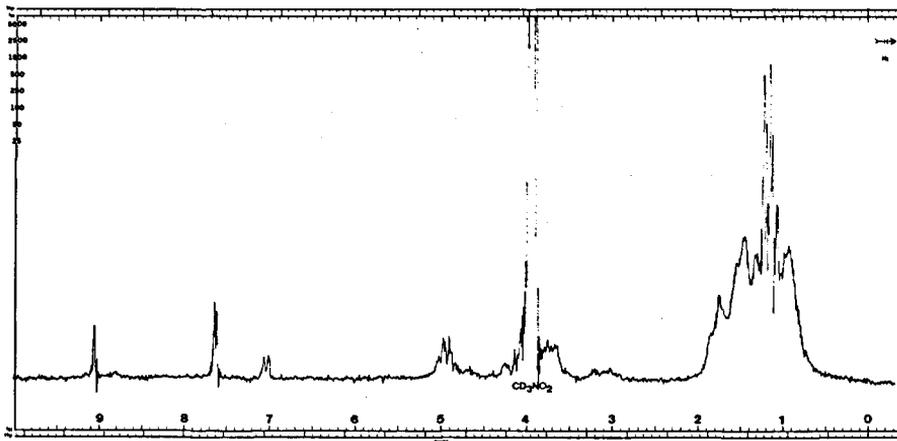


Abb. 15 NMR - Spektrum vom Carbokation in CD_3NO_2

Flüssiges Schwefeldioxid als Lösungsmittel

Das Silbertetrafluoroborat wurde im üblichen Vorgang in einer $(\text{CD}_2\text{Cl})_2$ -Lösung (CD_3NO_2 kann auch verwendet werden) in die Apparatur gebracht. Anschliessend destillierte man das Lösungsmittel im Vakuum wieder ab und ersetzte es mit ca. 0,75 ml flüssigem SO_2 , indem man gasförmiges SO_2 einleitete und es im Rohr A kondensierte. Nach Einfrieren der SO_2 -Lösung mit flüssigem Stickstoff wurde die moläquivalente Menge α -Chlor-propionaldonitron 1 in ca. 0,25 ml CD_2Cl_2 in dasselbe Rohr eingeführt und auch sofort eingefroren. Nach Evakuieren und Abschmelzen der Apparatur brachte man das Chlor-nitron mit dem Silbertetrafluoroborat bei -60°C zur Reaktion. Während man die ganze Apparatur auf -60°C kühlte, wurde die Reaktionslösung in das NMR-Rohr filtriert. Nach Einfrieren der SO_2 -Lösung mit flüssigem Stickstoff konnte das NMR-Rohr im Vakuum abgeschmolzen werden (Abschmelzstelle B). Die Probe wurde bei -60°C gemessen. (Abb. 16) CD_2Cl_2 bei $\delta = 5,28$ ppm.

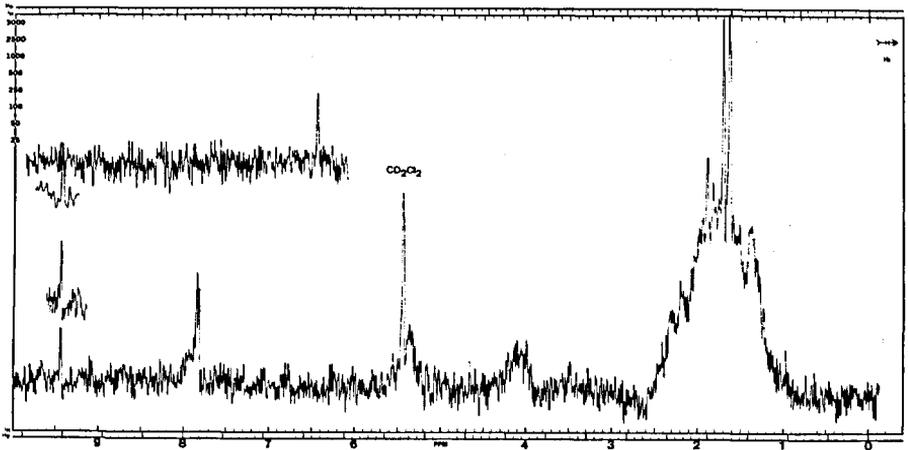


Abb. 16 NMR-Spektrum vom Carbokation in $\text{SO}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$

Isolierung eines Dimeren 30 bzw. 31

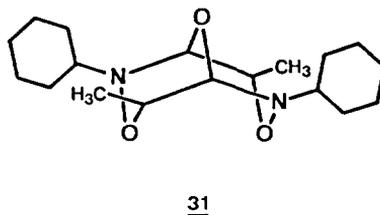
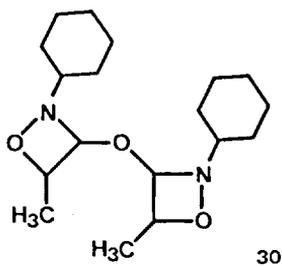
700 mg (3,6 mMol) Silbertetrafluoroborat wurden in ca. 10 ml Nitromethan²⁰ unter Feuchtigkeitsausschluss vorgelegt. Dann tropfte man bei -15°C (Eis-Kochsalzbad) unter starkem Rühren eine Lösung von 680 mg (3,6 mMol) α -Chlor-propionaldonitron 1 in 10 ml Nitromethan²⁰ während einer halben Stunde langsam hinzu. Direkt anschliessend wurden 10 ml einer 10% igen Kaliumcyanidlösung dazugegeben und diese Reaktionslösung wurde wenige Minuten darauf auf Eis gegossen. Man extrahierte die wässrige Phase dreimal mit je 30 ml Methylenchlorid. Die zusammengefasste organische Phase wurde dreimal mit einer kleinen Menge destilliertem Wasser gewaschen, dann über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und schliesslich am Rotationsverdampfer vollständig eingeengt. Der schwach gelbe, dickflüssige Rückstand wies im DC (Alox/Chloroform/UV oder J₂) ein Hauptprodukt bei R_f = 0,6 und mindestens vier weitere, weniger polare Komponenten auf. Mit einer Chromatographie an 35 g Alox III und Benzol:Chloroform als Laufmittel gelang es, die weniger polaren Komponenten vom Hauptprodukt getrennt zu isolieren. Beim Hauptprodukt handelte es sich dem DC und NMR nach um das Nitron 22, welches bereits bei früheren Ansätzen isoliert und charakterisiert wurde.

Das Gemisch mit den weniger polaren Produkten wurde nochmals an 25 g Alox III mit Benzol als Laufmittel chromatographiert. Die Fraktionen zu ca. 5 ml nahm man nach den Angaben ihrer DC's zusammen und erhielt so nach einem kleinen Vorlauf 8 mg einer einheitlichen Komponente und dann eine zweite Fraktion, die vermutlich aus weiteren Diastereomeren dieser Verbindung bestand. Es wurde nicht versucht, diese letztere weiter aufzutrennen.

Die einheitliche Probe, die als 30 bzw. 31 identifiziert wurde, liess sich nicht ohne Zersetzung destillieren und konnte auch

²⁰ frisch destilliert und direkt vor Gebrauch durch Alox (neutral) Akt. I filtriert.

trotz etlichen Versuchen nicht kristallin erhalten werden. Sie wurde somit als Oel charakterisiert.



Analytische Daten von 30 bzw. 31

IR (CHCl₃) 2990 *m* (Sch), 2970 *m* (Sch), 2935 *s*, 2910 *m* (Sch),
 cm⁻¹ 2860 *m*, 1460 *w* (Sch), 1450 *m*, 1380 *m* (Sch),
 1375 *m* (Sch), 1370 *m*, 1350 *m*, 1327 *w*, 1310 *w*,
 1180 *w*, 1130 *w*, 1105 *m*, 1073 *m*, 1050 *w*, 1004 *m*,
 992 *m*, 958 *w*, 911 *m*, 900 *w*, 872 *w*, 848 *m*.

NMR (CDCl₃) 0,8 - 2,2 (breites Signal, 24 H, ber. 20 H), über-
 100 MHz lagert mit einem Signal bei
 δ [ppm] 1,19 (d, J₁ = 7 Hz, 6 H);
 3,6 (breites Signal, 2 H);
Abb. 17 4,32 (d, J₂ = 3,5 Hz, 2 H);
 4,53 (dublettiertes Quartett mit J₁ = 7 Hz und
 J₂ = 3,5 Hz, 2 H).

¹³ C - NMR (CDCl ₃)	15,742	Q	30,069	T
δ [ppm]	24,086	2T	54,001	D
	25,858	T	66,168	D
<u>Abb. 18</u>	29,726	T	79,625	D

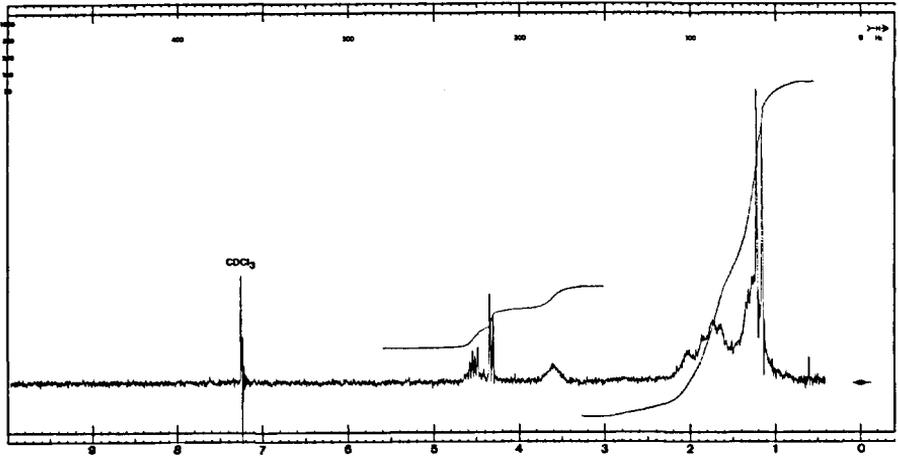


Abb. 17 NMR - Spektrum von 30 bzw. 31

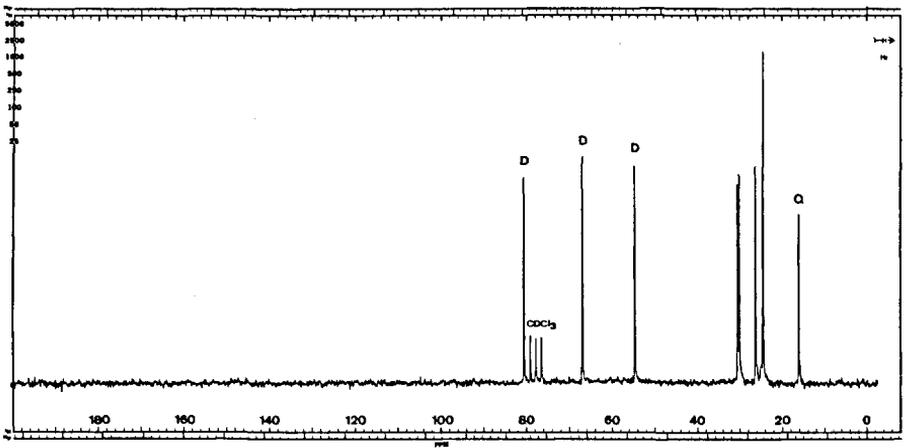
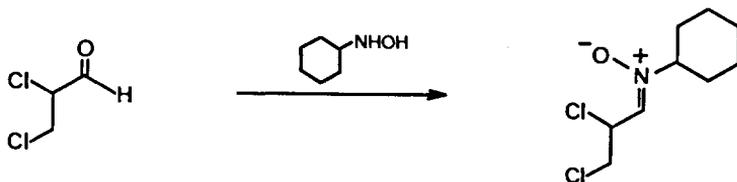


Abb. 18 ^{13}C - Spektrum von 30 bzw. 31

MS (80°) 324 (M⁺, 2); 280 (2); 219 (1); 218 (1); 211 (4);
m/e (%) 168 (1); 167 (10); 165 (2); 155 (4); 154 (25);
152 (2); 149 (1); 144 (1); 140 (5); 139 (21);
138 (28); 137 (55); 128 (2); 127 (6); 126 (2);
112 (2); 111 (2); 110 (16); 109 (2); 99 (3);
98 (17); 97 (2); 96 (10); 95 (2); 94 (2); 86 (4);
85 (5); 84 (10); 83 (90); 82 (8); 81 (10); 80 (2);
79 (3); 74 (2); 73 (2); 72 (20); 71 (2); 70 (3);
69 (6); 68 (8); 67 (7); 62 (3); 58 (8); 57 (6);
56 (24); 55 (100); 54 (9); 53 (3); 46 (11);
45 (4); 44 (4); 43 (10); 42 (6); 41 (42); 39 (6);
30 (4); 29 (10); 28 (7); 27 (4).

Anhang: Verbesserte Vorschrift für die Darstellung von
 α, β - Dichlor - N - cyclohexyl - propionaldonitron



Eine Lösung von 2,8 g α, β - Dichlor - propanal²¹ in 140 ml wasserfreiem Aether versetzte man unter Rühren und Argonatmosphäre bei -10°C während 30 Minuten portionenweise mit 2,3 g N - Cyclohexyl - hydroxylamin², wobei sich letzteres grossenteils löste. Nach ca. 2 Stunden war das Primäraddukt als voluminöser, weisser Niederschlag ausgefallen. Die Zugabe von 2 - 3 Tropfen Trifluoressigsäure hatte zur Folge, dass die Reaktionslösung innerhalb einer weiteren Stunde wieder klar wurde. Man gab jetzt ca. 10 - 20 g wasserfreies Calciumsulfat hinzu und rührte noch während 2 Stunden bei -10°C weiter. Anschliessend wurde die Lösung unter einer Argonatmosphäre filtriert und das Lösungsmittel im Eiswasserbad²² bis auf ein Volumen von ca. 5 - 10 ml am RV entfernt. Dabei kristallisierte laufend das gewünschte Nitron in farblosen Kristallen aus. Das zurückgebliebene Lösungsmittel wurde abpipetiert und das so erhaltene Kristallinat dreimal mit je 20 ml vorgekühltem (0°C) Aether schnell gewaschen und anschliessend bei 0°C am HV (0,05 Torr) eine Stunde lang getrocknet. Die Ausbeute an NMR - spektroskopisch einheitlichem α, β - Dichlor - N - cyclohexyl - propionaldonitron betrug 2,9 g (65 %).

²¹ Hergestellt nach M.Petrzilka [14] durch Einleiten von trockenem Chlorgas in 32 g Acrolein bis zur äquimolaren Gewichtszunahme und daran anschliessende Destillation.

²² Die Temperatur darf zu keinem Zeitpunkt 0°C überschreiten.

Sowohl der Schmelzpunkt (57°C), als auch die NMR-spektroskopischen Eigenschaften sind identisch mit denjenigen des von M.Petrzilka [14] vollständig charakterisierten α,β -Dichlor-N-cyclohexyl-propionaldonitrons.

Zusammenfassung

Mit den α -Chlor-aldonitronen fand man neue Reagenzien, mit denen primäre und sekundäre Carboxamidgruppen in Gegenwart von Estergruppen selektiv in die entsprechenden Carbonsäuregruppen überführt werden können.

Die ($\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$) -Umwandlung erstreckt sich über drei Reaktionsschritte. Diese Teilschritte wurden im einzelnen untersucht, und die Methode dann an Hand von drei Beispielen gezeigt.

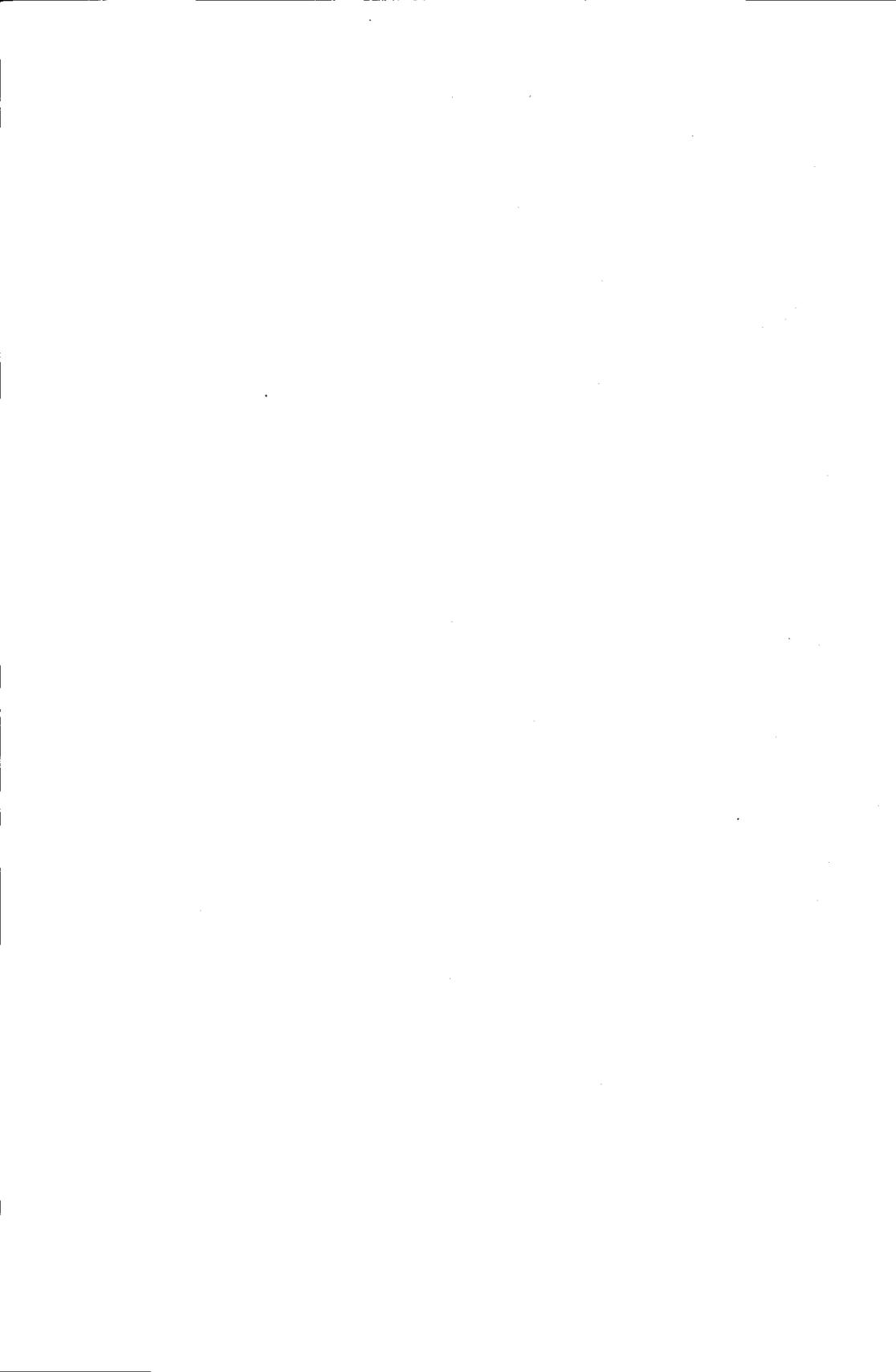
Tertiäre Amide lassen sich nicht mit dieser Methode zur entsprechenden Säure spalten.

Im weiteren wurde die Ag^+ -induzierte Reaktion von α -Chlor-N-cyclohexyl-propionaldonitron mit Carbonsäuren beschrieben und auch versucht, das aus dem α -Chlor-N-cyclohexyl-propionaldonitron sich intermediär bildende Carbokation NMR-spektroskopisch zu erfassen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] U.M.Kempe, T.K.Das Gupta, K.Blatt, P.Gygax, Dorothee Felix & A.Eschenmoser, Helv. 55, 2187 (1972).
- [2] T.K.Das Gupta, Dorothee Felix, U.M.Kempe & A.Eschenmoser, Helv. 55, 2198 (1972).
- [3] P.Gygax, T.K.Das Gupta & A.Eschenmoser, Helv. 55, 2205 (1972).
- [4] M.Petrzilka, Dorothee Felix & A.Eschenmoser, Helv. 56, 2950 (1973).
- [5] S.Shatzmiller, P.Gygax, D.Hall & A.Eschenmoser, Helv. 56, 2961 (1973).
- [6] S.Shatzmiller & A.Eschenmoser, Helv. 56, 2975 (1973).
- [7] (a) R.B.Woodward, Pure Appl. Chem. 33, 145 (1973).
(b) W.Schilling, Diss. ETH (1974).
- [8] M.L.Bender, M.S.Silver, J. Amer. chem. Soc. 84, 4589 (1962).
- [9] G.H.Henderson & G.Dahlgren, J. org. Chem. 38, 754 (1973).
- [10] R.S.Rosenfeld & T.F.Gallagher, J. Amer. chem. Soc. 77, 4367 (1955).
- [11] R.D.Rieke, S.J.Uhm & P.M.Hudnall, J. chem. Soc. Chem. Comm. 1973, 269.
- [12] W.S.Johnson & R.D.Lemieux, J. org. Chem. 21, 478 (1956).
- [13] (a) S.Gabriel & J.Colman, Chem. Berichte 35, 3805 (1902).
(b) S.Gabriel & G.Pinkus, Chem. Berichte 26, 2197 (1893).
(c) S.Gabriel, Chem. Berichte 43, 1283 (1910).
- [14] M.Petrzilka, Diss. ETH (1974).
- [15] H.Meerwein, V.Hederich & K.Wunderlich, Arch. Pharm. 291, 541 (1958).
- [16] H.Feuer & D.M.Braunstein, J. org. Chem. 34, 2024 (1969).

- [17] J.S.Fritz & N.M.Lisicki, Anal. Chem. 23, 589 - 591 (1951).
- [18] Handbook of Chemistry and Physics, CRC Press, 53rd Ed.
- [19] J.T.Clerc, E.Pretsch & S.Sternhell, "¹³C - Kernresonanz - Spektroskopie", Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt a.Main (1973).
- [20] (a) Houben - Weyl, 8, 432 (1952).
(b) H.Ladenheim & M.L.Bender, J. Amer. chem. Soc. 82, 1895 (1960).
(c) G.A.Olah & J.A.Olah, J. org. Chem. 30, 2386 (1965).
- [21] P.Deslongchamps, Tetrahedron Report 31, 2463 (1975).



LEBENS LAUF

Am 5. August 1947 wurde ich in Pretoria, Süd-Afrika, geboren. Dort besuchte ich 7 Jahre die Deutsche Schule und anschliessend 5 Jahre die Afrikaanse Hoër Seunskool, wo ich 1965 die Reifeprüfung ablegte. Von 1966 bis 1969 arbeitete ich beim Council for Scientific and Industrial Research (CSIR) und studierte gleichzeitig an der Universität von Pretoria im Abendstudium Chemie. Ende 1969 schloss ich mit dem B.Sc. ab. Während den folgenden zwei Jahren war ich an der organisch-chemischen Abteilung der Universität Pretoria als Assistent tätig und schloss das gleichzeitig fortgesetzte Chemiestudium mit dem M.Sc. ab. Seit Februar 1972 arbeite ich unter der Leitung von Herrn Prof. A. Eschenmoser am organisch-chemischen Institut der ETH an der vorliegenden Promotionsarbeit.

Ich bin seit Herbst 1975 mit Christa Lindner, geb. Schöberl, verheiratet.

März 1976

Klaus R. Lindner

Seite Leer /
Blank leaf