

Rolf Huisgen, Eberhard Funke¹⁾, Hans Gotthardt²⁾ und Hans-Ludwig Panke³⁾

1.3-Dipolare Cycloadditionen, 59⁴⁾

Umsetzungen mesoionischer Oxazolone mit Carbonylverbindungen⁵⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 2. Februar 1971)

Oxazolium-5-olate nehmen in 2.4-Stellung die Carbonylgruppe aliphatischer und aromatischer Aldehyde, des Benzils, des Brenztraubensäureesters und des Mesoxalsäureesters zu bicyclischen Addukten auf, die Kohlendioxid abgeben und durch electrocyclic Ringöffnung in *N*-Acyl-enamine übergehen. Versuche mit in 2- und 4-Stellung unterschiedlich substituierten Oxazolium-5-olaten verraten die Richtung der Cycloaddition. — Bei der Umsetzung des 3-Methyl-2.4-diphenyl-oxazolium-5-olats mit Acetaldehyd läßt sich das Primäraddukt mit einer weiteren Molekel Acetaldehyd abfangen und in neuartiger reversibler Umlagerung in einen Oxazolidon-(5)-Abkömmling überführen. Die Zwischenstufe, die bei der Ringöffnung das *N*-Acyl-enamin liefert, ist bei der Reaktion des gleichen Oxazolium-olats mit Mesoxalsäureester abfangbar.

1.3-Dipolar Cycloadditions, 59⁴⁾

Reactions of Mesoionic Oxazolones with Carbonyl Compounds⁵⁾

Oxazolium-5-olates, at their 2.4-positions, react with the carbonyl group of aliphatic and aromatic aldehydes, benzil, pyruvic ester and mesoxalic ester. The primary bicyclic adducts eliminate carbon dioxide and undergo electrocyclic ring opening to *N*-acylenamines. Experiments with oxazolium-5-olates which bear different substituents in 2- and 4-positions show the direction of cycloaddition. — The primary adduct of acetaldehyde and 3-methyl-2.4-diphenyloxazolium-5-olate can be intercepted by a second molecule of acetaldehyde and is converted into an oxazolid-5-one derivative in a novel reversible rearrangement. The intermediate which produces the *N*-acylenamine on ring scission has been trapped in the reaction of the above-mentioned oxazolium-5-olate with diethyl mesoxalate.

Die neuen mesoionischen Oxazolone^{6,7)} (Münchnone) enthalten das System eines Azomethin-ylids und sind hochaktive 1.3-Dipole. Mit Alkinen und Alkenen treten sie unter Kohlendioxid-Abgabe zu Pyrrolen⁸⁾ bzw. Δ^2 -Pyrrolinen⁹⁾ zusammen; die hohen Ausbeuten

¹⁾ Aus der Dissertation *E. Funke*, Univ. München 1967.

²⁾ Versuche München 1964.

³⁾ Aus der Diplomarbeit *H.-L. Panke*, Univ. München 1970.

⁴⁾ 58. Mittel.: *R. Knorr*, *R. Huisgen* und *G. K. Staudinger*, Chem. Ber. **103**, 2639 (1970).

⁵⁾ Vorläufige Mittel.: *R. Huisgen* und *E. Funke*, Angew. Chem. **79**, 320 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 365 (1967).

⁶⁾ *R. Huisgen*, *H. Gotthardt*, *H. O. Bayer* und *F. C. Schaefer*, Angew. Chem. **76**, 185 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 136 (1964); *H. O. Bayer*, *R. Huisgen*, *R. Knorr* und *F. C. Schaefer*, Chem. Ber. **103**, 2581 (1970).

⁷⁾ Übersicht: *R. Huisgen*, Aromaticity, Spec. Publ. Chem. Soc. [London] **21**, 51 (1967).

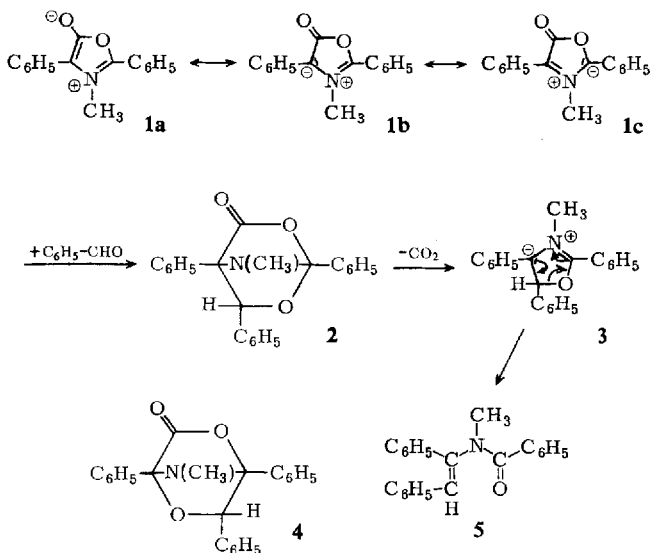
⁸⁾ *R. Huisgen*, *H. Gotthardt*, *H. O. Bayer* und *F. C. Schaefer*, Chem. Ber. **103**, 2611 (1970).

⁹⁾ *H. Gotthardt* und *R. Huisgen*, Chem. Ber. **103**, 2625 (1970).

und die Variationsbreite hinsichtlich der Substitution verleihen diesen Heterocyclen-Synthesen präparative Bedeutung. Azomethin-ylide sind Abkömmlinge von Allyl-Anionen, in denen das mittlere Kohlenstoffatom durch eine Imonium-Funktion ersetzt ist. Von der Qualität der neuen σ -Bindungen, die bei der Cycloaddition entstehen, her beurteilt, sollten auch Heteromehrfachbindungen als Dipolarophile geeignet sein¹⁰. Die Bindungsenergie C—Heteroatom steht derjenigen der C—C nicht nach. Zahlreiche Hetero-Dipolarophile reagierten in der Tat mit Oxazolium-5-olaten¹¹ unter Cycloaddition.

A. Benzaldehyd

Das kristalline gelbe 3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-olat (**1**) löste sich in überschüssigem Benzaldehyd bei 33° unter Freisetzung von 49 Mol-% Kohlendioxid. Im Anschluß an die Hochvakuum-Destillation isolierte man 46% α -[N-Benzoyl-methyl-amino]-stilben (**5**). Die Amid-I-Bande trat bei 1638/cm auf; das Vinylproton-Singulett bei τ 3.48 (CDCl₃) erlaubte keinen Rückschluß, ob es sich bei dem scharfschmelzenden Produkt um den Abkömmling des *trans*- oder *cis*-Stilbens handelt. Mit saurem äthanolischem 2,4-Dinitro-phenylhydrazin gelangte man zu 81% Desoxybenzoin-[2,4-dinitro-phenylhydrazon].



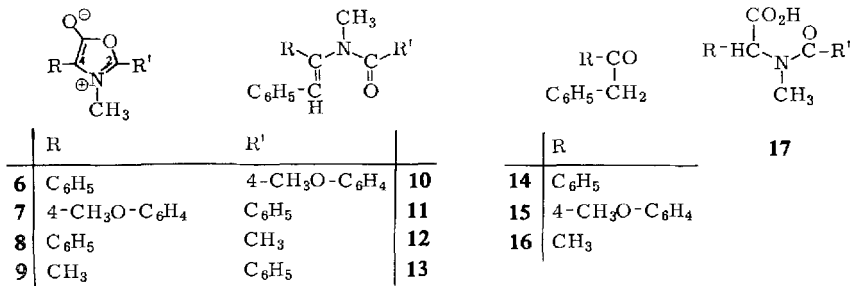
Die Umsetzung von **1** mit Olefinen und Acetylenen folgt der zweiten Reaktionsordnung⁴; das Kohlendioxid tritt also nicht *vor*, sondern *nach* der Reaktion mit dem Dipolarophil aus. Ein entsprechendes Addukt **2** darf man wohl hier postulieren. Die CO₂-Abspaltung hinterläßt das neue, im Gegensatz zu **1** nicht mehr aromatische Azomethin-ylid **3**, das seinerseits den Heteroring elektrocyclisch öffnet unter Bildung

¹⁰ R. Huisgen, Angew. Chem. **75**, 741, 750 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **2**, 633, 641 (1963).

¹¹ In vorausgehenden Mitteilungen haben wir die mesoionischen Oxazolone als Oxazolium-5-oxide bezeichnet. Mit „Oxazolium-5-olat“ folgen wir streng den IUPAC-Regeln: Nomenclature of Organic Chemistry, Section C, S. 68/69, Verlag Butterworths, London 1965.

des Enamids **5**. Erst beim letzteren Reaktionsschritt, der — natürlich nicht nachweisbar — disrotatorisch stattfinden sollte, wird die Konfiguration an der CC-Doppelbindung festgelegt.

Neben **2** läßt sich die Struktur **4** eines überbrückten 1.4-Dioxans für das Primäraddukt diskutieren; mit dem CO₂-Verlust erlischt der Unterschied zwischen **2** und **4**. Dies ist nicht länger der Fall, wenn das Oxazolium-5-olat in 2- und 4-Stellung ungleiche Substituenten trägt. Tatsächlich erbrachte das Mesoion **6**, das eine 4-Methoxyphenyl-Gruppe in 2- und Phenyl in 4-Stellung trägt, mit Benzaldehyd bei 55° zu 56% das Enamid **10**, das mit 85proz. Phosphorsäure bei 100° Anissäure abspaltete und Desoxybenzoin (**14**) lieferte. Vertauschung der 2- und 4-Substituenten in **7** gab das isomere Enamid **11**, aus dessen Hydrolyse 4-Methoxy- α -phenyl-acetophenon (**15**) hervorging.

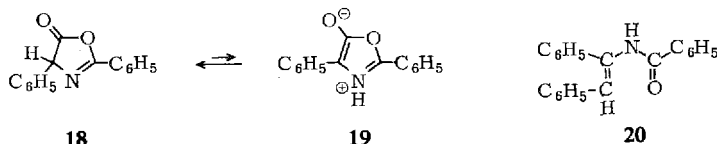


Damit ist bewiesen, daß der Carbonyl-Sauerstoff des Benzaldehyds an die 2-Stellung des mesoionischen Oxazolons tritt. Wenngleich die Oxazolium-olat-Formel **1a** bzw. **6** diese Orientierung nahelegte, war sie keineswegs *a priori* sicher. Die All-Oktett-Grenzformeln **1b** und **1c** unterstreichen, daß 1.3-Dipole Heteroallyl-Anionen sind; *beide* terminalen Zentren haben im Prinzip die Möglichkeit, nucleophil oder elektrophil zu reagieren¹²⁾.

Der gleichen Orientierung folgend, scheinen die Primäraddukte auch dann überbrückte 1.3-Dioxane (vom Typ **2**) zu sein, wenn man Phenyl- und Methyl-Rest als 2- und 4-ständige Substituenten des Oxazolium-5-olats verwendet. Die mesoionischen Oxazolone **8** und **9** sind nicht in Substanz herstellbar, sondern wurden aus den *N*-Acyl-sek.-aminosäuren **17** mit Acetanhydrid bereitet und *in situ* mit Benzaldehyd umgesetzt. Die höchste Ausbeute am α -[*N*-Acetyl-methylamino]-stilben (**12**) aus **17**, R = C₆H₅, R' = CH₃, nämlich 71%, wurde beim Molverhältnis 1 : 2 : 10 der Komponenten bei 136° erhalten. Bei niedrigerer Reaktionstemperatur und größerem Acetanhydrid-Überschuß sank die Ausbeute. Mit viel Acetanhydrid trat die *Dakin-West*-Reaktion des mesoionischen Oxazolons **8** in den Vordergrund¹³⁾. Ganz analog lieferte α -[*N*-Benzoyl-methylamino]-propionsäure mit Acetanhydrid und Benzaldehyd über **9** bis zu 40% des Enamids **13**. NMR-Spektroskopie der Rohprodukte verriet keine wechselseitige Verunreinigung, also von **13** in **12** bzw. **12** in **13**. Die Konstitution der Enamide **12** und **13** folgte wieder aus der Hydrolyse mit starker Phosphorsäure, die Desoxybenzoin (**14**) bzw. Methyl-benzyl-ke-ton (**16**) gab.

¹²⁾ Zur Diskussion vgl. R. Huisgen, J. org. Chemistry **33**, 2291 (1968).

¹³⁾ R. Knorr und R. Huisgen, Chem. Ber. **103**, 2598 (1970).

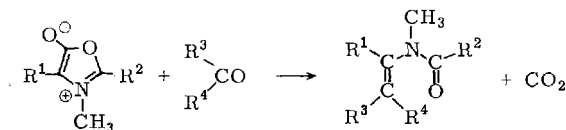


Auch 2.4-Diphenyl- Δ^2 -oxazolinon (**18**), also das Azlacton des *N*-Benzoyl-phenylglycins, ging mit Benzaldehyd bei 130° eine entsprechende Reaktionsfolge ein, die zu 28% des Enamids **20** führte; die NH-Valenzschwingung fand man bei 3200, die Amid-I-Bande bei 1635 und die Amid-II-Bande bei 1573/cm. Die nahezu quantitative Überführung in Desoxybenzoin-[2.4-dinitro-phenylhydrazon] diente dem Konstitutionsbeweis. Wie in unserem Arbeitskreis gefunden¹⁴⁾, unterhalten Azlactone ein Tautomerie-Gleichgewicht mit Oxazolium-5-olaten; die Gleichgewichtskonzentration des gelben **19** neben dem farblosen **18** erwies sich als stark solvensabhängig¹⁴⁾. Über die tautomeren mesoionischen Oxazolone vom Typ **19** vermögen Azlactone Cycloadditionen an Alkine¹⁵⁾ und Alkene¹⁶⁾ einzugehen.

B. Weitere Carbonylverbindungen

Die Oxazolium-5-olate **1** und **6** traten mit 4-Chlor-benzaldehyd in Benzol oder Xylol bei 35–40° unter Bildung von 52% **21** bzw. 51% **22** in Reaktion, während die langsamere Umsetzung von **1** mit Anisaldehyd (45% **23**) etwas höhere Temperatur erforderte (Tab.).

Enamide aus 3-Methyl-oxazolium-5-olaten mit Aldehyden sowie α -Dicarbonylverbindungen



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	%CO ₂	%Ausb.	Enamid Schmp.	Formel
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	49	46	110.5–111.5°	5
C ₆ H ₅	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	63	56	152–153°	10
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	58	17	155–156.5°	11
C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	H	100	71	80–81°	12
CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	62	40	120.5–122°	13
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	H	59	52	140–141°	21
C ₆ H ₅	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	H	87	51	146–147°	22
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	66	45	149–150°	23
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	H	48	46	93–94°	24
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	COC ₆ H ₅	73	60	190–191°	25
C ₆ H ₅	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	COC ₆ H ₅	66	36	169–170°	26
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	CO ₂ CH ₃	49	51	103–103.5°	27
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	66	58	103–104.5°	28

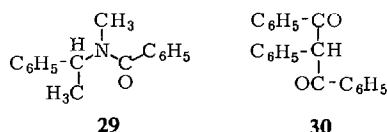
¹⁴⁾ H. Gotthardt, R. Huisgen und H. O. Bayer, J. Amer. chem. Soc. **92**, 4340 (1970).

¹⁵⁾ H. O. Bayer, H. Gotthardt und R. Huisgen, Chem. Ber. **103**, 2356 (1970).

¹⁶⁾ R. Huisgen, H. Gotthardt und H. O. Bayer, Chem. Ber. **103**, 2368 (1970).

Formaldehyd reagierte, als man Paraformaldehyd in siedendem Benzol mit **1** setzte. Das zu 46% isolierte α -[*N*-Benzoyl-methylamino]-styrol (**24**) wies die charakteristischen Deformationsschwingungen der endständigen CH₂-Gruppe bei 915 und 1412/cm auf. Im NMR-Spektrum traten diese beiden Vinylprotonen als Singulets bei τ 4.69 und 5.17 auf. Die katalytische Hydrierung von **24** erbrachte 99% des gesättigten Amids **29**, das aus *N*-Formyl- α -phenyl-äthylamin durch LiAlH₄-Reduktion und Benzoylierung unabhängig bereitet wurde.

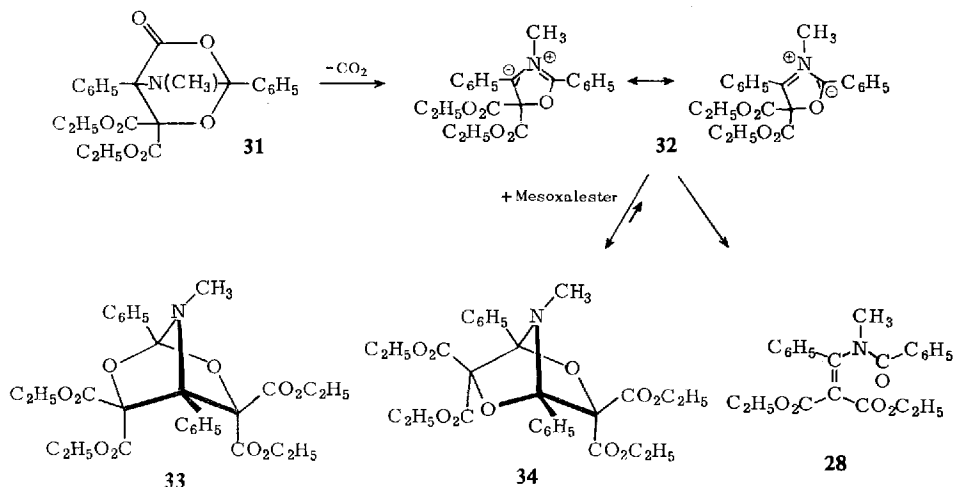
Während einfache Ketone erfahrungsgemäß träge Dipolarophile sind, setzten sich **1** und **6** mit Benzil in Toluol bei 95–100° unter CO₂-Entbindung um. Das zu 60% gebildete **25** zeigte neben dem üblichen Enamid-Carbonyl bei 1637 noch die Valenzschwingung des vinylogenen Säureamids bei 1661/cm. Starke Phosphorsäure bei 100° hydrolysierte **25** zu α,α -Dibenzoyl-toluol (**30**), Methylamin und Benzoesäure.



Brenztraubensäure-methylester setzte aus dem Mesoion **1** in Benzol schon bei Raumtemperatur Kohlendioxid frei. Das zu 51% isolierte Enamid **27** wies im NMR-Spektrum die drei Methyl-Singulets bei τ 6.28, 6.87 und 8.15 auf.

C. Mesoxalsäure-diäthylester

Bislang wurde stillschweigend angenommen, daß Oxazolium-Zwitterionen vom Typ **3** als Vorstufe der Enamide auftreten. Im Fall der Reaktion mit Mesoxalester ließ sich nun diese Azomethin-ylid-Zwischenstufe dank ihrer 1.3-dipolaren Aktivität abfangen.



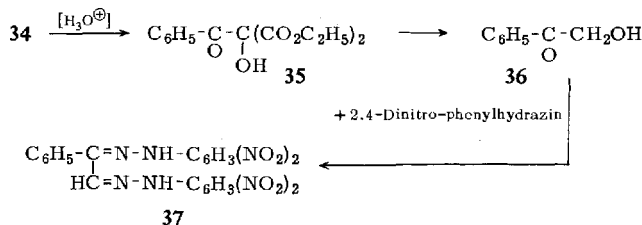
Setzte man Mesoxalsäure-diäthylester der bei Raumtemperatur gerührten toluolischen Suspension des Mesoions **1** langsam zu, gelangte man zu 58% des Enamids **28**. Die Spektren entsprachen dieser Struktur; saure Hydrolyse gab Acetophenon und Benzoesäure.

Bei geringer Stationärkonzentration an Mesoxalester hat das Azomethin-ylid **32** also genügend Zeit für die elektrocyclische Ringöffnung zu **28**. Verfuhr man umgekehrt, indem man **1** in eine ca. 20proz. ätherische Lösung des Mesoxalesters bei 10–15° einrührte, dann entstanden 40% des Bisaddukts **34** neben wenig **28**. Das Azomethin-ylid hatte sich an eine zweite Molekel Mesoxalester — die α -Tricarbonylverbindung ist ein hochaktives Dipolarophil — angelagert. Ein Kontrollversuch lehrte, daß **28** nicht als Zwischenprodukt auf dem Wege zu **34** fungiert. Analoge Bisaddukte (korrekter: 1:2-Addukt minus CO₂) wurden früher bereits aus **1** und *N*-Phenylmaleinimid⁹⁾ sowie aus **19** und Dimethylfumarat¹⁶⁾ erhalten.

Das IR-Spektrum von **34** zeigte das Estercarbonyl bei 1745/cm, dagegen keine Amidbande. Dort, wo man im NMR-Spektrum die Methylen-Quadrupletts der vier Esteräthyl-Gruppen erwartet, findet man eine linienreiche, nicht völlig aufgelöste Absorption. Zwar sind die vier Estergruppen in **34** (oder der Alternativstruktur **33**) paarweise identisch; die Konformationsbetrachtung überzeugt jedoch rasch davon, daß *endo*- und *exo*-ständige Estergruppe *diastereotope* Methylenprotonen besitzen. Das gefundene Multipllett geht somit auf die ineinandergeschachtelten AB-Teile zweier ABX₃-Spektren zurück. Die Methylsignale der Äthylester-Gruppen sind Triplets bei τ 8.70 und 9.02.

Carbonsäure-äthylester-Gruppen, die sich am Asymmetriezentrum befinden, enthalten *diastereotope* Methylenprotonen; es ist bekannt, daß solche Methylenprotonen anisochron sein können¹⁷⁾. **34** ist chiral, **33** als *meso*-Form achiral, wenn man die im Verhältnis zur NMR-Zeitskala rasche N-Inversion außer acht läßt. In beiden Molekülen befinden sich die Estergruppen an *prochiralen* Zentren, was *Diastereotopie* aller 4 Methylenprotonen beinhaltet¹⁸⁾.

Die Zweitaddition des Mesoxalesters an die Zwischenstufe **32** ist reversibel. Bei 160° im Hochvakuum ließ sich Mesoxalester abdestillieren, aus dem Rückstand 80% des Enamids **28** erhalten.

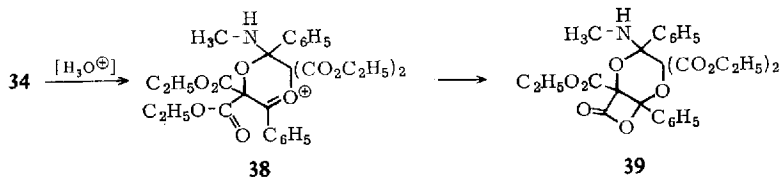


Aus den beiden Richtungen der Zweitaddition des Mesoxalsäureesters an das Azomethin-ylid **32** könnten das 1.3-Dioxan **33** bzw. das 1.4-Dioxan **34** hervorgehen.

¹⁷⁾ N. S. Bowman, D. E. Rice und B. R. Switzer, J. Amer. chem. Soc. **87**, 4477 (1965); M. Raban und K. Mislow, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 3961; J. W. Pavlik und N. Filipescu, ebenda **1969**, 4631.

¹⁸⁾ Siehe K. Mislow und M. Raban, Topics in Stereochemistry **1**, 1 (1967).

Oben wurde die ähnliche Alternative zwischen **2** und **4** zugunsten des 1.3-Dioxans **2** klar entschieden. Wie das Oxazolium-5-olat **1** leitet sich auch das Zwitterion **32** von einem cyclischen Imido-ester ab. Dennoch scheint hier die Struktur **34** eines 1.4-Dioxan-Derivats zuzutreffen. Die saure Hydrolyse mit Salzsäure in siedendem Dioxan liefert nämlich nicht Benzoesäure, wie für **33** erwartet; in Gegenwart von 2,4-Dinitrophenylhydrazin isolierte man 8% des Phenylglyoxal-osazons **37**. **35** und **36** sind plausible Zwischenstufen auf diesem Wege. Die Möglichkeit tiefgreifender säurekatalysierter Umlagerungen zwingt zu einem Vorbehalt hinsichtlich der Konstitution **34**.

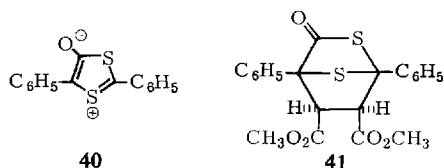


Salzsäure/Dioxan unter milderen Bedingungen, nämlich bei Raumtemperatur, überführte **34** in 54proz. Ausbeute in eine Verbindung $C_{27}H_{29}NO_{10}$, in der wir das β -Lacton **39** vermuten. Das Kernresonanzspektrum verrät drei Esteräthyle in verschiedener Umgebung; wieder geben die Methylengruppen Anlaß zu einem linienreichen Multipllett. Im IR-Spektrum (KBr) treten zwei Ester-Carbonylbanden bei 1755 und 1737/cm auf; eine starke Absorption bei 1820/cm muß einem β -Lacton zugeordnet werden. Die NH-Schwingung bei 3390/cm ist möglicherweise intramolekular verbrückt.

Die Zwischenstufe **38** erscheint auf dem Weg zu **39** möglich. Das bicyclische System **34** enthält eine α -Amino-äther-Gruppierung. Daß bei der Säurebehandlung nicht die Bindung C—O geöffnet und ein Imonium-Ion gebildet wird, ist eine Anomalie, die vielleicht von der geringen Basizität der Äthersauerstoffatome in Nachbarschaft der Estergruppen herrührt. Statt dessen folgt der N-Protonierung eine NC-Ringöffnung zum Oxonium-Ion **38**. Die Formeln **34** und **39** bedürfen weiterer Bestätigung.

D. Acetaldehyd

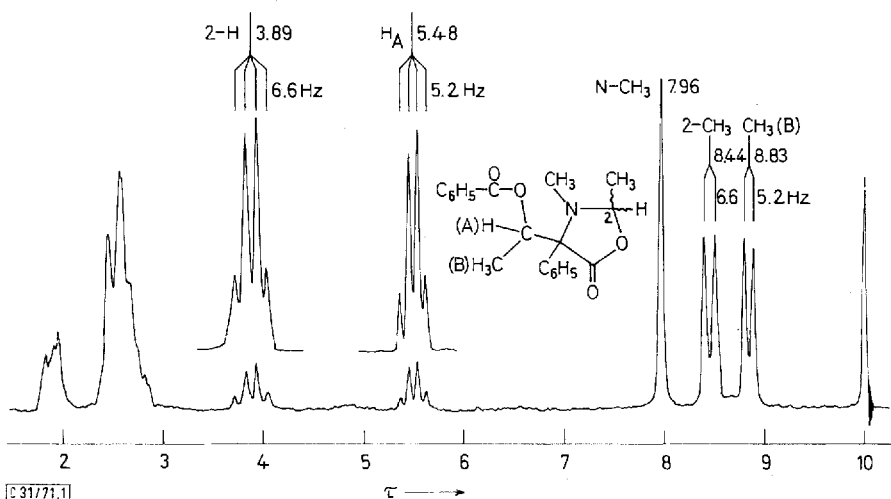
Das eingangs formulierte Reaktionsschema enthält noch eine weitere, nicht direkt nachgewiesene Zwischenstufe, nämlich das Primäraddukt **2**. Auch bei den Umsetzungen der Oxazolium-5-olate mit Alkinen und Alkenen ist die Kohlendioxid-Eliminierung rasche Folgereaktion. Lediglich bei dem mesoionischen System **40** fanden Gotthardt und Christl¹⁹⁾ stabile Primäraddukte der 1.3-Dipolaren Cycloaddition an Olefine, z. B. das Maleinester-Addukt **41**.



¹⁹⁾ H. Gotthardt und B. Christl, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 4751.

Es bedeutete daher eine Überraschung, daß sich **1** in ätherischem Acetaldehyd bei 0–16° löste und zu 74% ein „echtes“ 1:2-Addukt (d. h. ohne Abgabe von CO₂) bildete. Im „Bisaddukt“ **34** des Mesoxalsäureesters nimmt die zweite Molekel des Dipolarophils die Stelle des aus dem Primäraddukt **31** verdrängten Kohlendioxids ein. Offensichtlich hat hier das Acetaldehyd-Primäraddukt **42** mit der zweiten Aldehydmolekel andersartig reagiert.

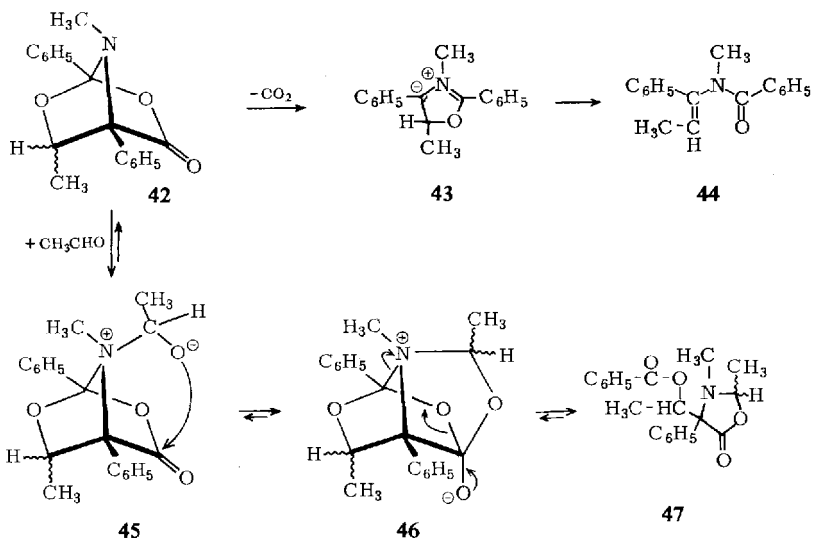
Das kristalline 1:2-Addukt zeigte im IR-Spektrum starke Absorptionen bei 1715 und 1788/cm, die einer offenkettigen konjugierten Carbonester-Gruppe und dem Carbonyl eines 5gliedrigen Lactonringes zugeordnet werden können. Das NMR-



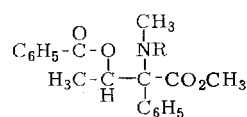
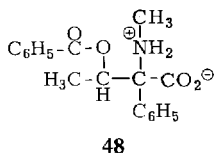
NMR-Spektrum des 2.3-Dimethyl-4-[α -benzoyloxy-äthyl]-4-phenyl-oxazolidons-(5) (**47**) bei 60 MHz in CDCl₃ mit Tetramethylsilan als innerem Standard

Spektrum (Abbild.) läßt keinen Zweifel daran, daß das Strukturelement CH₃—CH zweier Acetaldehyd-Moleküle im Bisaddukt, allerdings in verschiedener Bindungsweise, erhalten geblieben ist. Die Oxazolidon-Struktur **47** trägt den spektralen Eigenschaften Rechnung und wird weiter unten durch systematischen Abbau gestützt. Die beiden tert. Protonen, in der Abbild. als H_A und 2-H gekennzeichnet, weisen um 1.59 ppm verschiedene τ -Werte auf. Die Nachbarschaft einer O- und einer N-Funktion bzw. nur einer O-Funktion steht mit diesem $\Delta\tau$ im Einklang.

Nachstehend ist ein möglicher Reaktionsweg vom Primäraddukt **42** über **45** und **46** zum isolierten 1:2-Addukt **47** skizziert. Die Verbrückung von Stickstoff und Carbonylgruppe in **42** durch eine zweite Molekel Acetaldehyd muß rascher erfolgen als die zu **43** führende CO₂-Entbindung. Die von **46** ausgehende Fragmentierung, der zwei Ringe zum Opfer fallen, erscheint nur auf den ersten Blick abenteuerlich; keiner der Schritte ist ungewöhnlich. Warum tritt diese Folgereaktion gerade mit Acetaldehyd und nicht mit dem reaktiveren Formaldehyd auf? Formaldehyd wurde beim Versuch mit *Paraformaldehyd* (S. 1536) nur in kleiner Stationärkonzentration freigesetzt. Acetaldehyd wurde hier dagegen in 30proz. Lösung eingesetzt.

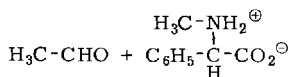
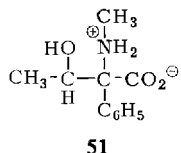


Die Umsetzung von **42** mit der zweiten Molekel Acetaldehyd scheint reversibel zu sein²⁰. In Xylol bei 115° zerfiel das 1 : 2-Addukt **47** in α -[*N*-Benzoyl-methylamino]-propenylbenzol (**44**, 32%), Acetaldehyd und Kohlendioxid. Damit wird auch hier die Stufe des Enamids erreicht. Saures 2,4-Dinitro-phenylhydrazin spaltete **44** und gab 92% Propiophenon-Derivat.



49: R = H

50: R = CO-C₆H₄-NO₂-(4)



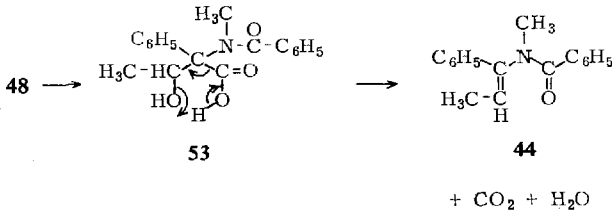
52

Der Oxazolidonring von **47** enthält eine verkappte Acetaldehyd-Molekel. 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in äthanolischer Schwefelsäure öffnete schon in der Kälte den Ring unter Bildung von 90% Acetaldehyd-[2,4-dinitro-phenylhydrazon] und 88% der Aminosäure **48**. Dem IR-Spektrum von **48** sind die breite Ammonium-Valenzschwingung bei 2250–3100, die Carboxylat-Bande bei 1620 und die Schwingung eines konjugierten Carbonesters bei 1723/cm zu entnehmen. Im kristallinen Hydrochlorid fand man die Carboxylat-Schwingung gegen die des Carboxyls bei 1733/cm

²⁰ Auch andere Reaktionswege für **47** → **44** sind denkbar. L. c. 1), S. 22, wird ein Mechanismus bevorzugt, der mit einer Fragmentierung des Oxazolidonrings unter Bildung eines Imonium-benzoats einsetzt.

ausgetauscht. Der mit Diazomethan²¹⁾ aus **48** erhaltene Methylester **49** wies die NH-Valenzschwingung bei 3316/cm auf, während die Esterabsorptionen in einer starken Bande bei 1714/cm zusammenfielen. Auch das NMR-Spektrum stand mit **49** im Einklang. Im *N-p*-Nitrobenzoyl-Derivat **50** fand sich die Amid-I-Bande bei 1638/cm.

Schon 2*n* NaOH bei Raumtemperatur hydrolysierte **48** zu Benzoesäure und dem Threonin-Abkömmling **51**. Mit Threonin²²⁾ teilt **51** die Eigenschaft, mit heißem Alkali Acetaldehyd abzuspalten; 63% *N*-Methyl-phenylglycin (**52**) wurden als Hydrochlorid isoliert und identifiziert.



Eine unerwartete Eigenschaft von **48**, die zunächst den konstitutionellen Rückschluß erschwerte: Die Hochvakuum-Thermolyse bei 170–180° erbrachte ebenfalls das *N*-Benzoyl-enamin **44**! Wir vermuten eine Benzoylwanderung vom Sauerstoff an den Stickstoff und eine Fragmentierung der β -Hydroxy-carbonsäure **53**, die bekannten Vorbildern folgt²³⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sei für freundliche Förderung gedankt. Die Mikroanalysen wurden dankenswerterweise von Herrn H. Schulz und Frau M. Schwarz ausgeführt, die Spektren von Herrn H. Huber aufgenommen.

Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren wurden in CDCl₃-Lösung mit einem Varian A-60 unter Verwendung von Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen. Für die Aufnahme der IR-Spektren standen ein Leitz-Gerät, Modell III, sowie der Perkin-Elmer-Gitterspektrograph 125 zur Verfügung. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Cycloadditionen verschiedener Oxazolium-5-olate an Benzaldehyd

α -[*N*-Benzoyl-methylamino]-stilben (**5**): Man rührte eine Suspension von 2.51 g (10.0 mMol) 3-Methyl-2.4-diphenyl-oxazolium-5-olat (**1**)⁶⁾ in 15 ccm säurefreiem Benzaldehyd im 33°-Bad. Nach 75 Min. wurde klare Lösung erzielt und die CO₂-Entwicklung (Nitrometer, angesäuerte gesättigte Natriumchloridlösung) mit 124 ccm (49%) abgeschlossen. Nach Entfernen des überschüss. Benzaldehyds unter 11 Torr gingen bei 170–180° (Bad)/0.001 Torr 2.46 g gelbes, glasig erstarrendes Öl über. Digerieren mit Methanol erbrachte unter Aufarbeitung der Mutterlauge 1.43 g (46%) farblose Kristalle mit Schmp. 110.5–111.5°. Erneutes Umlösen aus Methanol erhöhte den Schmp. der Prismen nicht mehr.

²¹⁾ Zur Veresterung von Aminosäuren mit Diazomethan: R. Kuhn und H. W. Ruelius, Chem. Ber. **83**, 420 (1950).

²²⁾ Th. Wieland und L. Wirth, Chem. Ber. **82**, 468 (1949).

²³⁾ C. A. Grob und P. W. Schiess, Angew. Chem. **79**, 1, 4 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 1 (1967).

IR (KBr): C=O 1638, C=C als Schulter \sim 1618, Vinyl-CH-Wagging 789, C₆H₅-Wagging (immer mit fallender Stärke) 694, 767, 702, 752/cm.

NMR: 3 C₆H₅ m τ 2.40–3.10, Vinyl-H s 3.48, NCH₃ 6.66.

C₂₂H₁₉NO (313.4) Ber. C 84.31 H 6.11 N 4.47 Gef. C 84.08 H 6.02 N 4.39

Saure Hydrolyse von 5: 109 mg (0.35 mMol) **5** wurden in 20 ccm 0.15 *m* 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in wäbr.-äthanol. Schwefelsäure 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten saugte man 106 mg (81%) goldorange glänzender Schuppen vom Schmp. 198–199.5° ab. Schmp., Misch-Schmp. und IR-Vergleich erwiesen die Identität mit authent. *Desoxybenzoin-[2,4-dinitro-phenylhydrazon]*. Die mit Wasser versetzte Mutterlauge schüttelte man mit Äther aus. Dessen Rückstand erbrachte *Benzoessäure* bei der Hochvak.-Sublimation.

α -[*N*-Anisoyl-methylamino]-stilben (**10**): 8.18 g (29 mMol) 3-Methyl-4-phenyl-2-[4-methoxyphenyl]-oxazolium-5-olat (**6**)⁶ und 20 ccm Benzaldehyd rührte man unter Reinstickstoff im 55°-Bad, wobei in 75 Min. 18.1 mMol CO₂ (63%) freigesetzt wurden. Nach Abdestillieren des Aldehyds kristallisierten aus Methylenchlorid/Äthanol in mehreren Fraktionen 5.52 g (56%) mit Schmp. 139–146°; aus Essigester farblose, bei 152–153° schmelzende Nadeln. NMR-Spektroskopie der Mutterlauge verriet kein stellungsisomeres *N*-Acyl-enamin.

IR (KBr): Amid-I 1638, C=C 1610, C–O 1252, Vinyl-CH-Wagging 795, C₆H₄-Wagging 832, C₆H₅-Wagging 765, 697, 751/cm.

NMR: 14 arom. H m τ 2.40–3.60, Vinyl-H s 3.46, OCH₃ s 6.32, NCH₃ s 6.70.

C₂₃H₂₁NO₂ (343.3) Ber. C 80.44 H 6.16 N 4.08 Gef. C 80.53 H 6.21 N 4.19

Saure Hydrolyse von 10: 948 mg (2.8 mMol) **10** erhitzte man mit 10 ccm 85proz. Phosphorsäure 2.5 Stdn. auf dem Dampfbad. Nach Aufarbeitung mit Wasser/Äther entzog man der Ätherphase mit Lauge 140 mg (33%) *Anissäure*. Den Neutralanteil, 345 mg (64%) *Desoxybenzoin (14)*, überführte man in das bei 199–201° schmelzende 2,4-Dinitro-phenylhydrazon, das durch Mischprobe mit authent. Präparat identifiziert wurde.

β -[*N*-Benzoyl-methylamino]- β -[4-methoxy-phenyl]-styrol (**11**): 2.81 g (10 mMol) 3-Methyl-2-phenyl-4-[4-methoxy-phenyl]-oxazolium-5-olat (**7**)⁶ wurden mit 15 ccm Benzaldehyd 3 Stdn. bei 45–50° gerührt, wobei 58% CO₂ austraten. Überschüss. Benzaldehyd wurde im Wasserstrahlvak. entfernt. Aus Methylenchlorid/Äthanol erhielt man 0.58 g (17%) mit Schmp. 155–156.5°.

IR (KBr): C=O 1646, C=C 1611, C–O 1260, Vinyl-CH-Wagging 801; C₆H₄-Wagging 843, 833; C₆H₅-Wagging 703, 741, 736/cm.

NMR: 14 arom. H m τ 2.40–3.30, Vinyl-H s 3.62, OCH₃ s 6.17, NCH₃ s 6.71.

C₂₃H₂₁NO₂ (343.4) Ber. C 80.44 H 6.16 N 4.08 Gef. C 80.60 H 6.04 N 4.12

Saure Hydrolyse von 11: Die Behandlung von 1.39 g (4.05 mMol) **11** mit 15 ccm 85proz. Phosphorsäure erfolgte wie oben und erbrachte nach Umlösen aus Methanol 0.78 g (85%) 4-Methoxy-*o*-phenyl-acetophenon (**15**) mit Schmp. 73–74° (Lit.²⁴): 76°).

C₁₅H₁₄O₂ (226.2) Ber. C 79.62 H 6.24 Gef. C 79.37 H 6.15

α -[*N*-Acetyl-methylamino]-stilben (**12**): 2.07 g (10.0 mMol) *N*-Methyl-*N*-acetyl-phenylglycin (**17**, R = C₆H₅, R' = CH₃)⁸, 10 ccm (99 mMol) Benzaldehyd und 2.0 ccm (21 mMol) Acetanhydrid erhitzte man 30 Min. im 135°-Ölbad, wobei 96% CO₂ austraten. Nach Abdestillieren von Essigsäure, Acetanhydrid und Benzaldehyd ergab die Destillation bei 170–180° (Bad)/0.001 Torr 1.87 g blaßgelben Öls, das aus Äther/Petroläther kristallisierte: 1.78 g (71%) mit Schmp. 80–81°.

²⁴ E. Ney, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 2445 (1888).

In einer Versuchsreihe variierte man Stöchiometrie und Reaktionstemp.; im Anschluß an die Hochvak.-Destillation wog man Tetrachloräthan als NMR-Standard zu und verglich mit der Fläche des Vinyl-H-Singulets von **12**. Beim Molverhältnis 1 : 5 : 5 von Aminosäure, Benzaldehyd und Acetanhydrid ergaben Versuche bei 85°, 109° und 136° (Badtemp.) CO₂-Ausb. von 87, 99 und 96% sowie **12**-Ausb. von 20, 44 und 51%. Ein 136°-Versuch mit 1 : 10 : 2 erbrachte 100% CO₂ und 71% **12**.

IR (KBr): C=O 1648, C=C Schulter bei 1625, C₆H₅-Wagging 687, 766/cm.

NMR: 2 C₆H₅ als s bei τ 2.57 und 2.64, Vinyl-H s 3.11, NCH₃ s 6.89, CCH₃ s 8.13.

C₁₇H₁₇NO (251.3) Ber. C 81.24 H 6.82 N 5.57 Gef. C 81.37 H 6.85 N 5.72

Saure Hydrolyse von 12: Mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin wie oben gelangte man nach Umlösen aus Äthanol zum Desoxybenzoin-(2,4-dinitro-phenylhydrazon) mit Schmp. 196–198°. Die Hydrolyse von **12** mit 85proz. Phosphorsäure lieferte nach Hochvak.-Destillation 50% Desoxybenzoin (**14**).

β-[N-Benzoyl-methylamino]-β-methyl-styrol (13): 6.21 g (30 mMol) *N-Methyl-N-benzoyl-alanin* (**17**, R = CH₃, R' = C₆H₅)⁸⁾, 15 ccm (148 mMol) Benzaldehyd und 15 ccm (160 mMol) Acetanhydrid rührte man 5 Stdn. unter Stickstoff im 103°-Ölbäd; 62% CO₂. Aus Essigester kristallisierten 1.70 g **13** mit Schmp. 117–121°. Weitere 0.81 g (zusammen 33%) gewann man durch Destillation des Mutterlaugen-Rückstandes bei 170–180°/0.001 Torr und Kristallisation aus Methylenchlorid/Essigester. Rein-Schmp. 120.5–122°.

Auch hier wurde in einer Serie von Versuchen mit NMR-Ausbeute-Bestimmung (Dioxan als Standard) die Bildung des Enamids **13** optimiert. 40% Ausb. waren das Resultat, wenn die Komponenten im 1 : 10 : 2-Verhältnis bei 138° umgesetzt wurden.

IR (KBr): C=O 1635, Vinyl-CH-Wagging 789, C₆H₅-Wagging 697, 731, 758, 704/cm.

NMR: 2 C₆H₅ s τ 2.77 (breit), Vinyl-H s (verbreitert durch Allylkopplung) 4.02, NCH₃ s 6.79, CCH₃ s 8.06.

C₁₇H₁₇NO (251.3) Ber. C 81.24 H 6.82 N 5.57 Gef. C 81.23 H 6.82 N 5.67

Saure Hydrolyse von 13: a) 610 mg **13** wurden mit äthanol.-wäbr. schwefelsaurem 2,4-Dinitro-phenylhydrazin 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Roh-Hydrazon wurde aus Essigester an Aluminiumoxid (neutral, Akt.-St. 1) chromatographisch gereinigt. Aus Essigester kamen 0.37 g (48%) Phenylacetone-(2,4-dinitro-phenylhydrazon) in orangefarbenen Spießern vom Schmp. 152–153° (Lit.²⁵⁾: 155.5–156.5°).

C₁₅H₁₄N₄O₄ (314.3) Ber. C 57.32 H 4.49 N 17.83 Gef. C 57.09 H 4.67 N 17.82

b) Nach 2stdg. Erhitzen von 0.74 g **13** mit 5 ccm 85proz. Phosphorsäure auf dem Dampfbad verdünnte man mit Wasser, schüttelte mit Benzol aus und entzog der Benzolphase mit 2*n* NaOH 0.12 g (33%) Benzoesäure mit Schmp. 119–120°. Das Neutralprodukt wurde bei 55–60° (Bad)/0.5 Torr destilliert: 0.23 g (58%) Phenylacetone (**16**) mit *n*_D²⁰ 1.5164 (Lit.²⁶⁾: 1.5168). Ein authent. Präparat stimmte in Brechungsindex und IR-Spektrum überein.

α-Benzamino-stilben (20): 2.37 g (10 mMol) 2,4-Diphenyl-Δ²-oxazolinon-(5) (**18**)¹⁴⁾ und 10 ccm frisch destillierten Benzaldehyds erhitzte man 5 Stdn. auf 130°, wobei sich mit einer Halbreaktionszeit von 60 Min. 83% CO₂ entwickelten. Man engte unter 11 Torr ein und erhielt in einigen Tagen aus Methanol 841 mg (28%) farblose Kristalle mit Schmp. 171–172°; aus 90proz. Methanol umgelöst, schmolzen die Nadeln bei 172–173°.

²⁵⁾ W. D. McPhee und E. Klingsberg, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1132 (1944).

²⁶⁾ O. Wallach, Liebigs Ann. Chem. **332**, 305, 317 (1904).

IR (KBr): NH 3200, Amid-I 1635, Amid-II 1572, Vinyl-CH-Wagging (?) 852, C₆H₅-Wagging 686, 702, 757/cm.

C₂₁H₁₇NO (299.4) Ber. C 84.25 H 5.72 N 4.68 Gef. C 84.10 H 5.74 N 4.59

Saure Hydrolyse von 20: 100 mg **20** wurden mit 4 ccm äthanol.-phosphorsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung 1 Stde. gekocht; schon nach 10 Min. schied sich das Hydrazon ab. Nach Absaugen, Waschen mit Methanol und Trocknen erhielt man 125 mg (99%) orangefarbene Nadeln mit Schmp. 203–204°, in Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit authent. *Desoxybenzoin-[2,4-dinitrophenylhydrazon]* identisch.

IR (KBr): NH 3290, C=N 1610, NO₂ 1311, 1331, 1508; C₆H₅-Wagging 738, 695, 767; C₆H₃-Wagging 832/cm.

Andere aromatische Aldehyde

α-[N-Benzoyl-methylamino]-β-[4-chlor-phenyl]-styrol (21): 2.51 g (10.0 mMol) **1** und 4.20 g (30 mMol) 4-Chlor-benzaldehyd reagierten bei 30 Min. Rühren in 10 ccm absol. Xylol im 37°-Bad unter Entwicklung von 59% CO₂. Temperatursteigerung auf 72° brachte kaum noch Vermehrung der Gasausbeute. Bei 170–180°/0.0001 Torr gingen 2.84 g gelbes hochviskoses Öl über, das beim Anreiben mit Methanol 1.80 g (52%) farblose Kristalle mit Schmp. 132–136° abschied. Aus Äthanol/Petroläther Prismen mit Schmp. 140–141°.

IR (KBr): Amid-I 1638, CH-Wagging 768, 704, 817, 729, 788/cm.

C₂₂H₁₈ClNO (347.9) Ber. C 75.98 H 5.22 N 4.03 Gef. C 75.95 H 5.38 N 4.18

α-[N-Anisoyl-methylamino]-β-[4-chlor-phenyl]-styrol (22): 2.81 g (10 mMol) **6** reagierten mit 4.20 g (30 mMol) 4-Chlor-benzaldehyd in 10 ccm Benzol bei 36–40° in 72 Min. unter Abgabe von 87% CO₂. Nach Abdestillieren des überschüss. Aldehyds im Hochvak. isolierte man aus dem Rückstand mit Methylchlorid/Essigester 1.93 g (51%) farblose, bei 141–146° schmelzende Kristalle. Aus Essigester Schmp. 146–147°.

IR (KBr): Amid-I 1632, C=C 1610, C—O 1255, Vinyl-CH-Wagging (?) 814, C₆H₄-Wagging 838, C₆H₅-Wagging 779, 769, 700/cm.

NMR: 11 arom. H m τ 2.4–3.0; Vinyl-H s 3.52 fällt mit einem Ast des Hochfeldteils des AA'BB'-Spektrums des Methoxyphenyl-Restes zusammen; OCH₃ s 6.30, NCH₃ 6.73. In DMSO erscheint das Vinyl-H bei 3.25 zwischen den Teilstücken des arom. AA'BB'-Spektrums.

C₂₃H₂₀ClNO₂ (377.9) Ber. C 73.10 H 5.33 N 3.71 Gef. C 73.32 H 5.22 N 3.65

α-[N-Benzoyl-methylamino]-β-[4-methoxy-phenyl]-styrol (23): 2.51 g (10 mMol) **1** wurden 70 Min. in 15 ccm säurefreiem Anisaldehyd bei 36° gerührt, wobei 32% CO₂ austraten. In 6 Stdn. steigerte man die Badtemp. auf 110°; insgesamt 66% CO₂. Destillation bei 180 bis 195° (Bad)/0.0001 Torr gab 2.75 g gelbes Öl und daraus mit Methanol 1.55 g (45%) farblose Blättchen, Schmp. 149–150° (Äthanol/Essigester).

IR (KBr): Amid-I 1640, C—O 1250, Vinyl-CH-Wagging (?) 792, C₆H₄-Wagging 826, C₆H₅-Wagging 698, 774, 759/cm.

C₂₃H₂₁NO₂ (343.4) Ber. C 80.44 H 6.16 N 4.08 Gef. C 80.52 H 6.18 N 4.08

Formaldehyd

α-[N-Benzoyl-methylamino]-styrol (24): Die Suspension von 5.02 g (20 mMol) **1** und 1.50 g (50 mMol CH₂O) Paraformaldehyd in 50 ccm absol. Benzol erhitzte man zum Sieden; nach 1 Stde. war das gelbe **1** in Lösung gegangen. Nach weiteren 45 Min. — 48% CO₂ wurden

freigesetzt — filtrierte man heiß vom überschüss. Paraformaldehyd. Bei 130–140° (Bad)/0.0004 Torr destillierten 2.77 g hellgelbes Öl, aus dem man mit Äthanol/Petroläther 2.16 g (46%) farblose Prismen mit Schmp. 93–94° erhielt.

IR (KBr): Amid-I 1637, Vinyl-CH₂-Wagging (?) 912 (st), C₆H₅-Wagging 695, 773/cm.

NMR: 2 C₆H₅ m (stark gegliedert) τ 2.45–3.00, 2 Vinyl-H s 4.69 und 5.17, NCH₃ s 6.78.

C₁₆H₁₅NO (237.3) Ber. C 80.98 H 6.37 N 5.90 Gef. C 81.12 H 6.58 N 5.77

N-Methyl-*N*-[α -phenyl-äthyl]-benzamid (**29**): 250 mg **24** wurden in 20 ccm Methanol in Gegenwart von 50 mg 10proz. Palladium-Kohle bei Raumtemp. 24 Stdn. geschüttelt. Bei 110–120° (Bad)/0.001 Torr gingen 250 mg (99%) farbloses Öl über, IR- und NMR-identisch mit dem Produkt nachstehender Synthese.

IR (KBr): Amid-I 1630/cm.

NMR: 2 C₆H₅ s τ 2.55 und 2.65, tert. CH m (schlecht aufgelöst) 4.35, NCH₃ s 7.30, CCH₃ d 8.42 mit *J* = 6.9 Hz.

Unabhängige Synthese von 29: a) 6.32 g α -Phenyl-äthylamin wurden in 50 ccm Äthylformiat 7 Stdn. rückfließend gekocht. Nach Abdestillieren überschüss. Esters nahm man in Äther auf, zog mit 0.5*n* HCl aus, wusch mit Wasser und destillierte bei 160–165°/12 Torr 7.16 g (92%) farbloses, kristallin erstarrendes Öl; aus Äther/Petroläther kam das *N*-[α -Phenyl-äthyl]-formamid mit Schmp. 42.5–43.5°.

b) 5.17 g (84.7 mMol) vorstehenden Formamid-Derivats in 50 ccm absol. Äther tropfte man zu 1.60 g (42 mMol) LiAlH₄ in 50 ccm Äther. Nach 15stdg. Rühren bei Raumtemp. kochte man 3 Stdn. unter Rückfluß und arbeitete durch tropfenweises Einrühren von 20proz. Natronlauge auf. Die Ätherlösung wurde mit 5 mal 20 ccm 2*n* HCl ausgezogen; die sauren Auszüge machte man natronalkalisch und nahm das Amin in Chloroform auf. Bei 75–85° (Bad)/12 Torr gingen 3.00 g (64%) Methyl-[α -phenyl-äthyl]-amin farblos über.

c) 3.00 g (22 mMol) vorstehenden sek. Amins löste man in 20 ccm Chloroform, rührte mit 1.33 g (33 mMol) Natriumhydroxid in 50 ccm Wasser und tropfte 4.20 g (30 mMol) Benzoylchlorid in 15 ccm Chloroform zu. Nach 15stdg. Rühren trennte man die organische Phase ab und destillierte bei 205–210° (Bad)/14 Torr 5.16 g (97%) **29** als blaßgelbes Öl. Ein säulenchromatographisch an Aluminiumoxid (neutral, Akt.-St. 3) mit Benzol gereinigtes Präparat wurde spektral verglichen und analysiert.

C₁₆H₁₇NO (239.3) Ber. C 80.30 H 7.16 N 5.85 Gef. C 79.98 H 7.03 N 5.60

α -Dicarbonylverbindungen als Dipolarophile

α -[*N*-Benzoyl-methylamino]- β -benzoyl-stilben (**25**): 2.51 g (10 mMol) **1** und 8.40 g (40 mMol) Benzil rührte man in 10 ccm absol. Toluol im 100°-Bad, wobei in 160 Min. 73% Kohlendioxid entbunden wurden. Den größten Teil des Benzil-Überschusses destillierte man bis 135° (Badtemp.)/0.0001 Torr ab. Den Rückstand digerierte man mit Methanol und kristallisierte den abgesaugten Anteil aus Äthanol/Essigester um: 2.49 g (60%) blaßgelbes **25** mit Schmp. 170–185°. Aus Äthanol/Essigester 190–191°.

IR (KBr): Keton-CO 1661, Amid-I 1637, C₆H₅-Wagging 690, 702, 778, 763/cm.

C₂₉H₂₃NO₂ (417.5) Ber. C 83.43 H 5.55 N 3.36 Gef. C 83.40 H 5.56 N 3.62

Saure Hydrolyse von 25: Nach 1 täg. Aufbewahren in konz. Schwefelsäure wurde **25** zurück-erhalten. — 1.53 g (3.7 mMol) **25** erhitzte man 5 Stdn. in 15 ccm 85proz. Phosphorsäure im

105°-Bad. Aufarbeitung mit Wasser/Äther ergab aus kleinem Volumen Äther 695 mg (63%) *a,a*-Dibenzoyl-toluol (**30**) mit Schmp. 151–152°; aus Äthanol Schmp. 152–153° (Lit. 27): 149–150°.

IR (KBr): starke Banden bei 1660, 1696/cm.

$C_{21}H_{16}O_2$ (300.3) Ber. C 83.98 H 5.37 Gef. C 84.04 H 5.16

Der äther. Mutterlauge entzog man mit Natriumcarbonatlösung 310 mg (69%) *Benzoesäure*. Schließlich gewann man aus der Ätherlösung 56 mg einer neutralen, nicht identifizierten Substanz, die in rubinroten Würfeln mit Schmp. 153.5–154.5° kristallisierte; Gef. C 89.52, H 4.75, kein N.

α -[*N*-Anisoyl-methylamino]- β -benzoyl-stilben (**26**): 1.40 g (5.0 mMol) **6** reagierten mit 3.15 g (15 mMol) *Benzil* in 5 ccm Toluol bei 95°; 66% CO_2 in 4 Std. Überschuss. Benzil wurde wie oben abdestilliert. Aus Methanol/Essigester kamen 0.81 g (36%), Schmp. 169 bis 170°.

IR (KBr): Keton-CO 1660, Amid-I 1631, C=C 1603, C–O 1249, C_6H_4 -Wagging 838, C_6H_5 -Wagging 702, 697, 763, 751/cm.

$C_{30}H_{25}NO_3$ (447.5) Ber. C 80.51 H 5.63 N 3.13 Gef. C 80.33 H 5.65 N 3.11

β -[*N*-Benzoyl-methylamino]- α -methyl-zimtsäure-methylester (**27**): 5.02 g (20 mMol) **1** und 5.10 g (50 mMol) *Brenztraubensäure-methylester* rührte man in 25 ccm Benzol bei Raumtemp., wobei in 16 Std. 49% CO_2 entwichen. Nach Entfernen von Solvens und überschüss. Dipolarophil bei 30°/0.5 Torr rieb man das gelbe Öl mit Petroläther/Äthanol an und isolierte unter Aufarbeitung der Mutterlauge 3.18 g (51%) mit Schmp. 101–103°. Aus Cyclohexan Schmp. 103–103.5°.

IR (KBr): Ester-CO 1687, 1706, Amid-I 1642, C–O 1125, 1251; C_6H_5 -Wagging 700, 721, 763. Zwei Estercarbonyl-Absorptionen legten zunächst den Gedanken an ein *cis-trans*-Isomerengemisch nahe. Dagegen sprachen der scharfe Schmp. und das NMR-Spektrum; wir halten ein *cis-trans*-Gleichgewicht, dessen Einstellung rasch ist bezogen auf die NMR-Zeitskala, für unwahrscheinlich. Unterschiedliche Konformationen im Kristall, *Fermi*-Resonanz und anderes können zur Carbonylbanden-Aufspaltung führen.

NMR: OCH_3 s τ 6.28, NCH_3 s 6.87, CCH_3 s 8.15.

$C_{19}H_{19}NO_3$ (309.4) Ber. C 73.76 H 6.19 N 4.53 Gef. C 74.12 H 6.25 N 4.56

Reaktionen mit Mesoxalsäure-diäthylester

[α -(*N*-Benzoyl-methylamino)-benzyliden]-malonsäure-diäthylester (**28**): In die Suspension von 2.51 g (10 mMol) **1** in 10 ccm absol. Toluol rührte man in 20 Min. 3.50 g (20 mMol) *Mesoxalsäure-diäthylester* in 10 ccm Toluol ein; unter Entwicklung von 66% CO_2 entstand eine gelbe Lösung. Solvens und Dipolarophil-Überschuß wurden unter 12 Torr abdestilliert. Der Rückstand kristallisierte aus Methanol: 2.19 g (58%) mit Schmp. 100–102°. Aus Cyclohexan Schmp. 103–104.5°.

IR (KBr): Ester-CO 1726 (st), 1695 (schw); Amid-I 1656, C_6H_5 -Wagging 701, 718, 769, 795/cm. Vergleicht man die Wellenzahlen der Amid-I-Banden in den Produkten **24** (1637/cm), **27** (1642/cm) und **28** (1656/cm), dann reflektieren die steigenden Werte die Schwächung der Amidmesomerie durch die Mesomerie des Enamin- β -carbonesters.

$C_{22}H_{23}NO_5$ (381.4) Ber. C 69.27 H 6.08 N 3.67 Gef. C 69.60 H 6.21 N 3.72

Saure Hydrolyse von 28: Die Behandlung mit 85proz. *Phosphorsäure* bei 100° und Aufbereitung mit Wasser/Äther erbrachte 95% *Acetophenon* und als sauren Anteil 36% *Benzoesäure*. *Methylamin*-Geruch beim Alkalisieren der wäßr. *Phosphorsäure*.

27) F. M. Beringer, P. S. Forgione und M. D. Yudis, *Tetrahedron* [London] **8**, 49 (1960).

7-Methyl-1.4-diphenyl-2.5-dioxa-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-tetracarbonsäure-(3.3.6.6)-tetraäthylester (34): In 15.0 g (86 mMol) *Mesoxalsäure-diäthylester* und 60 ccm absol. Äther bei 10–15° rührte man in 15 Min. portionsweise 5.02 g (20 mMol) **1** ein; vor jeder neuen Zugabe wartete man das Verblasen der kräftig gelben Farbe von **1** ab; nach 15 Min. setzte bereits die Abscheidung farbloser Kristalle ein. Nach 15 stdg. Rühren bei Raumtemp. (45% CO₂) kühlte man auf –20° und gewann unter Aufarbeitung der Mutterlauge 4.48 g (40%) farbloses **34** mit Zers.-P. 152–154°. Aus Äthanol farblose Prismen mit Zers.-P. 157–157.5°. Bei der Wiederholung isolierte man neben 38% des Bisaddukts **34** noch 14% des Monoaddukts **28** aus der Mutterlauge.

IR (KBr): C=O 1745, C–O 1106, 1212, 1252; C₆H₅-Wagging 753, 701/cm.

NMR: 10 arom. Protonen in 2 Gruppen m τ 1.78–2.12 und m 2.42–2.83; NCH₃ 7.92. Von den 32 erwarteten Signalen der Äthyl-CH₂ sind 18 bei Dchnung als m 5.52–6.58 erkennbar; 4 Äthyl-CH₃ in 2 t bei 8.70 und 9.02 mit *J* = 7.1 Hz.

C₂₉H₃₃NO₁₀ (555.6) Ber. C 62.69 H 5.99 N 2.52 Gef. C 62.90 H 5.93 N 2.73

Thermolyse von 34: Im 160°-Bad i. Hochvak. zersetzten sich 500 mg **34** unter Abdestillieren von *Mesoxalester*. Bei 175–180° (Bad)/0.001 Torr ging ein gelbes Öl über, aus dem man mit Äthanol/Petroläther 274 mg (80%) farblose Prismen mit Schmp. 98.5–101° isolierte. Nach Umlösen aus Cyclohexan wiesen Schmp., Misch-Schmp. und IR-Vergleich auf die Identität mit **28**.

Phenylglyoxal-[2.4-dinitro-phenylsazon] (37): 1.00 g (1.80 mMol) **34** und 750 mg (3.8 mMol) *2.4-Dinitro-phenylhydrazin* in 15 ccm Dioxan und 4 ccm *halbkonz. Salzsäure* setzten sich nicht in 15 Stdn. bei Raumtemp. um; beim 11 stdg. Sieden bildete sich ein orange-farbener Niederschlag. Nach Erkalten saugte man 140 mg (7.9% berechn. für **34** → **2 37**) des *Osazons* mit Zers.-P. 278° ab. Aus der Mutterlauge kein definiertes Material. Aus Dimethylformamid rote Nadelchen mit obigem Zers.-P. Für eine aus authent. Phenylglyoxal dargestellte Probe fanden wir Zers.-P. 277–278° und Mischung ohne Depression, obwohl für **37** Schmp. 299–300° angegeben wurde²⁸⁾. Auch IR-Spektren identisch.

C₂₀H₁₄N₈O₈ (494.4) Ber. C 48.58 H 2.85 N 22.66 Gef. C 48.73 H 2.96 N 22.32

5-Methylamino-2-hydroxy-2.5-diphenyl-3.6.6-tris-äthoxycarbonyl-1.4-dioxan-carbonsäure-(3)-lacton (39): Der gekühlten Lösung von 600 mg (1.08 mMol) **34** in 25 ccm Dioxan setzte man 10 ccm *halbkonz. Salzsäure* zu. Nach 15 Stdn. bei Raumtemp. engte man bei 30°/12 Torr ein und rieb mit Äthanol/Äther an; unter Aufarbeitung der Mutterlauge gewann man 305 mg (54%) mit Zers.-P. 134.5–136°. Aus Äthanol farblose Prismen mit Zers.-P. 135–136°.

IR (KBr): NH 3390, Lacton-C=O 1820, Ester-C=O 1755 und Schulter bei 1737; breite und stark gegliederte C–O-Valenzschwingungen.

NMR: 2 arom. H m τ 1.82–2.12, 8 arom. H m 2.27–2.75, 3 Äthyl-CH₂ m 5.45–6.70, NCH₃ + NH s (an Basis verbreitert) 7.20, 2 Äthyl-CH₃ t 8.85 und 8.90 mit *J* = 6.9 Hz, 1 Äthyl-CH₃ t 9.13 mit *J* = 7.7 Hz.

C₂₇H₂₉NO₁₀ (527.5) Ber. C 61.47 H 5.54 N 2.66 Gef. C 61.54 H 5.34 N 2.66

Umsetzungen mit Acetaldehyd

2.3-Dimethyl-4-[α-benzoyloxy-äthyl]-4-phenyl-oxazolidon-(5) (47): 7.53 g (30 mMol) **1** lösten sich beim Rühren mit 50 ccm absol. Äther und 20 ccm frisch destilliertem *Acetaldehyd* bei 0° langsam. In 1 Stde. ließ man die Badtemp. auf 16° steigen, wobei sich ein farbloser Niederschlag ausschied, der sich in weiteren 2 Stdn. (23°-Bad) wieder löste. Nach 3 Stdn.

²⁸⁾ H. Bredreck, R. Gompper, F. Reich und U. Gotsmann, Chem. Ber. **93**, 2010 (1960).

bei Raumtemp. dampfte man überschüss. Acetaldehyd und Lösungsmittel i. Vak. ab und rieb den langsam kristallisierenden Rückstand mit Methanol an: 7.48 g (74%) farbloses **47** mit Zers.-P. 106–107.5°. Aus der Mutterlauge isolierte man 0.80 g (9%) des Hydrolyseprodukts **48** (s. unten). Aus Methanol kam **47** in Prismen mit Zers.-P. 118.5–119.5°.

IR (KBr): Ring-C=O 1788, Ester-C=O 1715, C–O 1270, C₆H₅-Wagging 700, 711, 762/cm. NMR s. Abbild. S. 1539.

C₂₀H₂₁NO₄ (339.4) Ber. C 70.78 H 6.24 N 4.13

Gef. C 71.22 H 6.34 N 4.28 Mol.-Gew. 342 (osmometr. in Benzol)

α-[*N*-Benzoyl-methylamino]-propenylbenzol (**44**): Aus 2.89 g (8.5 mMol) **47**, in 10 ccm Xylol bei 115–118° gerührt, traten in 25 Min. Kohlendioxid (100%) und Acetaldehyd aus. Nach Abdestillieren des Toluols erhielt man aus dem schwarzen Harz bei 120–135° (Bad)/0.001 Torr 1.34 g hellrotes Destillat, das mit Petroläther/Äthanol 689 mg (32%) mit Schmp. 139–140° abschied; aus Methanol farblose Spieße.

IR (KBr): Amid-I 1627 mit Schulter bei 1652/cm; Vinyl-CH-Wagging 790, C₆H₅-Wagging 690, 761, 722/cm.

NMR: 10 arom. H m τ 2.42–2.97, Vinyl-H q 4.17 mit *J* = 7.0 Hz, NCH₃ s 6.80, CCH₃ d 8.47 mit *J* = 7.0 Hz.

C₁₇H₁₇NO (251.3) Ber. C 81.24 H 6.82 N 5.57 Gef. C 81.09 H 6.87 N 5.53

Saure Hydrolyse von 44: Beim 2stdg. Erwärmen von 177 mg **44** und 5.0 ccm 0.15 *m* 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in wäbr.-äthanol. Schwefelsäure²⁹) auf 80° erhielt man 205 mg (92%) Propiophenon-[2,4-dinitro-phenylhydrazon] mit Schmp. 186–188°; aus Äthanol Schmp. 191–192°. In Misch-Schmp. und IR-Spektrum Übereinstimmung mit authent. Präparat.

Saure Hydrolyse von 47: Man rührte die Suspension von 500 mg (1.47 mMol) **47** in 20 ccm Äthanol mit 10 ccm 0.15 *m* 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in wäbr.-äthanol. Schwefelsäure²⁹) bei Raumtemp.; schon nach wenigen Min. traten orange-gelbe Nadeln neben dem noch ungelösten **47** auf. Nach 20stdg. Rühren saugte man von 275 mg (+20 mg aus Mutterlauge, 90%) Acetaldehyd-[2,4-dinitro-phenylhydrazon] mit Schmp. 148–149° ab (Misch-Schmp., IR-Vergleich).

Die Mutterlauge (15 ccm) versetzte man mit 15 ccm Wasser und brachte durch tropfenweisen Zusatz 40proz. Kalilauge auf pH 6. Ein farbloser voluminöser Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und mehrfach mit Äthanol ausgekocht. Nach Trocknen gelangte man zu 403 mg (88%) *N*-Methyl-2-[*α*-benzoyloxy-äthyl]-phenylglycin (**48**) in wattenartigen Fasern mit Zers.-P. 166–166.5°. In 2 *n* NaOH löslich und mit Säure wieder abscheidbar; nicht löslich in 2 *n* HCl. Eisessig kann zum Umkristallisieren verwendet werden. Für NMR zu schwer löslich.

IR (KBr): NH₂[⊕] 2250–3100, Ester-C=O 1723, CO₂[⊖] 1620, C–O 1270, C₆H₅-Wagging 709, 695, 762/cm.

C₁₈H₁₉NO₄ (313.3) Ber. C 68.99 H 6.11 N 4.47 Gef. C 68.93 H 6.10 N 4.39

48-Hydrochlorid: **48** ging in Äthanol beim Einleiten von Chlorwasserstoff in Lösung, bei höherer HCl-Konzentration schieden sich zu 93% farblose Nadeln ab, Zers.-P. 179.5 bis 180.5° (Eisessig).

IR (KBr): OH und NH₂[⊕] 2200–3100 (stark gegliedert), Säure-C=O 1733 (als Schulter), Ester-C=O 1717/cm.

C₁₈H₂₀NO₄Cl (349.8) Ber. C 61.80 H 5.76 N 4.00 Gef. C 61.85 H 5.66 N 4.01

²⁹) Reagens nach R. L. Shriner, R. C. Fuson und D. Y. Curtin, The Systematic Identification of Organic Compounds, 4. Aufl., S. 111, John Wiley and Sons, Inc., New York 1959.

N-Methyl-2-[α -benzoyloxy-äthyl]-phenylglycin-methylester (**49**): Der gerührten Suspension von 313 mg (1.0 mMol) **48** in 15 ccm Methanol setzte man portionsweise äther. Diazomethan zu, bis sich **48** gelöst hatte und die gelbe Farbe bestehen blieb. Man entfernte das Solvens unter 12 Torr und reinigte das farblose Öl durch Dickschicht-Chromatographie an Kieselgel (Merck PF₂₅₄₊₃₆₆) mit Benzol/Äther 20 : 1. Aus Methanol 200 mg (61 %) quadratische Tafeln, Schmp. 61.5–64° (Petroläther).

IR (KBr): NH 3316, Ester-C=O 1714, C–O 1278, 1230; C–N 1117; C₆H₅-Wagging 704, 768/cm.

NMR: 2 arom. H m τ 1.90–2.17, 8 arom. H m 2.30–2.77, tert. H q 4.18 mit $J = 6$ Hz, OCH₃ s 6.25, NCH₃ s 7.65, NH s 7.95, CCH₃ d 8.79 mit $J = 6$ Hz.

C₁₉H₂₁NO₄ (327.4) Ber. C 69.70 H 6.47 N 4.28 Gef. C 70.29 H 6.71 N 3.85

N-[4-Nitro-benzoyl]-Derivat **50**: Aus **49** mit 4-Nitro-benzoylchlorid in Pyridin; aus Methanol blaßgelbe Blättchen, Schmp. 114–115°.

C₂₆H₂₄N₂O₇ (476.5) Ber. C 65.54 H 5.08 N 5.88 Gef. C 65.85 H 5.14 N 5.67

Alkalische Hydrolyse von 48: a) Man bewahrte die Lösung von 315 mg (1.0 mMol) **48** in 3 ccm 2*n* NaOH 2 Tage bei Raumtemp. auf und versetzte tropfenweise mit Eisessig, bis pH 6.5–7.0 erreicht war. Dabei schieden sich 75 mg (36 %) *N*-Methyl-2-phenyl-threonin (**51**) mit Zers.-P. 195–200° ab; aus Eisessig farblose Nadeln mit Zers.-P. 217–218° (Bräunung oberhalb 180°).

IR (KBr): OH und NH₂[⊖] 2200–3350, CO₂[⊖] 1631, C–O 1127, 1322; C₆H₅-Wagging 692, 759/cm.

C₁₁H₁₅NO₃ (209.2) Ber. C 63.14 H 7.23 N 6.69 Gef. C 63.54 H 7.40 N 6.49

b) Die Lösung von 500 mg (1.6 mMol) **48** in 3 ccm 2*n* NaOH färbte sich beim Erwärmen auf dem Dampfbad dunkel. Nach 1 Stde. goß man in 10 ccm Wasser, schüttelte mit Methylchlorid aus und säuerte mit 2*n* HCl an. Mit Methylchlorid entzog man 95 mg (49 %) Benzoesäure. Die wäßr. Phase wurde unter 12 Torr zur Trockne gebracht. Aufkochen mit Äthanol, Filtrieren und Einengen erbrachte 200 mg (63 %) *N*-Methyl-phenylglycin-hydrochlorid (**52**·HCl) mit Zers.-P. 228–230° (Lit.⁶): 231–233°. Mischprobe und IR-Spektrum bewiesen die Identität.

Thermolyse von 48: 180 mg Aminosäure **48** wurden im Mikrokölbchen auf 170–180° unter 0.0001 Torr erhitzt. Das Destillat kristallisierte aus Äther: 70 mg (49 %) α -[*N*-Benzoyl-methylamino]-propenylbenzol (**44**) mit Schmp. 135–137°. Nach Umlösen aus Methanol in Schmp. und Misch-Schmp. mit dem oben aus **47** erhaltenen Präparat identisch.

[31/71]