

Wolfgang Sucrow und Wilfried Richter

## Stereochemie der Claisen-Umlagerung mit 1-Dimethylamino-1-methoxy-propen-(1)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

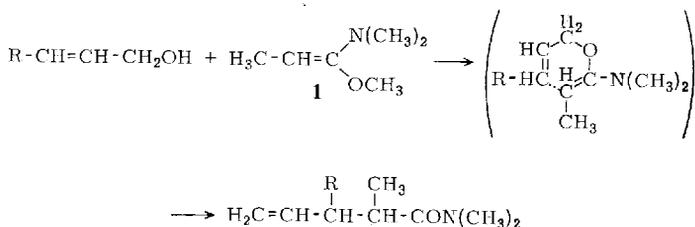
(Eingegangen am 21. Juni 1971)

Bei der Umsetzung der Allylalkohole **2**, **7** und **11** mit dem Titelreagens (**1**) erhält man mit hoher Stereoselektivität aus den *trans*-Formen die *erythro*-Amide **3**, **8** und **12** und aus den *cis*-Formen die entsprechenden *threo*-Amide. Mit diesen Befunden läßt sich ein sesselförmiger Übergangszustand (**6a, b**) beschreiben und die direkt nicht erfaßbare *Z*-Konfiguration der Keten-*O,N*-acetal-Doppelbindung beweisen.

### Stereochemistry of the Claisen Rearrangement with 1-Dimethylamino-1-methoxy-1-propene

Reaction of the allylic alcohols **2**, **7** and **11** with the title reagent (**1**) gives the *erythro* amides **3**, **8** and **12** from the *trans*-forms and the corresponding *threo* amides from the *cis* allylic alcohols with high stereo-selectivity. These results indicate a chair-like transition state (**6a, b**) with *Z*-configuration of the ketene *O,N*-acetal double bond, which cannot be observed directly.

Claisen-Umlagerungen mit Keten-*O,N*-acetalen haben sich in zunehmendem Maße zur Darstellung  $\gamma,\delta$ -ungesättigter Amide eingeführt<sup>1)</sup>. Dabei fand besonders das 1-Dimethylamino-1-methoxy-äthen<sup>2)</sup> als Reagens Verwendung. Im Unterschied hierzu haben wir zur Synthese terpenoide Verbindungen<sup>3)</sup> das homologe 1-Dimethylamino-1-methoxy-propen-(1) (**1**)<sup>2)</sup> verwendet und erhalten dabei im Falle 3-substituierter Allylalkohole erwartungsgemäß diastereomere Produkte:



<sup>1)</sup> D. Felix, K. Gschwend-Steen, A. E. Wick und A. Eschenmoser, *Helv. chim. Acta* **52**, 1030 (1969); G. Schwenker und G. Metz, *Arch. Pharmaz.* **301**, 592 (1968); D. J. Dawson und E. Ireland, *Tetrahedron Letters* [London] **1968**, 1899; H. Muxfeldt, R. S. Schneider und J. B. Mooberry, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 3670 (1966); D. F. Morrow, T. P. Cubertson und R. M. Hofer, *J. org. Chemistry* **32**, 361 (1967); R. G. Harrison und B. Lythgoe, *Chem. Commun.* **1970**, 1513.

<sup>2)</sup> H. Bredereck, F. Effenberger und H. P. Beyerlin, *Chem. Ber.* **97**, 3081 (1964).

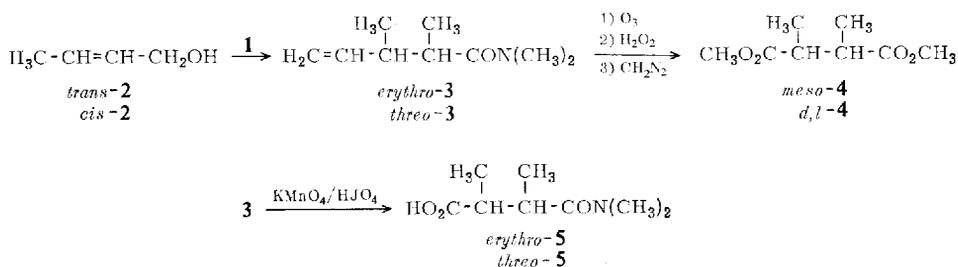
<sup>3)</sup> W. Sucrow, *Angew. Chem.* **80**, 626 (1968); *Angew. Chem. internat. Edit.* **7**, 629 (1968); W. Sucrow und B. Girgensohn, *Chem. Ber.* **103**, 750 (1970); W. Sucrow, *Tetrahedron Letters* [London] **1970**, 4725.

In dieser Arbeit berichten wir darüber, wie sich die Konfiguration der Amide aus der Konfiguration der Doppelbindungen im *O*-Allyl-keten-*O*.*N*-acetal und der Konformation des Übergangszustandes herleitet.

Grundsätzlich ist für diese Claisen-Umlagerung dieselbe Stereochemie zu erwarten, die *Vitorelli* und Mitarbb.<sup>4)</sup> für die der Allylvinyläther nachgewiesen haben. Es tritt hier jedoch die zusätzliche Schwierigkeit auf, daß die *O*-Allyl-keten-*O*.*N*-acetale nicht isolierbar sind<sup>5)</sup>; die Konfiguration der Keten-*O*.*N*-acetal-Doppelbindung kann somit nur mittelbar bestimmt werden. Wir haben daher zunächst die *cis*,*trans*-isomeren Butenole **2** für die Reaktion mit **1** eingesetzt und die Zusammensetzung der Produkte überprüft.

*trans*-Buten-(2)-ol-(1) (*trans*-**2**) ergibt bei der Umsetzung mit **1** das Amid **3**, in dem die Diastereomeren nach dem NMR-Spektrum im Verhältnis 95 : 5<sup>6)</sup> vorliegen. Die Zuordnung von *threo*- oder *erythro*-Konfiguration ist zunächst noch nicht möglich. Bei der Ozonspaltung des Gemisches **3** in Gegenwart von Essigsäure bildet sich aber bei oxydativer Aufarbeitung glatt die bekannte 2.3-Dimethyl-bernsteinsäure, deren Schmelzpunkt dem der *meso*-Form<sup>7)</sup> entspricht.

Die diastereomeren Dimethylester **4** sind im Gaschromatogramm klar unterscheidbar. Vergleich mit authentischen Präparaten<sup>8)</sup> zeigt, daß aus *trans*-**2** vorwiegend *meso*-**4** gebildet wird. Demnach ist **3** aus *trans*-**2** ein Gemisch von 95% *erythro*-**3** und 5% *threo*-**3**.



*cis*-Buten-(2)-ol-(1)<sup>9)</sup> (*cis*-**2**) ergibt demgegenüber ein Amidgemisch von *threo*-**3** zu *erythro*-**3** wie 97 : 3<sup>6)</sup>, das nach Ozonabbau vorwiegend *d,l*-2.3-Dimethyl-bernsteinsäure<sup>7)</sup> und nach Veresterung mit Diazomethan *d,l*-**4**<sup>8)</sup> liefert.

4) P. Vitorelli, T. Winkler, H.-J. Hansen und H. Schmid, Helv. chim. Acta **51**, 1457 (1968).

5) H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp, Liebigs Ann. Chem. **641**, 1 (1961).

6) Die Werte sind nach gaschromatographischer Kontrolle der Allylalkohole auf reinen *trans*- bzw. *cis*-Allylalkohol korrigiert.

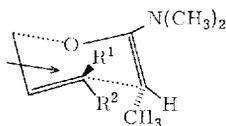
7) A. Higson und J. F. Thorpe, J. chem. Soc. [London] **89**, 1463 (1906); E. Berner und R. Leonardsen, Liebigs Ann. Chem. **538**, 1, 23, 30 (1939).

8) W. Bodenheimer, Dissertation S. 25, Univ. Kiel 1932; E. Berner und R. Leonardsen, l. c. 7).

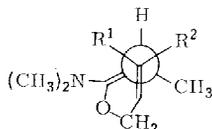
9) A. J. Clarke und L. Crombie, Chem. and Ind. **1957**, 143; D. E. Ames, A. N. Covell und T. G. Goodburn, J. chem. Soc. [London] **1963**, 5899; P. Menguy, A. Chauvel, G. Clement und J.-C. Balaceanu, Bull. Soc. chim. France **1963**, 2643.

Die Oxydation der Amide **3** nach *Lemieux* und *v. Rudloff*<sup>10)</sup> zu den Amidsäuren **5** verläuft weniger gut als die Ozonspaltung. Man erhält rein kristallines *erythro-5*, *threo-5* fällt hingegen ölig an. Die Verseifung von **5** zu den 2.3-Dimethyl-bernsteinsäuren wurde durchgeführt, ist aber keine Alternative zum oben genannten Abbau mit Ozon.

Wenn man für den Übergangszustand der Claisen-Umlagerung mit *Vitorelli* und Mitarbb.<sup>4)</sup> Sesselkonformation fordert, lassen sich die beschriebenen Befunde nur mit überwiegender (>90%) *Z*-Konfiguration der Keten-*O,N*-acetal-Doppelbindung erklären. Blickt man in Pfeilrichtung auf das allgemeine Modell **6a**, so erhält man die



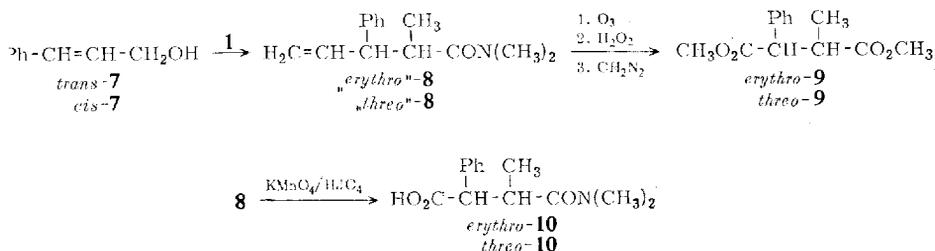
6a



6b

Projektion **6b** und liest in Übereinstimmung mit den Experimenten ab, daß *trans*-Allylalkohole ( $R^1 = H$ ) ein *erythro*-, *cis*-Allylalkohole ( $R^2 = H$ ) aber ein *threo*-Produkt ergeben. Gleichzeitig ist aus **6a** zu erkennen, daß die Methylgruppe der *Z*-konfigurierten Keten-*O,N*-acetal-Doppelbindung quasi-axial steht, während der Substituent der anderen Doppelbindung bei den *trans*-Allylalkoholen ( $R^2$ ) quasi-äquatorial, bei den *cis*-Allylalkoholen ( $R^1$ ) jedoch ebenfalls quasi-axial steht.

In entsprechender Weise führt *trans*-Zimtalkohol<sup>11)</sup> (*trans-7*) bei der Umsetzung mit **1** zum diastereomeren Amidgemisch **8**, das nach Analyse in NMR und Gaschromatogramm aus 92% eines Diastereomeren besteht, das wir für „*erythro*“-**8** halten, und zu 8% aus „*threo*“-**8**<sup>12)</sup>. Ozonspaltung und Veresterung ergibt überwiegend *erythro-9*. In diesem Falle sind *erythro*- und *threo-9* nicht bekannt, ebenso sind die diastereo-



meren 2-Methyl-3-phenyl-bernsteinsäuren nicht zugeordnet und ihre Schmelzpunkte<sup>13)</sup> wenig signifikant. Unsere Zuordnung stützt sich vielmehr auf die Analogie zu den Produkten **3** und **12** sowie auf typische Verschiebungen in den Kernresonanzspektren (s. unten).

<sup>10)</sup> *R. U. Lemieux* und *E. v. Rudloff*, *Canad. J. Chem.* **33**, 1701, 1710 (1955).

<sup>11)</sup> *W. F. Tuley* und *R. Adams*, *J. Amer. chem. Soc.* **47**, 3061 (1925); *E. B. Bates*, *E. R. H. Jones* und *M. G. Whiting*, *J. chem. Soc. [London]* **1954**, 1854.

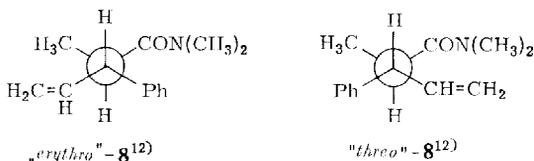
<sup>12)</sup> „*threo*“ (*RS, SR*) und „*erythro*“ (*RR, SS*) wird hier im selben Sinne wie bei den Verbindungen **3** oder **12** benutzt, wobei dem Ph-Rest ein kleineres, der Methylgruppe entsprechendes Gewicht beigelegt wird. Die Werte sind wie in l. c.<sup>6)</sup> korrigiert.

<sup>13)</sup> *N. Zelinsky* und *L. Buchstab*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **24**, 1878 (1891); *H. M. Crawford*, *J. Amer. chem. Soc.* **56**, 139 (1934); *K. Schlögl* und *H. Pelonsch*, *Mh. Chem.* **92**, 51 (1961).

Umgekehrt führt die Umsetzung von *cis*-Zimtalkohol<sup>14)</sup> mit **1** zu einem Gemisch aus 93% „*threo*“-**8** und 7% „*erythro*“-**8**<sup>12)</sup>, das bei Ozonolyse und Veresterung überwiegend den *threo*-Ester **9** ergibt.

*LeMieux*/*Rudloff*-Abbau<sup>10)</sup> von **8** ergibt die diastereomeren Amidsäuren **10**, die im NMR-Spektrum gut zu unterscheiden sind und sich durch Kristallisation von geringen Mengen des anderen Diastereomeren trennen lassen. Die Verseifung von **10** zu den 2-Methyl-3-phenylbernsteinsäuren<sup>13)</sup> ist jedoch, wie schon bei den Dimethylbernsteinsäuren, nicht empfehlenswert.

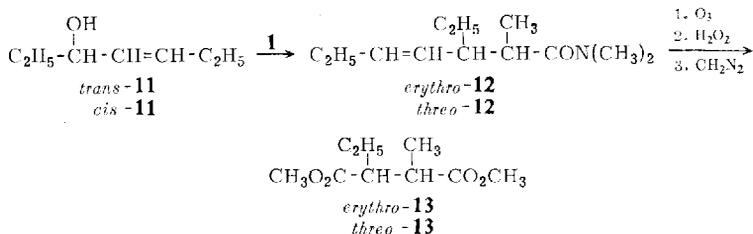
Eine weitere Bestätigung für die getroffene Zuordnung der Diastereomeren ergibt sich aus typischen diamagnetischen Verschiebungen in den NMR-Spektren von **8**, **9** und **10**, die am Beispiel von „*erythro*“- und „*threo*“-**8**<sup>12)</sup> diskutiert seien. Die voraussichtlich stabilsten Konformeren mit der geringsten Gruppenhäufung<sup>15)</sup> sind die folgenden:



Für ihre Bevorzugung spricht auch die relativ große Kopplungskonstante von 10 Hz zwischen den zentralen Methinprotonen in beiden Diastereomeren<sup>15)</sup>.

Während die *N*-Methyl-Singulett in „*threo*“-**8** die übliche Lage bei ca.  $\delta$  3.0 haben, fallen sie in „*erythro*“-**8** wegen diamagnetischer Verschiebung durch den nahen Phenylring in einem Singulett bei  $\delta$  2.6 zusammen. Umgekehrt hat das 2-Methyl-Dublett in „*erythro*“-**8** die normale Lage bei  $\delta$  1.1, während es in „*threo*“-**8** auf  $\delta$  0.8 angehoben wird. Noch klarere Schlüsse lassen sich aus den NMR-Spektren der diastereomeren 2-Methyl-3-phenyl-bernsteinsäure-anhydride ziehen<sup>16)</sup>.

Ein an die später dargelegten Beispiele aus der Steroidreihe<sup>17)</sup> enger angepaßtes Modell stellt das Hepten-(3)-ol-(5) (**11**) dar. *trans*-**11** ergibt bei der Umsetzung mit **1**



ein diastereomeres Amidgemisch **12**, das nach Gaschromatogramm und NMR-Spektrum ein Verhältnis der Diastereomeren 92 : 8 aufweist. Durch Ozonspaltung erkennt man am Schmelzpunkt der Dicarbonsäure<sup>18, 19)</sup> und nach anschließender Veresterung zu dem bekannten *erythro*-2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure-dimethylester **13**<sup>19)</sup>, der sich in NMR und Gaschromatogramm leicht von dem *threo*-Isomeren<sup>19)</sup> unterscheiden läßt, daß auch hier die Bildung von *erythro*-**12** bevorzugt wird. Umgekehrt er-

<sup>14)</sup> *M. Bourguet*, Bull. Soc. chim. France [4] **45**, 1083 (1929).

<sup>15)</sup> *S. L. Spassov*, Tetrahedron [London] **25**, 3631 (1969); **27**, 1323 (1971).

<sup>16)</sup> *W. Sucrow* und *W. Richter*, in Vorbereitung.

<sup>17)</sup> *W. Sucrow*, *B. Schubert*, *W. Richter* und *M. Slopianka*, Chem. Ber. **104**, 3689 (1971), nachstehend.

<sup>18)</sup> *J. H. Golden* und *R. P. Linstead*, J. chem. Soc. [London] **1958**, 1732.

<sup>19)</sup> *E. Berner* und *R. Leonardsen*, l. c. 7).

hält man aus *cis*-**11** ein Diastereomergemisch aus 90% *threo*-**12** und 10% *erythro*-**12**, das ebenfalls durch Umsetzung zu **13** und Vergleich mit authentischem *threo*-**13**<sup>19)</sup> sowie der Schmelzpunkte der durch Verseifung erhaltenen Dicarbonsäuren<sup>18, 19)</sup> zugeordnet wurde.

Der Übergangszustand dieser Claisen-Umlagerung läßt sich ebenfalls durch **6** beschreiben, wenn man die zusätzliche Äthylgruppe an C-5 äquatorial anordnet. Die ohnehin weniger wahrscheinliche axiale Anordnung würde zu einem **12** mit *cis*-konfigurierter Doppelbindung führen<sup>20)</sup>; die Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen (ca. 15 Hz) in den Diastereomeren **12** schließen diese Möglichkeit jedoch aus.

Grundsätzlich ließen sich die dargelegten Resultate auch mit einem (dann aber durchweg) bootförmigen Übergangszustand und *E*-konfigurierter Keten-*O,N*-acetal-Doppelbindung interpretieren. Diese Deutung ist nicht nur wenig wahrscheinlich, sondern auch mit den in der Steroidseitenkette gemachten Befunden<sup>17)</sup> unvereinbar.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für großzügige finanzielle Unterstützung. — Für die Elementaranalysen und die Unterstützung bei der Gaschromatographie danken wir der mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. *U. Faass*.

## Beschreibung der Versuche

Wenn nicht anders angegeben, wurden die IR-Spektren mit dem Beckman IR 9 oder IR 4 in Tetrachlorkohlenstoff, die NMR-Spektren in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard mit dem Varian HA 100 gemessen.

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Leitz-Heiztischmikroskop bestimmt, das mit Testsubstanzen geeicht wurde. Zur Säulenchromatographie diente Kieselgel (Korngröße 0.15 bis 0.30 mesh), die Gaschromatographie (GC) erfolgte mit dem Gerät HP 5750, Strömungsgeschwindigkeit 40 ccm He/Min., Papiervorschub 0.25"/Min., mit folgenden Säulentypen:

System I: 5% Carbowax 20 M auf Diaboport 80/100 (6 ft × 1/4")

System II: 5% DEGA auf Chromosorb G, AW, DMCS 80/100 (6 ft × 1/4")

System III: 3.8% SE 30 auf Chromosorb G, AW, DMCS 80/100 (6 ft × 1/4")

System IV: 2% OV 210 auf Chromosorb G, AW, DMCS 80/100 (8 ft × 1/4").

*erythro*-2,3-Dimethyl-penten-(4)-säure-dimethylamid (*erythro*-**3**): 1.08 g (15 mMol) *trans*-Buten-(2)-ol-(1) (*trans*-**2**, nach GC im System I, Säulentemp. 70°, *cis*-Anteil 5%) und 3.45 g (30 mMol) **1** wurden 15 Stdn. in 35 ccm absol. Xylol gekocht. Man destillierte Xylol i. Vak. über eine Kolonne ab und chromatographierte den Rückstand an 50 g Kieselgel mit Äther/Petroläther (1:1). Nach Abdestillieren der Lösungsmittel über eine Kolonne erhielt man bei 12 Torr/100–120° (Bad) durch Destillation in ein Kugelrohr 1.77 g (76%) *erythro*-**3**. Im GC (alle Systeme) einheitlich.

IR: —CH=CH<sub>2</sub> 3082, 3020, 996, 915; —CON< 1655/cm.

NMR: H<sub>3</sub>C— d δ 0.97, d 1.06; HC< m um 2.46 (2H); N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> s 2.98, s 3.07; H<sub>2</sub>C= dd 4.93 (*J* = 10 und 2 Hz), dd 5.00 (*J* = 17 und 2); —HC= ddd 5.65 (*J* = 17, 10 und 8).

Zusätzlich zu diesen NMR-Signalen erkennt man schwach die von *threo*-**3** (s. unten). Aus dem Verhältnis der Methylsignale an N oder C entnimmt man, besonders bei Spreizung des Spektrums, das Verhältnis von *erythro*:*threo* = 95:5 (unter Korrektur auf 100% *trans*-**2**).

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO (155.2) Ber. C 69.63 H 11.04 N 9.02 Gef. C 69.36 H 11.21 N 9.06

<sup>20)</sup> D. J. Faulkner und M. R. Petersen, Tetrahedron Letters [London] 1969, 3243.

*threo*-2.3-Dimethyl-penten-(4)-säure-dimethylamid (*threo*-3): 1.44 g (20 mMol) *cis*-Buten-(2)-ol-(1)<sup>9</sup> (*cis*-2; nach GC, System I, Säulentemp. 70°, *trans*-Anteil 3%) und 4.60 g (40 mMol) **1** wurden 7 Std. in 50 ccm absol. Xylol gekocht. Man arbeitete wie vorstehend auf und destillierte bei 12 Torr/100–120° (Bad) 2.02 g (65%) farbloses *threo*-3 in ein Kugelrohr. Im GC (alle Systeme) einheitlich.

IR:  $-\text{CH}=\text{CH}_2$  3090, 3030, 3020, 995, 915;  $-\text{CON}$  1655/cm.

NMR:  $\text{H}_3\text{C}-$  d  $\delta$  1.03, d 1.09;  $\text{HC}$  m um 2.4, dq 2.53;  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  s 2.94, s 3.03;  $\text{H}_2\text{C}=\text{ddd}$  4.92 ( $J = 10.5$ , 2 und 1 Hz), ddd 4.99 ( $J = 18$ , 2 und 1);  $-\text{HC}=\text{ddd}$  5.79 ( $J = 18$ , 10.5 und 7). — Zusätzlich zu diesen Signalen schwach die von *erythro*-3 im Verhältnis *threo*: *erythro* = 97:3 (unter Korrektur auf 100% *cis*-2).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}$  (155.2) Ber. C 69.63 H 11.04 N 9.02 Gef. C 69.43 H 10.98 N 9.28

Die Umlagerung kann auch in Toluol oder Benzol vorgenommen werden. Der Unterschied der Siedepunkte von Produkt und Lösungsmittel ist für eine saubere Trennung dann hinreichend groß. Wenn die Chromatographie unterlassen wird, färbt sich das Produkt nach einiger Zeit jedoch gelb aufgrund geringer Spuren *O,N*-Acetals. Die Stereospezifität der Umlagerung wird durch die Wahl des Lösungsmittels nicht beeinflusst.

*Ozonspaltung von erythro*-3: 504 mg *erythro*-3 in 26 ccm *Eisessig* und 26 ccm Essigester wurden bei  $-10^\circ$  26 Min. mit einem *Ozon*-Strom von 30.6 mg/Min. behandelt. Man versetzte mit 7 ccm 9proz. *Wasserstoffperoxid*-Lösung und rührte 16 Std. bei Raumtemp. Nach Abziehen der Lösungsmittel i. Vak. löste man den Rückstand in 3proz. *Natronlauge* und ätherte dreimal aus. Die alkalische Lösung wurde mit 2n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  angesäuert und 10 mal mit wenig Methylenchlorid ausgeschüttelt. Man erhielt 375 mg (79%) rohe Säure aus Wasser, Schmp. 206° (Lit.<sup>7</sup>); Schmp. 209° der *meso*-2.3-Dimethyl-bernsteinsäure).

146 mg rohe Säure wurden mit *Diazomethan* in den *Dimethylester* übergeführt. Bei 12 Torr/90–110° (Bad) destillierten 156 mg (90%) *meso*-4<sup>8</sup> in ein Kugelrohr.

IR:  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  1750/cm.

NMR:  $\text{H}_3\text{C}-$  d  $\delta$  1.11;  $\text{HC}$  m um 2.64;  $-\text{OCH}_3$  s 3.63.

GC (System II, Säulentemp. 135°): Retentionszeiten 4.6 und 5.5 cm im Verhältnis 90:10. Authent. *meso*-2.3-Dimethyl-bernsteinsäure-dimethylester hat die Retentionszeit 4.6 cm.

*Ozonspaltung von threo*-3: Die Lösung von 163 mg *threo*-3 in 8 ccm *Eisessig* und 8 ccm Essigester wurde bei  $-10^\circ$  8.5 Min. einem *Ozon*-Strom von 30.6 mg/Min. ausgesetzt. Man versetzte mit 2 ccm 9proz. *Wasserstoffperoxid*-Lösung, rührte 15 Std. bei Raumtemp. und arbeitete wie vorstehend auf. Man erhielt 126 mg (83%) *d,l*-2.3-Dimethyl-bernsteinsäure, Schmp. 127–129° (Wasser) (Lit.<sup>7</sup>): 129°.

73 mg rohe Säure wurden mit *Diazomethan* verestert. Destillation bei 12 Torr/90–110° (Bad) in ein Kugelrohr ergab 75 mg (90%) *d,l*-4<sup>8</sup>.

IR:  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  1750/cm.

NMR:  $\text{H}_3\text{C}-$  d  $\delta$  1.11;  $\text{HC}$  m um 2.76;  $-\text{OCH}_3$  s 3.64.

GC (System II, Säulentemp. 135°): Retentionszeiten 4.6 und 5.5 cm im Verhältnis 11:89. Authent. *d,l*-2.3-Dimethyl-bernsteinsäure-dimethylester hat die Retentionszeit 5.5 cm.

*erythro*-2.3-Dimethyl-bernsteinsäure-monedimethylamid (*erythro*-5): 620 mg *erythro*-3, 84 mg *Kaliumpermanganat*, 6.84 g *Natriumperjodat* und 1.10 g *Kaliumcarbonat* wurden in 800 ccm Wasser gelöst und 20 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach vorsichtigem Ansäuern mit 2n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (um die Verseifung der Amidgruppe zu verhindern) schüttelte man 10 mal mit Methylenchlorid aus, zog das Lösungsmittel i. Vak. ab und erhielt 360 mg (52%) *erythro*-5, Kristalle

aus Essigester oder Methylenechlorid/Äther, Schmp. 133–135°. Größere Ansätze ergaben schlechtere Ausbeuten.

IR (Beckman IR 8, CHCl<sub>3</sub>): –CO<sub>2</sub>H 3675, breite Bande 2220–3600, 1710; –CON< 1600/cm.

NMR: H<sub>3</sub>C– d δ 1.19 (6H); HC< dq 2.86 (*J* = 12 und 7 Hz), dq 2.88 (*J* = 12 und 7); N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> s 3.01, s 3.11; –CO<sub>2</sub>H s 10.95.

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (173.2) Ber. C 55.47 H 8.73 N 8.09 Gef. C 55.62 H 8.85 N 8.00

*threo*-2,3-Dimethyl-bernsteinsäure-monodimethylamid (*threo*-5): 465 mg *threo*-3, 63 mg Kaliumpermanganat, 5.13 g Natriumperjodat und 828 mg Kaliumcarbonat wurden in 600 ccm Wasser gelöst und 20 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Aufarbeitung wie vorstehend ergab 201 mg öliges *threo*-5 (39%).

IR (Beckman IR 8, CHCl<sub>3</sub>): –CO<sub>2</sub>H 3670, breite Bande 2300–3600, 1705; –CON< 1600/cm.

NMR: H<sub>3</sub>C– d δ 1.20, d 1.27; HC< m um 2.82 (2H); N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> s 2.98, s 3.12; –CO<sub>2</sub>H s 9.68. Nach dem NMR-Spektrum ist die Substanz etwas verunreinigt.

*erythro*-2-Methyl-3-phenyl-penten-(4)-säure-dimethylamid („*erythro*“-8): 2.68 g (20 mMol *trans*-Zimtalkohol<sup>11</sup>) (*trans*-7; nach GC in System III, Säulentemp. 160°, *cis*-Anteil 5%) und 4.60 g (40 mMol) **1** wurden in 50 ccm absol. Xylol 13 Stdn. gekocht. Xylol wurde i. Vak. über eine Kolonne abdestilliert und der Rückstand an 100 g Kieselgel mit Äther/Petroläther (1:1) zur Entfernung unumgesetzten Zimtalkohols chromatographiert. Es destillierten bei 0.01 Torr/80–100° (Bad) 3.70 g (85%) „*erythro*“-8 in ein Kugelrohr. „*erythro*“-8 ließ sich von „*threo*“-8 durch Chromatographie und Kristallisation nicht trennen.

GC (System II, Säulentemp. 190°): Retentionszeiten 5.5 und 6.3 cm. System III, Säulentemp. 170°: Retentionszeiten 11.0 und 13.3 cm. System IV, Säulentemp. 170°: Retentionszeiten 7.1 und 8.9 cm. Bei allen drei Systemen betrug das Verhältnis „*erythro*“-8: „*threo*“-8 = 92:8 (Korrektur auf 100% *trans*-7); „*erythro*“-8 hat jeweils die kürzere Retentionszeit.

IR: H<sub>2</sub>C=CH– 3090, 3070, 3035, 992, 968, 920; –CON< 1650; –C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 1602, 1500/cm.

NMR: H<sub>3</sub>C– d δ 1.11; N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> s 2.62 (6H); >CH–CO dq 2.92 (*J* = 10 und 6.5 Hz); >CH–C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ddd 3.49 (*J* = 10, 9 und 2); H<sub>2</sub>C= dd 5.06 (*J* = 10 und 2), dd 5.10 (*J* = 17 und 2); –HC= ddd 5.95 (*J* = 17, 10 und 9); –C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> schmales m um 7.12.

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO (217.3) Ber. C 77.38 H 8.81 N 6.45 Gef. C 77.24 H 8.88 N 6.50

*threo*-2-Methyl-3-phenyl-penten-(4)-säure-dimethylamid („*threo*“-8): 1.34 g *cis*-7<sup>14</sup>) (nach GC in System III, Säulentemp. 160°, *trans*-Anteil 7%) und 2.3 g **1** wurden 7 Stdn. in 30 ccm absol. Xylol gekocht. Nach Aufarbeitung wie vorstehend destillierten 1.72 g (79%) „*threo*“-8 bei 0.01 Torr/80–100° (Bad) in ein Kugelrohr. Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 63–64°.

GC: Systeme, Säulentemp. und Retentionszeiten s. „*erythro*“-8. „*threo*“-8 hat die größere Retentionszeit. Das Verhältnis „*threo*“-8: „*erythro*“-8 beträgt jeweils 93:7 (bei Korrektur auf 100% *cis*-7).

IR: H<sub>2</sub>C=CH– 3090, 3070, 3030, 995, 922; –CON< 1655; –C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 1595, 1500/cm.

NMR: H<sub>3</sub>C– d δ 0.83; N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> s 2.89, s 2.99; >CH–CO m um 2.95; >CH–C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> dddd 3.53 (*J* = 10, 7, 1.5 und 1.5 Hz); H<sub>2</sub>C= ddd 4.85 (*J* = 17, 2 und 1.5), ddd 4.91 (*J* = 11, 2 und 1.5); –HC= ddd 5.94 (*J* = 17, 11 und 7); –C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> breites m um 7.15.

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO (217.3) Ber. C 77.38 H 8.81 N 6.45 Gef. C 77.20 H 8.86 N 6.50

Bei Umlagerung in Benzol oder Toluol ändert sich die Stereospezifität nicht.

**Ozonspaltung von „erythro“-8:** Durch eine Lösung von 217 mg „erythro“-8 in 8 ccm Essigester und 8 ccm *Eisessig* wurde bei  $-10^{\circ}$  8 Min. ein *Ozon*-Strom von 30.6 mg/Min. geleitet. Nach Zusatz von 2 ccm 9proz. *Wasserstoffperoxid*-Lösung rührte man 16 Stdn., arbeitete wie bei der Ozonspaltung von **3** auf und erhielt 162 mg (78%) rohe *Säure*.

104 mg rohe *Säure* wurden mit *Diazomethan* verestert. Es destillierten 108 mg (92%) *erythro*-2-Methyl-3-phenyl-bernsteinsäure-dimethylester (*erythro*-9) bei 0.01 Torr/90–110° (Bad) in ein Kugelrohr. Schmp. 68° (Äthanol).

GC (System II, Säulentemp. 190°): Retentionszeiten 8.5 und 11.2 cm im Verhältnis 77:23.

IR:  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  1750;  $-\text{C}_6\text{H}_5$  1500/cm.

NMR:  $\text{H}_3\text{C}-$  d  $\delta$  1.24 ( $J = 6.5$  Hz);  $\text{HC} \sphericalangle$  dq 3.11 ( $J = 11$  und 6.5 Hz);  $\sphericalangle\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$  d 3.68 ( $J = 11$ );  $-\text{OCH}_3$  s 3.34, s 3.62;  $-\text{C}_6\text{H}_5$  schmales m um 7.22. — Neben diesen Signalen erkennt man noch die von *threo*-9 (s. unten).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$  (236.3) Ber. C 66.09 H 6.83 Gef. C 66.14 H 6.88

**Ozonspaltung von „threo“-8:** 434 mg „threo“-8 in 16 ccm Essigester und 16 ccm *Eisessig* wurden bei  $-10^{\circ}$  16 Min. mit einem *Ozon*-Strom von 30.6 mg/Min. behandelt. Nach Versetzen mit 4 ccm 9proz. *Wasserstoffperoxid*-Lösung wurde 16 Stdn. gerührt. Übliches Aufarbeiten ergab 306 mg (74%) rohe *Säure*, die mit *Diazomethan* zu *threo*-9 verestert wurde. Es destillierten bei 0.01 Torr/90–110° (Bad) 323 mg (93%) in ein Kugelrohr,  $n_D^{23}$  1.4947.

GC (System II, Säulentemp. 190°): Retentionszeiten 8.5 und 11.2 cm im Verhältnis 17:83.

IR:  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  1750;  $-\text{C}_6\text{H}_5$  1605, 1500/cm.

NMR:  $\text{H}_3\text{C}-$  d  $\delta$  0.92 ( $J = 7.5$  Hz);  $\text{HC} \sphericalangle$  dq 3.06 ( $J = 11$  und 7.5);  $\sphericalangle\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$  d 3.65 ( $J = 11$ );  $-\text{OCH}_3$  s 3.59, s 3.68;  $-\text{C}_6\text{H}_5$  schmales m um 7.23. Neben diesen Signalen sind noch die von *erythro*-9 zu erkennen (s. o.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$  (236.3) Ber. C 66.09 H 6.83 Gef. C 66.51 H 6.68

**Chromatographie eines 17:83-Gemisches von erythro-9 und threo-9:** 708 mg Gemisch wurden an 120 g Kieselgel mit Petroläther unter Zusatz von Äther chromatographiert. Die einzelnen Fraktionen wurden im GC kontrolliert (DC: nach Bedampfen mit Jod schlecht erkennbare Flecken). Petroläther/8% Äther eluierten 85 mg (71%) *erythro*-9, Petroläther/10% Äther 435 mg (74%) *threo*-9.

*erythro*-9 wurde 20 Stdn. in 2*n* NaOH/Dioxan gerührt (Verbrauch der Natronlauge festgestellt durch Titration mit *n*/10 HCl gegen Phenolphthalein) und die erhaltene *erythro*-2-Methyl-3-phenyl-bernsteinsäure aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 190–193° (Lit. 13, 21); Schmp. 191–193° als „hochschmelzende“ Säure).

*threo*-9 ergab so *threo*-2-Methyl-3-phenyl-bernsteinsäure, Schmp. 197–199° aus Äther/Petroläther (Lit. 13); Schmp. 172–174°).

Durch erneute Veresterung der diastereomeren Säuren und GC wurde festgestellt, daß bei der Verseifung keine Isomerisierung eingetreten war.

*erythro*-2-Methyl-3-phenyl-bernsteinsäure-1-dimethylamid (*erythro*-10): 434 mg „erythro“-8, 42 mg Kaliumpermanganat, 3.42 g Natriumperjodat und 550 mg Kaliumcarbonat wurden in 400 ccm Wasser 20 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach Aufarbeiten wie bei **5** kristallisierten 442 mg (94%) *erythro*-10, Schmp. 148–150° (Essigester oder Methylenchlorid/Äther). Vor der Umkristallisation war wenig *threo*-10 im NMR-Spektrum zu erkennen (s. u.).

<sup>21)</sup> S. Widequist, Svensk kem. Tidskr. **54**, 34 (1942); C. **1942** II, 889; S. Ruhemann, J. chem. Soc. [London] **81**, 1216 (1898).

IR (Beckman IR 8,  $\text{CHCl}_3$ ):  $-\text{CO}_2\text{H}$  3670, breite Bande 2300–3600, 1700;  $-\text{CON}$  1650;  $-\text{C}_6\text{H}_5$  1490/cm.

NMR:  $\text{H}_3\text{C}-$  d  $\delta$  1.29;  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  s 2.69, s 2.79;  $\text{HC}$  dq 3.49 ( $J = 10$  und 7 Hz);  $\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$  d 3.97 ( $J = 10$ );  $-\text{C}_6\text{H}_5$  breites m um 7.24;  $-\text{CO}_2\text{H}$  s 10.09.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  (235.3) Ber. C 66.36 H 7.28 N 5.95 Gef. C 66.23 H 7.36 N 5.98

*threo*-2-Methyl-3-phenyl-bernsteinsäure-1-dimethylamid (*threo*-10): „*threo*-8 anstelle von „*erythro*-8 ergab wie vorstehend 430 mg (92%) *threo*-10, Schmp. 155–156° (Essigester oder Methylenchlorid/Äther), nach dem NMR-Spektrum vor der Umkristallisation geringfügig mit *erythro*-10 verunreinigt.

IR (Beckman IR 8,  $\text{CHCl}_3$ ):  $-\text{CO}_2\text{H}$  3670, breite Bande 2220–3600, 1700;  $\text{CON}$  1620;  $-\text{C}_6\text{H}_5$  1490/cm.

NMR:  $\text{H}_3\text{C}-$  d  $\delta$  0.91;  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  s 2.90, s 3.11;  $\text{HC}$  dq 3.33 ( $J = 11$  und 7 Hz);  $\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$  d 3.99 ( $J = 11$ );  $-\text{C}_6\text{H}_5$  schmales m um 7.30;  $-\text{CO}_2\text{H}$  s 8.88.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  (235.3) Ber. C 66.36 H 7.28 N 5.95 Gef. C 66.40 H 7.32 N 5.93

*trans*-Hepten-(3)-ol-(5)<sup>22</sup> (*trans*-11): 550 mg *Heptin*-(3)-ol-(5)<sup>23</sup> in 5 ccm absol. Glykol-dimethyläther wurden unter Rühren und Eiskühlung zu einer Dispersion von 255 mg *Lithiumaluminiumhydrid* in 15 ccm absol. Glykol-dimethyläther getropft. Man kochte 3 Stdn., zersetzte unter Eiskühlung mit 2 ccm Wasser, löste in 2n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und ätherte aus. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel über eine Kolonne destillierten bei 12 Torr/70–90° (Bad) 370 mg (68%) *trans*-11 in ein Kugelrohr. Im GC (alle Systeme) einheitlich.  $n_D^{20}$  1.4352.

IR:  $-\text{OH}$  3620, 3480;  $-\text{HC}=\text{CH}-$  3030, 1672/cm.

NMR:  $\text{H}_3\text{C}-$  t  $\delta$  0.90, t 1.00;  $-\text{CH}_2-$  dq 1.54 ( $J = 7$  und 6.5 Hz);  $=\text{C}-\text{CH}_2-$  ddq 2.06 ( $J = 7.5, 6$  und 1);  $\text{HC}$  dt 3.97 ( $J = 6.5$  und 6.5);  $-\text{HC}=\text{CH}-$  ddt 5.42 ( $J = 15.5, 6.5$  und 1), dt 5.71 ( $J = 15.5$  und 6).

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$  (114.2) Ber. C 73.63 H 12.36 Gef. C 73.38 H 12.44

*cis*-Hepten-(3)-ol-(5) (*cis*-11): 2.0 g *Heptin*-(3)-ol-(5)<sup>23</sup> in 30 ccm dest. Äther wurden in Gegenwart von 300 mg *Lindlar*-Katalysator hydriert. Die ber. Menge *Wasserstoff* war nach 20 Min. aufgenommen. Nach Abdestillieren des Äthers über eine Kolonne destillierten bei 12 Torr/70–90° (Bad) 1.89 g (94%) *cis*-11 in ein Kugelrohr.  $n_D^{20}$  1.4364. Im GC (alle Systeme) einheitlich. Die Retentionszeiten von *trans*- und *cis*-11 unterschieden sich nicht.

IR:  $-\text{OH}$  3625, 3490;  $-\text{HC}=\text{CH}-$  3010, 1660, 1630/cm.

NMR:  $\text{H}_3\text{C}-$  t  $\delta$  0.89, t 0.97;  $-\text{CH}_2-$  dq 1.50 ( $J = 7$  und 6.5 Hz);  $=\text{C}-\text{CH}_2-$  ddq 2.09 ( $J = 7, 7$  und 1);  $\text{HC}$  dt 4.35 ( $J = 8$  und 6.5);  $-\text{HC}=\text{CH}-$  ddt 5.29 ( $J = 11, 8$  und 1), dt, 5.50 ( $J = 11$  und 7).

*trans*- und *cis*-11 sind im NMR gut durch die chemische Verschiebung des Methinprotons zu unterscheiden.

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$  (114.2) Ber. C 73.63 H 12.36 Gef. C 73.91 H 12.11

*erythro*-2-Methyl-3-äthyl-hepten-(4)-säure-dimethylamid (*erythro*-12): 513 mg *trans*-11 und 1.03 g **1** wurden 15 Stdn. in 15 ccm absol. Xylol gekocht. Xylol wurde i. Vak. über eine Kolonne und der Rückstand bei 12 Torr/120–140° (Bad) in ein Kugelrohr abdestilliert. Man erhielt 823 mg (92%) *erythro*-12.

GC (System II, Säulentemp. 155°): Retentionszeiten 8.3 und 9.0 cm im Verhältnis 8 : 92.

IR:  $-\text{HC}=\text{CH}-$  3030, 973;  $-\text{CON}$  1650/cm.

<sup>22</sup> B. C. Platt, J. chem. Soc. [London] 1941, 316; vermutlich *trans*-11.

<sup>23</sup> Eli Lilly & Co. (Erf. W. J. Doran), Amer. Pat. 2872448, C. A. 53, 13185e (1959).

NMR:  $\text{H}_3\text{C}-\text{t}$   $\delta$  0.80, t 0.87, d 1.02;  $-\text{CH}_2-$  m um 1.37;  $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{m}$  um 2.05;  $\text{HC}\angle$  m um 2.27, m um 2.55;  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  s 2.97, s 3.06;  $-\text{HC}=\text{CH}-$  ddt 4.99 ( $J = 15, 9$  und 1.5 Hz), dt 5.51 ( $J = 15$  und 6).

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}$  (197.3) Ber. C 73.04 H 11.75 N 7.10 Gef. C 73.08 H 11.56 N 7.27

*threo*-2-Methyl-3-äthyl-hepten-(4)-säure-dimethylamid (*threo*-12): 1.14 g *cis*-11 und 2.3 g 1 wurden 7 Stdn. in 30 ccm absol. Benzol gekocht. Nach Aufarbeiten wie vorstehend destillierten bei 12 Torr/120--140° (Bad) 1.83 g (93%) *threo*-12 in ein Kugelrohr.

GC (System II, Säulentemp. 155°): Retentionszeiten 8.3 und 9.0 cm im Verhältnis 90:10.

Kochen in Xylol führt zu einem für *threo*-12 ungünstigeren Verhältnis.

IR:  $-\text{HC}=\text{CH}-$  3030, 975;  $-\text{CON}\angle$  1655/cm.

NMR:  $\text{H}_3\text{C}-\text{t}$   $\delta$  0.81, t 0.94, d 1.07;  $-\text{CH}_2-$  m um 1.4;  $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{ddq}$  1.99 ( $J = 7, 6$  und 1.5 Hz);  $\text{HC}\angle$  m um 2.2, dq 2.69;  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  s 2.91, s 3.01;  $-\text{HC}=\text{CH}-$  ddt 5.18 ( $J = 15.5, 8.5$  und 1.5), ddt 5.50 ( $J = 15.5, 6$  und 3.5).

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}$  (197.3) Ber. C 73.04 H 11.75 N 7.10 Gef. C 73.32 H 11.83 N 7.14

*Ozonspaltung von erythro*-12: Ein *Ozon*-Strom von 30.6 mg/Min. wurde 16 Min. bei -10° in eine Lösung von 394 mg *erythro*-12 in 16 ccm Essigester und 16 ccm *Eisessig* geleitet. Nach Versetzen mit 4 ccm 9proz. *Wasserstoffperoxid*-Lösung wurde 16 Stdn. bei Raumtemp. gerührt und wie üblich aufgearbeitet. Es kristallisierten 282 mg (88%) rohe *Säure*, Schmp. 181° aus Wasser (Lit.<sup>18,19</sup>): Schmp. 182°).

160 mg rohe 2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure wurden mit *Diazomethan* verestert. Bei 14 Torr/100-120° (Bad) destillierten 170 mg (91%) *erythro*-13<sup>19</sup> in ein Kugelrohr.

GC (System II, Säulentemp. 135°): Retentionszeiten 6.1 und 7.7 cm im Verhältnis 92:8. Authent. *erythro*-2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure-dimethylester hat die Retentionszeit 6.1 cm.

IR:  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  1725/cm.

NMR:  $\text{H}_3\text{C}-\text{t}$   $\delta$  0.88, d 1.09;  $-\text{CH}_2-$  m um 1.51;  $\text{HC}\angle$  m um 2.56 (2H);  $-\text{OCH}_3$  s 3.64. *threo*-13 ist schwach zu erkennen (s. u.).

*Ozonspaltung von threo*-12: In eine Lösung von 197 mg *threo*-12 in 8 ccm *Eisessig* und 8 ccm Essigester wurde bei -10° 8 Min. ein *Ozon*-Strom von 30.6 mg/Min. eingeleitet, mit 2 ccm 9proz. *Wasserstoffperoxid*-Lösung versetzt und 18 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach üblichem Aufarbeiten erhielt man 131 mg (82%) rohe *Säure*, die nicht von *erythro*-2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure zu trennen war.

Man überführte 160 mg der rohen *Säure* mit *Diazomethan* in den Dimethylester und destillierte bei 12 Torr/100-120° (Bad) 162 mg (86%) *threo*-13<sup>19</sup> in ein Kugelrohr.

GC (System II, Säulentemp. 135°): Retentionszeiten 6.1 und 7.7 cm im Verhältnis 17:83. Authent. *threo*-2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure-dimethylester<sup>19</sup> hat 7.7 cm Retentionszeit.

IR:  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  1720/cm.

NMR:  $\text{H}_3\text{C}-\text{t}$   $\delta$  0.87, d 1.12;  $-\text{CH}_2-$  dq 1.58;  $\text{HC}\angle$  dq 2.59, dt 2.69;  $-\text{OCH}_3$  s 3.63. Wenig *erythro*-13 ist im NMR-Spektrum zu erkennen.

*Chromatographie eines Gemisches von erythro*-13 und *threo*-13: 415 mg der diastereomeren Ester im Verhältnis *threo*:*erythro* = 83:17 wurden an 50 g Kieselgel mit Petroläther unter kontinuierlichem Zusatz von 1% Äther chromatographiert. Die Fraktionen wurden im GC untersucht (DC: Bedampfen mit Jod ergibt schwer erkennbare Flecken). *erythro*-13 wurde mit Petroläther/10% Äther, 224 mg (65%) *threo*-13 mit Petroläther/12-13% Äther eluiert.

*threo*-13 ergab beim *Verseifen* (s. *erythro*- und *threo*-8) *threo*-2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure, Schmp. 101° aus Äther/Petroläther (Lit.<sup>18,19</sup>): Schmp. 102°).