

Thermolyse von Oxazolin-5-onen, X¹⁾

3-Imidazoline und Δ^3 -Tetrahydropyrimidine durch Thermolyse von 3-Oxazolin-5-onen aus *N*-Acyldipeptiden

Günter Schulz und Wolfgang Steglich *

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn

Eingegangen am 23. April 1979

Die Thermolyse von 2-(Acylaminomethyl)-3-oxazolin-5-onen (**3a–g**) führt unter Eliminierung von CO₂ zu Nitril-yriden, welche nach innermolekularer Protonenübertragung zu 3-Imidazolinen **4a–g** cyclisieren. Analog liefert das 2-(Acylaminoethyl)-Derivat **3h** ein Δ^3 -Tetrahydropyrimidin **5h**. Die Oxazolinone **3** sind aus *N*-Acyldipeptiden **1** leicht zugänglich. Die Temperaturabhängigkeit der ¹H-NMR-Spektren von **4** wird diskutiert.

Thermolysis of Oxazolin-5-ones, X¹⁾

3-Imidazolines and Δ^3 -Tetrahydropyrimidines by Thermolysis of 3-Oxazolin-5-ones Derived from *N*-Acyl Dipeptides

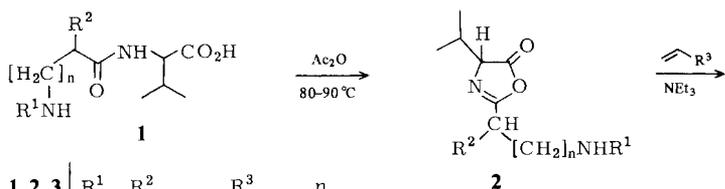
On thermolysis 2-(acylaminomethyl)-3-oxazolin-5-ones (**3a–g**) undergo elimination of CO₂ to give nitrile ylides which cyclize to 3-imidazolines **4a–g** *via* intramolecular proton transfer. The 2-acylaminoethyl derivative **3h** yields a Δ^3 -tetrahydropyrimidine **5h** in an analogous manner. Compounds **3** may be easily obtained from *N*-acyl dipeptides **1**. The temperature dependence of the ¹H NMR spectra of **4** is discussed.

Die Thermolyse von 3-Oxazolin-5-onen liefert unter Cycloeliminierung von CO₂ Nitril-ylide, die sich durch Folgereaktionen zu energieärmeren Produkten stabilisieren²⁾. Nach Einführung entsprechender Substituenten konnten auf diese Weise bereits Oxazole³⁾, Pyrrole⁴⁾, 2*H*-1,3-Benzothiazine⁵⁾, *N*-Hydroxyindazole⁶⁾ und 2-Azabicyclo[3.1.0]hexene⁷⁾ erzeugt werden. Hier beschreiben wir die Synthese von 3-Imidazolinen und Δ^3 -Tetrahydropyrimidinen durch Thermolyse von 2-(Acylaminoalkyl)-3-oxazolin-5-onen (**3**).

A) Präparative Durchführung

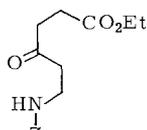
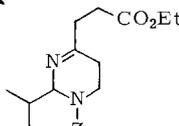
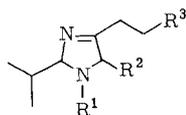
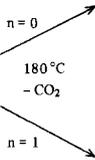
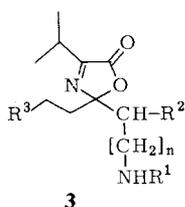
Zur Herstellung der 3-Oxazolin-5-one **3** sind die aus *N*-Acyldipeptiden leicht zugänglichen 2-(Acylaminoalkyl)-2-oxazolin-5-one **2** geeignet. So kann das durch Kupplung von *Z*-Glycin-phenylthioester mit Valin in Eisessig⁸⁾ erhältliche *Z*-Gly-Val-OH mit Acetanhydrid zu **2a** cyclisiert werden, das durch triethylamin-katalysierte Addition von Ethylacrylat⁹⁾ in 88proz. Gesamtausbeute **3a** ergibt.

Die Konstitution der Addukte **3** wird durch die Lactonbande im IR-Spektrum (CHCl_3) bei $1790\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$ gesichert. Ihre Lage ist typisch für 3-Oxazolin-5-one, während vergleichbare 2-Oxazolin-5-one bei 1830 cm^{-1} absorbieren⁴⁾.



1, 2, 3	R ¹	R ²	R ³	n
a	Z	H	CO ₂ Et	0
b	Z	H	CN	0
c	Ac	H	CO ₂ Et	0
d	Ac	H	CN	0
e	Z	CH ₃	CN	0
f	Z	Ph	CN	0
g	Z	CH ₂ OEt	CN	0
h	Z	H	CO ₂ Et	1

4	R ¹	R ²	R ³
a	Z	H	CO ₂ Et
b	Z	H	CN
c	Ac	H	CO ₂ Et
d	Ac	H	CN
e	Z	CH ₃	CN
f	Z	Ph	CN
g	Z	CH ₂ OEt	CN



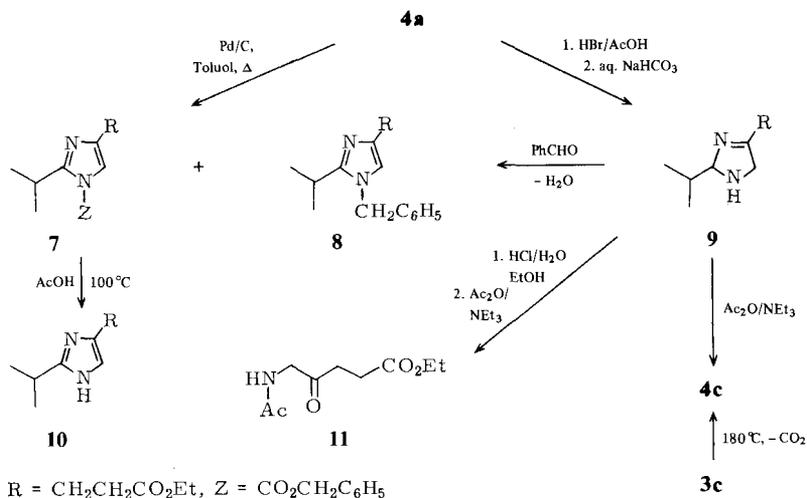
Z = CO₂CH₂C₆H₅

5h

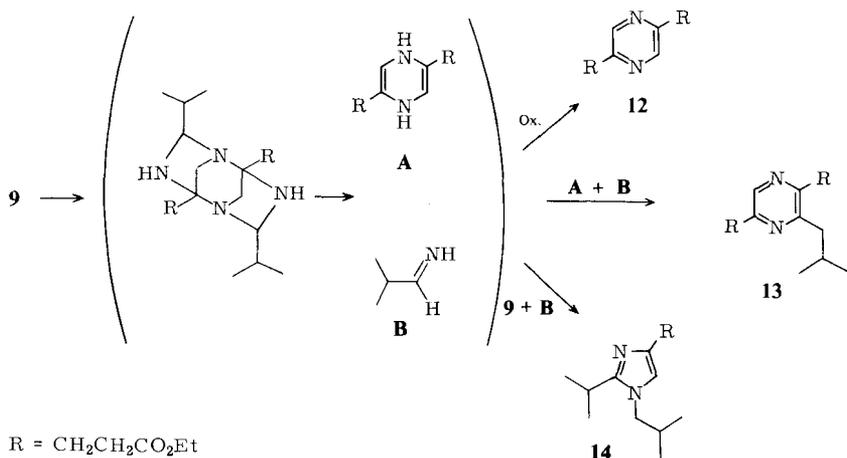
6

Beim Erwärmen auf $160\text{--}180^\circ\text{C}$ entwickelt geschmolzenes **3a** lebhaft CO_2 und liefert nahezu quantitativ ein fast farbloses Öl, das als 3-Imidazolin **4a**¹⁰⁾ identifiziert werden kann. Dabei beweist die Dehydrierung zum Imidazol **7** das Grundgerüst und die Überführung in das δ -Aminolävulinsäure-Derivat **11** die Lage der Doppelbindung.

Zur Aromatisierung von Imidazolinen müssen i. allg. drastische Bedingungen angewendet werden¹¹⁾, so daß die Produkte meist nur in mäßigen Ausbeuten entstehen. **4a** läßt sich jedoch wegen der unsubstituierten 5-Stellung leicht mit Palladium/Aktivkohle in siedendem Toluol zu **7** dehydrieren. Bei einigen Ansätzen wurde daneben auch ein *N*-Benzylimidazol **8** beobachtet, das durch CO_2 -Verlust aus **7** entsteht und unabhängig durch Kondensation des Imidazolins **9** mit Benzaldehyd in Anwesenheit von Molekularsieb 3 \AA erhalten werden kann.



In **7** ist die Benzyloxycarbonylgruppe stark aktiviert¹²⁾, so daß bereits Erwärmen in Eisessig ausreicht, um das freie Imidazol **10** zu erzeugen. Die Entfernung des Z-Restes in **4a** erfordert wie üblich HBr/Eisessig¹³⁾, und Behandeln des so gebildeten, äußerst labilen Hydrobromides mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung setzt das Imidazolin **9** frei. **9** wird durch sofortige saure Hydrolyse und acetylierende Aufarbeitung in den *N*-Acetyl- δ -aminolävulinsäure-ethylester **11** übergeführt. Direkte Acetylierung von **9** liefert das gleiche Produkt **4c** wie die Thermolyse von **3c**, so daß während der Umsetzung von **4a** mit HBr/Eisessig keine Doppelbindungsisomerisierung erfolgt sein kann.



Das 3-Imidazolin **9** bildet bei längerem Stehenlassen, beim Erwärmen in Xylol oder bei Destillationsversuchen ein Gemisch von Dimeren¹⁴⁾, die sich im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) durch Resonanzen im Aromatenbereich zu erkennen geben (**12**: $\delta = 8.41$; **13**: 8.22 ; **14**: 6.42). Die Pyrazine **12** und **13** können nach Abdestillieren des Imidazols **14** chromatographisch getrennt und charakteri-

siert werden. Die Bildung der Dimeren läßt sich durch Kondensation der Amino- und Imino-funktion zweier Imidazolin-Moleküle **9** zwanglos erklären. **12** bildet sich auch aus δ -Aminolävulinsäure-ethylester bei Luftzutritt unter Einwirkung von Molekularsieb 3 Å.

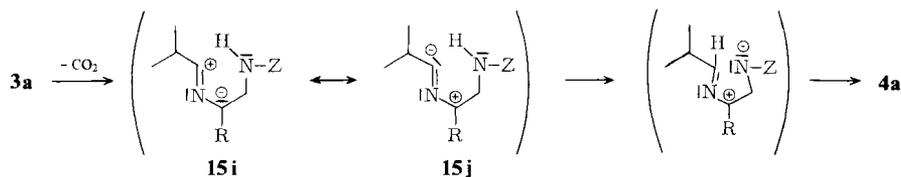
Auf analoge Weise wie die 3-Imidazoline können Δ^3 -Tetrahydropyrimidine erhalten werden, wenn man von *N*-Acyldipeptiden mit *N*-terminalen β -Aminosäuren ausgeht. So ergibt *Z*- β -Ala-Val-OH nach Cyclisierung, Acrylester-Addition und anschließender thermolytischer Spaltung das Δ^3 -Tetrahydropyrimidin **5h**¹⁵⁾, dessen Konstitution durch Hydrolyse zum ϵ -Acylamino- γ -oxohexansäure-ethylester **6** bewiesen wird.

Bei der Thermolyse der 3-Oxazolin-5-one **3e-g** wird ein Einfluß des Restes R² auf die Stereochemie der entstehenden Imidazoline **4e-g** festgestellt. Racemisches **3e** (R² = CH₃) liefert ein 3:1-Gemisch der *cis/trans*-Isomeren von **4e**. Damit läßt sich *Z*-L-Ala-DL-Val-OH in drei Reaktionsschritten in 2(*R*),5(*S*)-**4e** umwandeln, das noch ca. 25% des anderen Diastereomeren enthält. Im Unterschied dazu ist bei der Thermolyse der Phenyl- und Ethoxymethylderivate **3f** und **3g** keine Stereoselektivität zu erkennen. Dieses Ergebnis ändert sich für **4f** auch dann nicht, wenn die Diastereomeren von **3f** erst chromatographisch getrennt und anschließend einzeln thermolysiert werden.

Alle Thermolysen lassen sich ohne spezielle Apparaturen im Gramm-Maßstab durchführen, wobei in hohen Ausbeuten ¹H-NMR-spektroskopisch reine Produkte entstehen (vgl. Abb. 1).

B) Zum Mechanismus

Die Bildung der Heterocyklen **4** ist offensichtlich das Ergebnis der Stabilisierung des primär gebildeten Nitril-ylids durch innermolekulare Übertragung des Amidprotons. Kombination des entstehenden Aza-Allylkations mit dem Amid-Anion schließt dann den Fünf- oder Sechsring¹⁶⁾ und legt damit die Lage der Doppelbindung fest.



Das bei der Thermolyse von **3a** erzeugte Nitril-ylid kann in der VB-Schreibweise so dargestellt werden, daß entweder das di- oder das monosubstituierte Ende des 1,3-Dipols nucleophilen Charakter hat (**15i** oder **15j**)¹⁷⁾. **15j** gibt offensichtlich die elektronischen Verhältnisse besser wieder als **15i**¹⁸⁾, da völlig einheitlich das 3-Imidazolin **4a** entsteht. FMO-Berechnungen¹⁹⁾ sagen für eine gewinkelte Dipol-Geometrie und wenig polare Substituenten das gefundene Reaktionsverhalten voraus.

C) Kernresonanzspektren

Die ¹³C-NMR-Spektren der Verbindungen **4**, **5** und der Umwandlungsprodukte von **4a** entsprechen der Erwartung, wobei die chemischen Verschiebungen und Off-resonance-Aufspaltungen der Ringkohlenstoffe die angegebenen 3-Imidazolin-, Imidazol- und Δ^3 -Tetrahydropyrimidinkonstitutionen bestätigen (Tab. 1).

Tab. 1. Ausgewählte ^{13}C -NMR-Daten der Thermolyseprodukte **4**, **5** und einiger Derivate (CDCl_3 , TMS als innerer Standard, δ -Werte in ppm, Multiplizität der größten Aufspaltung im Off resonance-Spektrum ist angegeben)

C-a)	4a	7	8	9	10	4c ^{b)}	4e	5h
2	91.92 d	156.51 s	152.78 s	94.41 d	153.60 s	91.31/91.13 d	91.61 d	73.99 d
2.1	32.92 d	28.17 d	26.06 d	34.00 d	28.47 d	31.08/33.88 d	32.12 d	29.62 d
2.2	14.92 q	21.37 q	21.88 q	17.61 q	21.86 q	14.57 q	15.78 q ^{e)}	18.94 q
2.2	18.45 q	21.37 q	21.88 q	18.40 q	21.86 q	18.64/18.82 q	19.03 q ^{e)}	19.32 q
4	170.45 s	139.87 s ^{d)}	139.50 s	173.27 s	134.72 s	169.69/171.81 s	171.27 s	164.95 s
4.1 ^{e)}	30.07 t	23.49 t	24.08 t	30.08 t	22.34 t	31.08 t	25.74 t	34.08 t ^{f)}
4.2 ^{e)}	26.28 t	33.33 t	34.34 t	26.28 t	34.18 t	26.35 t	13.17 t	29.52 t
4.3	172.46 s	172.85 s	173.17 s	172.85 s	173.45 s	172.48 s	119.48 s	172.23 s
4.4	60.50 t	60.23 t	60.04 t	60.47 t	60.47 t	60.47 t	60.47 t	60.14 t
4.5	14.21 q	14.21 q	14.24 q	14.28 q	14.21 q	14.21 q	63.32 d	14.21 q
5	57.10 t	113.83 d	115.59 d	57.62 t	116.63 d	57.86/56.64 t	18.03 q ^{e)}	34.21 t
5.1								
6								34.86 t ^{f)}

a) Die erste Zahl bezieht sich auf die Ringposition, die zweite auf die Reihenfolge in der Seitenkette.

b) Konformere von **4c** im Verhältnis 1:1.3.

c) Zuordnung durch selektive Protonenmikroplung.

d) Zur Unterscheidung vom quartären C des Aromaten dient die feine Dublett-Aufspaltung im Off resonance-Spektrum.

e) Die Methylen-C-Signale 4.1 und 4.2 treten im Off resonance-Spektrum als Pseudotriplets auf, deren Form für $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ -Gruppen typisch ist.

f) Zuordnung austauschbar.

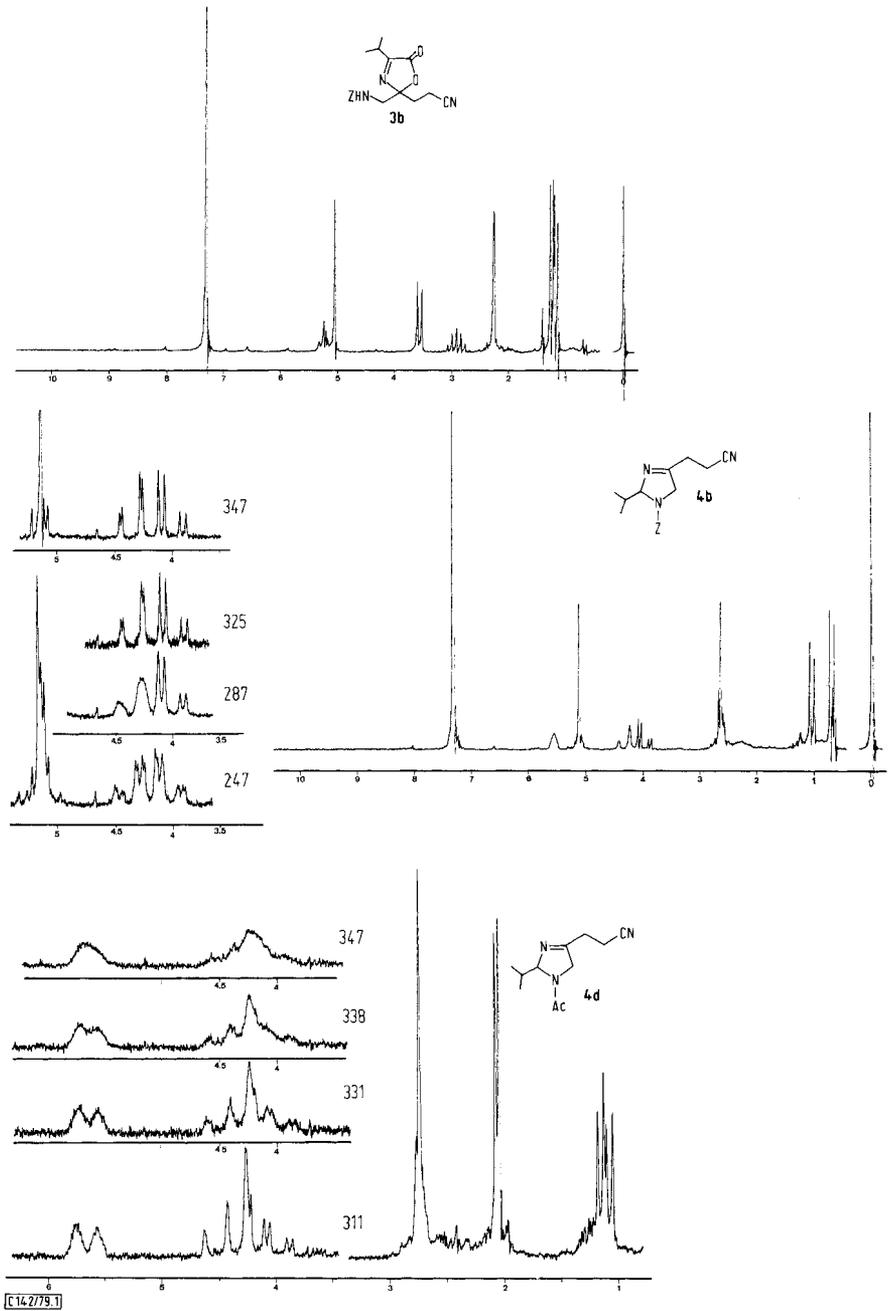
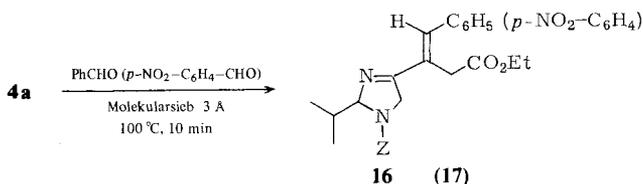


Abb. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CDCl_3) von **3b** und rohem aus derselben Probe thermolytisch hergestelltem **4b**, sowie von **4d** unter Routinebedingungen (307 K) und ausschnittsweise bei ausgewählten Temperaturen

Esterquartett erschwert. In den *cis*-2,5-disubstituierten Imidazolinen **4e** und **4f** wird der Platz des von der *Z*-Rest-Rotation nicht betroffenen Ringprotons 5-H_A durch eine Methylgruppe (**4e**) bzw. einen Phenylrest (**4f**) eingenommen. In *trans*-**4f** ist für den *Z*-Rest wegen der starken sterischen Wechselwirkung mit dem Phenylkern die *Z*-Konformation so bevorzugt, daß im ¹H-NMR-Spektrum auch nach Abkühlen nur dieses Konformere zu erkennen ist.

Der sterische Effekt des *N*-Acylrestes macht sich auch im chemischen Verhalten der Imidazolin-5-one bemerkbar. So beobachtet man beim Erwärmen von **4a** mit Benzaldehyd (*p*-Nitrobenzaldehyd) ausschließlich Kondensation in der Seitenkette zu **16** (**17**). Damit werden selektive Reaktionen am β-C-Atom einer potentiellen δ-Aminolävulinsäure möglich, was im Hinblick auf eine biomimetische Porphobilinogensynthese²⁵) weiter untersucht wird.



Experimenteller Teil

IR-Spektren: Spektrometer SP 1100, Pye Unicam. – ¹H-NMR-Spektren: Spektrometer WH 90, Bruker und EM 390, Varian (90 MHz; CDCl₃ als Lösungsmittel, TMS als innerer Standard, δ-Werte in ppm). – ¹³C-NMR-Spektren: Spektrometer WP 80, Bruker (20 MHz, CDCl₃ als Lösungsmittel, TMS als innerer Standard). – Massenspektren: Spektrometer MS 30 und MS 9 AEI (Direkteinlaß, 70 eV). Angegeben werden ausgewählte Fragmente. – Schmelzpunkte: Heitzschmikroskop, Reichert; unkorrigierte Temperaturwerte. – Optischer Drehwert: Polariometer 241, Perkin-Elmer; Na-Dampflampe. – Destillation: Kugelrohrdestille, Büchi GKR 50. Angegeben sind Ofentemperaturen, die nur den Siedebereich charakterisieren, sowie pumpenseitige Druckwerte. – Heizung und Kühlung: Angegeben sind die Temperaturen der entsprechenden Bäder. – Säulenchromatographie/Filtration: Kieselgel (0.06–0.1 mm) oder Polyamid SC 6 (0.07 mm), Macherey und Nagel. – Dünnschichtchromatographie: DC-Alufolien mit Fluoreszenzindikator (254 nm), Merck. – Die Elementaranalysen verdanken wir dem analytischen Labor des Instituts.

Darstellung der N-Acyldipeptide (1): Die Vertreter **1** sind mit Ausnahme von **1f** durch Kuppelung der *N*-Acylamino-säure-phenylthioester²⁶) mit Valin in Eisessig nach *Weygand* und *Steglich*⁸) dargestellt worden. Zur Herstellung von **1f** wurde *Z*-Phg-OH mit 4,6-Diphenyl-thieno[3,4-*d*][1,3]dioxol-2-on-5,5-dioxid²⁷) aktiviert.

Allgemeine Vorschriften

1. *Darstellung der 2-Oxazolin-5-one (2):* 10 mmol *N*-Acyldipeptid **1** lösen sich in 5–10 Äquivalenten Acetanhydrid durch Erwärmen auf 80–90°C innerhalb von 30 min unter Cyclisierung zum 2-(Acylaminoalkyl)-2-oxazolin-5-on **2**. Überschüssiges Acetanhydrid und entstandene Essigsäure dampft man i. Vak. ab und entfernt Acetanhydridreste durch Aufnehmen in Toluol und erneutes Eindampfen. Die Ausbeuten an Rohprodukten, die direkt zur Addition an Acrylsäure-ethylester oder Acrylnitril eingesetzt werden, sind quantitativ.

Tab. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CDCl_3 , δ -Werte, TMS als innerer Standard) und ausgewählte IR-Daten (CCl_4) der 2-Oxazolin-5-one 2

	$^1\text{H-NMR}$	IR [cm^{-1}]
2a	$\delta = 0.90$, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.03, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.96–2.5, m [1]; 4.07, dt, $J = 5$ und 2 Hz [1]; 4.20, dd, $J = 6$ und 2 Hz [2]; 5.17, s [2]; 5.80, t, $J = \text{ca. } 6$ Hz [1] breit; 7.37, s [5]	3400–3240, 1830, 1725, 1670
c	1.01, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.13, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.93–2.62, m [1]; 2.12, s [3]; 4.16, dt, $J = 4.5$ und 2 Hz [1]; 4.33, d, $J = 6$ und 2 Hz [2]; 6.71, s [1] breit	3480–3200, 1832, 1680
e	0.91, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.03, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.46, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.93–2.53, m [1]; 3.99, dd, $J = 4.5$ und 2 Hz [1] verbr. ^{a)} ; 4.60, pent, $J = \text{ca. } 7$ Hz [1] verbr. ^{a)} ; 5.07, s [2]; 5.49, d, $J = \text{ca. } 7$ Hz [1] breit; 7.27, s [5]	3480, 1830, 1730, 1670
f	0.84, d, $J = 6.5$ Hz [3/2] ^{a)} ; 0.87, d, $J = 6.5$ Hz [3/2]; 1.00, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.94–2.33, m [1]; 3.92–4.05, m [1]; 5.07, s [2]; 5.52–5.71, m [1]; 6.08, d, $J = \text{ca. } 8$ Hz [1] breit; 7.27, s [5]; 7.33, s [5]	3500–3280, 1840, 1735, 1675
g	0.84–1.26, m [9]; 1.99–2.40, m [1]; 3.27–3.97, m [4]; 4.0–4.2, m [1]; 4.25–4.63, m [1]; 5.09, s [2] verbr.; 5.87, d, $J = \text{ca. } 7$ Hz [1] breit; 7.35, s [5]	3500–3420, 1835, 1730, 1670 ^{b)}
h	0.92, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.04, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.96–2.27, m [1]; 2.65, td, $J = 6.2$ und 2 Hz [2]; 3.52, q, $J = 6.2$ Hz [2]; 3.95, dt, $J = 4.7$ und 2 Hz [1]; 5.06, s [2]; 5.37, s [1] breit; 7.30, s [5]	3480–3280, 1828, 1725, 1680

a) Diastereomere. – b) Messung in CHCl_3 .Tab. 3. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CDCl_3 , δ -Werte, TMS als innerer Standard) und ausgewählte IR-Daten (CCl_4) und Ausbeuten der 3-Oxazolin-5-one 3

	$^1\text{H-NMR}$	IR [cm^{-1}]	Summenformel (Molmasse) Ausb. 1→3 [%]
3a	$\delta = 1.17$, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.23, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.24, t, $J = 7.0$ Hz [3]; 2.0–2.51, m [4]; 2.92, sept, $J = 6.5$ Hz [1]; 3.55, dd, $J = 14$ und 7 Hz [1]; 3.68, dd, $J = 14$ und 7 Hz [1]; 4.41, q, $J = 7$ Hz [2]; 4.74, t, $J = 7$ Hz [1] breit; 5.07, s [2]; 7.34, s [5]	3480–3240, 1790, 1745, 1735, 1650	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ (390.4) 88
b	1.19, d, $J = 7.2$ Hz [3]; 1.25, d, $J = 7.2$ Hz [3]; 2.18–2.43, m [4]; 2.92, sept, $J = 7.2$ Hz [1]; 3.57, d, $J = 6.8$ Hz [2]; 5.09, s [2]; 5.29, t, $J = 6.8$ Hz [1] verbr.; 7.31, s [5]	3490, 1790, 1735, 1645	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (343.4) 86
c	1.24, t, $J = 7.0$ Hz [3]; 1.26, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.27, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.94, s [3]; 2.02–2.46, m [4]; 2.96, sept, $J = 6.5$ Hz [1]; 3.60, dd, $J = 14.2$ und 6.0 Hz [1]; 3.74, dd, $J = 14.2$ und 6.7 Hz [1]; 4.10, q, $J = 7.0$ Hz [2]; 5.93, t, $J = \text{ca. } 6.5$ Hz [1] breit	3480, 1790, 1735, 1692, 1645	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (298.3) 90

Tab. 3 (Fortsetzung)

	¹ H-NMR	IR [cm ⁻¹]	Summenformel (Molmasse) Ausb. 1→3 [%]
d	1.26, d, <i>J</i> = 7 Hz [3]; 1.30, d, <i>J</i> = 7 Hz [3]; 1.97, s [3]; 2.20–2.57, m [4]; 2.97, sept, <i>J</i> = 7 Hz [1]; 3.66, d, <i>J</i> = 7 Hz [2] verbr.; 6.47, t, <i>J</i> = ca. 7 Hz [1] breit	3485, 1792, 1692, 1645	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₃ (251.3) 89
e	0.88, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [3/2]; 1.02, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [3/2]; 1.18, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [3/2]; 1.25, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [3/2]; 1.26, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [3/2]; 1.29, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [3/2]; 1.93–2.55, m [4]; 2.95, sept, <i>J</i> = 6.5 Hz [1/2] verbr.; 3.00, sept, <i>J</i> = 6.5 Hz [1/2] verbr.; 4.16–4.52, m [1]; 4.93, d, <i>J</i> = 10.5 Hz [1]; breit; 5.10, s [2/2]; 5.13, s [2/2]; 7.35, s [5]	3480, 1792, 1730, 1645	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₄ (357.4) 85
f^{a)}	0.73, d, <i>J</i> = 7 Hz [3]; 1.04, d, <i>J</i> = 7 Hz [3]; 2.11–2.59, m [4]; 2.63, sept, <i>J</i> = 7 Hz [1]; 5.09, d, <i>J</i> = 12.6 Hz [1]; 5.12, d, <i>J</i> = 12.6 Hz [1]; 5.31, d, <i>J</i> = 10.5 Hz [1]; 5.80, d, <i>J</i> = ca. 11 Hz [1] verbr.; 7.01–7.40, m [5]; 7.33, s [5] ^{c)}	3520–3320, 1798, 1742–1715, 1645	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₄ (419.5) 82 ^{b)}
	1.00, d, <i>J</i> = 7 Hz [3]; 1.16, d, <i>J</i> = 7 Hz [3]; 1.96–2.54, m [4]; 2.73, sept, <i>J</i> = 7 Hz [1]; 5.04, s [2]; 5.27, d, <i>J</i> = 9.5 Hz [1]; 5.76, d, <i>J</i> = ca. 10 Hz [1] breit; 7.03–7.42, m [5]; 7.29, s [5] ^{d)}	3520–3320, 1795, 1740–1730, 1642	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₄ (419.5) 82 ^{b)}
g	1.07, t, <i>J</i> = 7 Hz [3/2]; 1.10, t, <i>J</i> = 7 Hz [3/2]; 1.27, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [3/2]; 1.19, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [3/2]; 1.24, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [3/2]; 1.29, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [3/2]; 2.13–2.63, m [4]; 2.95, sept, <i>J</i> = 6.5 Hz [1/2]; 2.90, sept, <i>J</i> = 6.5 Hz [1/2]; 3.12–3.53, m [4]; 4.1–4.37, m [1]; {5.07, d, <i>J</i> = 11 Hz; 5.19, d, <i>J</i> = 11 Hz} [2/2]; 5.13, s [2/2]; 5.2–5.75, m [1]; 7.37, s [5]	3480–3280, 1790, 1735, 1670	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₅ (401.5) 83
h	1.21, t, <i>J</i> = 7 Hz [3]; 1.26, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [6]; 1.9–2.44, m [6]; 2.98, sept, <i>J</i> = 6.5 Hz [1]; 3.19, q, <i>J</i> = 6.4 Hz [2]; 4.11, q, <i>J</i> = 7 Hz [2]; 5.04, s [1] breit; 5.08, s [2]; 7.33, s [5]	3500–3320, 1785, 1725, 1645	C ₂₁ H ₂₈ N ₃ O ₆ (404.5) 72

a) Chromatographisch getrennte Diastereomere (Kieselgel, Eluent: CH₂Cl₂). – b) Ausbeute des Diastereomerengemisches. – c) Öl, mit CH₂Cl₂ als zweites Produkt eluiert. Ber. C 68.72 H 6.00 N 10.02 Gef. C 68.95 H 5.98 N 10.22. – d) Schmp. 100°C, mit CH₂Cl₂ als erstes Produkt eluiert. Ber. C 68.72 H 6.00 N 10.02 Gef. C 68.84 H 6.01 N 10.09

11. Darstellung der 3-Oxazolin-5-one (3)

A) *Addition von 2 an Acrylnitril*: Zu 10 mmol **2** und 40 mmol Acrylnitril in 50 ml trockenem Methylenchlorid tropft man bei –10°C unter Rühren innerhalb von 15 min eine Mischung von 10 mmol Triethylamin und 10 ml Methylenchlorid. Nach Entfernen der Kühlung ist die Reaktion in 12–48 h abgeschlossen, was am Verschwinden der sehr starken IR-Bande (CHCl₃) bei ca. 1830 cm⁻¹ zugunsten einer genauso starken Absorption bei 1790–1800 cm⁻¹ erkennbar ist. Man

Tab. 4. Ausbeuten, physikalische Daten und Verbrennungsanalysen der Thermolyseprodukte 4 und 5

	...-2-isopropyl-3-imidazoln-...	Schmp. [°C] Sdp. [°C/Torr]	Ausb. a) [%] 3 → 4 bzw. 5	Summenformel (Molmasse)	Verbrennungsanalyse		
					C	H	N
4a	1-Benzoyloxy-carbonyl-...-4-propion-säure-ethyl-ester	38.6 – 39.0 190/0.05	92 ^{b)}	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₄ (346.4)	Ber. 65.88 Gef. 65.84	7.57 7.56	8.09 8.09
b	1-Benzoyloxy-carbonyl-...-4-propiono-nitril	180/0.05	93 ^{b)}	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₂ (299.4)	Ber. 68.20 Gef. 68.06	7.07 7.07	14.04 13.71
c	1-Acetyl-...-4-propionsäure-ethyl-ester	54.0 – 54.8 180/0.04	91 ^{b)}	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ (254.3)	Ber. 61.39 Gef. 61.41	8.72 8.48	11.01 10.94
d	1-Acetyl-...-4-propiononitril	170/0.04	94 ^{b)}	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O (207.3)	Ber. 63.74 Gef. 63.46	8.27 8.18	20.27 20.23
e	1-Benzoyloxy-carbonyl-5-methyl-...-4-propiononitril	190/0.02	92 ^{b)}	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂ (313.4)	Ber. 68.98 Gef. 68.71	7.40 7.40	13.41 13.18
f	1-Benzoyloxy-carbonyl-5-phenyl-...-4-propiononitril		83 ^{c)}	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₂ (375.5)	Ber. 73.58 Gef. 73.29	6.71 6.59	11.19 11.13
g	1-Benzoyloxy-carbonyl-5-ethoxy-methyl-...-4-propiononitril		82 ^{c)}	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₃ (357.5)	Ber. 67.20 Gef. 67.49	7.61 7.43	11.76 11.44
5h	1-Benzoyloxy-carbonyl-2-isopropyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyrimidin-propionsäure-ethyl-ester	190/0.04	93 ^{d)}	C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₄ (360.5)	Ber. ^{e)} Gef.		

a) Thermolyse von ¹H-NMR-spektroskopisch reinem 3.

b) Nach Destillation im Kugelrohr. Analytische Proben werden unter 10 – 15% Substanzverlust durch Chromatographie an Kieselgel gewonnen (Eluent: CH₂Cl₂/1 – 2% MeOH).

c) Nicht destillierbare Öle nach Chromatographie an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/2% MeOH).

d) Rohausbeute, ¹H-NMR-spektroskopisch rein.

e) Charakterisierung durch Hydrolyse zu 6, da bereits bei Chromatographie an Kieselgel partielle Ringspaltung erfolgt.

schüttelt kurz mit eiskalter 2 N HCl und befreit die abgetrennte und mit MgSO_4 getrocknete organische Phase i. Vak. vom Lösungsmittel und überschüssigem Acrylnitril. Die Addukte **3** werden direkt zur Thermolyse eingesetzt.

B) *Addition von 2 an Acrylsäure-ethylester*: Zu 10 mmol **2** in 20 ml Acrylsäure-ethylester tropft man bei -10°C unter kräftigem Rühren 20 mmol Triethylamin. Man läßt langsam aufwärmen und hält dann 48 h bei 50°C . Nach Überprüfen auf vollständigen Umsatz wie unter A) wird mit 50 ml Methylenchlorid verdünnt und kurz mit eiskalter 2 N HCl ausgeschüttelt. Man befreit die abgetrennte und mit MgSO_4 getrocknete organische Phase i. Vak. vom Lösungsmittel und überschüssigem Ethylacrylat. Abtrennung von Polymeren erfolgt durch Filtration über Kieselgel (Methylenchlorid als Eluent) oder über Polyamid (Petrolether $40-60^\circ\text{C}$ als Eluent). Die Filtration über Polyamid kann dadurch ökonomisch ausgeführt werden, daß man das Elutionsmittel aus der Vorlage direkt in den Säulenkopf zurückdestilliert (z. B.: 10 g rohes **3a** auf Polyamid aufgezogen, Polyamidtrennschicht von 20 cm bei 4 cm Säulendurchmesser, ca. 3 l Petrolether während 24 h im Kreislauf). Die durch Filtration gereinigten Acrylat-Addukte **3** werden direkt zur Thermolyse eingesetzt.

Tab. 5. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CDCl_3 , δ -Werte, TMS als innerer Standard) der Thermolyseprodukte **4** und **5**

	Probenkopf-temp. [K]	$^1\text{H-NMR}$
4a	347	$\delta = 0.68$, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.02 , d, $J = 6.5$ Hz [3] ^a ; 1.25 , t, $J = 7$ Hz [3]; $2.04-2.63$, m [1] ^a ; $2.49-2.98$, m [4]; 4.03 , dd, $J = 16.5$ und 4.5 Hz [1]; 4.14 , q, $J = 7$ Hz [2]; 4.31 , dd, $J = 16.5$ und 1.8 Hz [1] ^a ; 5.07 , s [2] ^b ; $5.44-5.63$, m [1] ^a ; 7.35 , s [5]
b ^c	347	0.72 , d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.09 , d, $J = 6.5$ Hz [3] ^a ; 2.28 , sept, d, $J = 6.5$ und 4.5 Hz [1] ^a ; $2.47-2.83$, m [4]; 4.03 , dd, $J = 16.5$ und 4.7 Hz [1]; 4.32 , dd, $J = 16.5$ und 2.0 Hz [1] ^a ; 5.17 , s [2] ^b ; $5.48-5.68$, m [1] ^a ; 7.41 , s [5]
	247	0.72 , d, $J = 6.5$ Hz [3]; $\{1.08$, d, $J = 6.5$ Hz; 1.11 , d, $J = 6.5$ Hz ^d [3]; $2.06-2.63$, m [1]; $2.47-2.83$, m [4]; 4.07 , dd, $J = 16.5$ und 4.7 Hz [1] leicht verbr.; 4.35 , dd, $J = 16.5$ und 2.3 Hz; 4.42 , dd, $J = 16.5$ und 1.7 Hz [1]; 5.13 , d, $J = 12$ Hz; 5.20 , d, $J = 12$ Hz; 5.17 , s [2]; 7.41 , s [5]
c ^e	307	$\{0.61$, d, $J = 7$ Hz; 0.67 , d, $J = 7$ Hz [3]; $\{1.05$, d, $J = 7$ Hz; 1.10 , d, $J = 7$ Hz [3]; 1.27 , t, $J = 7$ Hz [3]; $\{2.06$, s; 2.07 , s [3]; $2.05-2.65$, m [1]; $2.48-2.95$, m [4]; $3.84-4.60$, m [2]; 4.14 , q, $J = 7$ Hz [2]; $\{5.37-5.53$, m; $5.57-5.73$, m [1]
d ^{e,f}	307	$\{0.65$, d, $J = 7$ Hz; 0.70 , d, $J = 7$ Hz [3]; $\{1.08$, d, $J = 7$ Hz; 1.14 , d, $J = 7$ Hz [3]; $\{2.06$, s; 2.10 , s [3]; $2.04-2.65$, m [1]; $2.47-2.82$, m [4]; $\{3.97$, dd, $J = 18$ und 4.5 Hz; 4.18 , $J = 15$ und 4.5 Hz [1]; $\{4.27$, dd, $J = 15$ und $\ll 1$ Hz; 4.49 , dd, $J = 18$ und $\ll 1$ Hz [1]; $\{5.49-5.67$, m; $5.63-5.84$, m [1]
<i>cis-e</i> ^g	347	$(0.58$, d, $J = 7$ Hz [3] ^a); 0.74 , d, $J = 7$ Hz [3]; 1.08 , d, $J = 7$ Hz [3] ^a ; 1.37 , d, $J = 7$ Hz [3] ^b ; 2.13 , sept d, $J = 7.0$ und 2.7 Hz [1] ^a ; $2.44-2.83$, m [4]; 4.47 , qd, $J = 7$ und 1.8 Hz [1] ^a ; $(4.40$, qd, $J = 7$ und 4.5 Hz [1]); 5.43 , „pent“, $J = 2$ Hz [1] ^a ; 7.34 , s [5]

Tab. 5 (Fortsetzung)

Probenkopf-temp. [K]		¹ H-NMR
<i>cis-f</i> ⁱ⁾	307	1.02, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [3]; 1.15, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [3]; 1.95–3.0, m [5]; 5.06, s [2], 5.42, s [1] verbr.; 5.34–5.55, m [1] verbr.; 6.97–7.40, m [10]
<i>trans-f</i>	307	0.68, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [3]; 1.20, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [3]; 1.95–3.0, m [5]; 4.78, d, <i>J</i> = 12 Hz [1]; 4.91, d, <i>J</i> = 12 Hz [1]; 5.28, d, <i>J</i> = 5 Hz [1]; 5.70–5.95, m [1]; 6.60–6.78, m [2]; 6.97–7.40, m [8]
g	347	{0.55, d, <i>J</i> = 6.5 Hz; 0.80, d, <i>J</i> = 6.5 Hz; 1.05, t, <i>J</i> = 7 Hz; 1.14, t, <i>J</i> = 7 Hz; 0.95–1.27, m ^{j)} [9]; 1.9–2.4, m [1]; 2.4–2.9, m [4]; {3.2–3.9, m; 3.48, q, <i>J</i> = 7 Hz} [4]; 4.35–4.6, m [1]; 5.15, s [2]; 5.30–5.57, m [1]; 7.37, s [5]
5h	307	0.97, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [3]; 1.06, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [3]; 1.26, t, <i>J</i> = 7 Hz [3]; 1.6–2.0, m [1]; 2.25–2.67, m [6]; 2.67–3.12, m [2]; 4.08, q, <i>J</i> = 7 Hz [2]; 5.13, s [2]; 5.25, dm, <i>J</i> = 6.5 und $\ll 1$ Hz [1]; 7.33, s [5]

- a) Signale unter Routinebedingungen (307 K) stark verbreitert und bei tiefen Temperaturen (≤ 247 K) verdoppelt.
 b) Spaltet bei tiefen Temperaturen in ein Singulett (5.12) und ein AB-System auf (5.09, d, *J* = 13 Hz; 5.16, d, *J* = 13 Hz).
 c) Koaleszenz der B-Teile der ABX-Systeme der Rotameren von **4b** bei Sättigung des X-Teiles ermittelt: $T_K = 287$ K; Rotationsbarriere $\Delta G_{T_K}^\ddagger = 64$ kJ/mol²¹⁾.
 d) Durch Unterscheidbarkeit der Rotameren verdoppelte Signale.
 e) *Z:E* = 1.3:1 durch Integration der 2H-Multipletts bestimmt. *E-4c*: $\delta = 5.37–5.53$ ppm; *Z-4c*: 5.57–5.73; *E-4d*: 5.49–5.67; *Z-4d*: 5.63–5.84.
 f) Koaleszenz der Methylgruppensignale des Isopropylrestes in den Rotameren bei $T_K = 333$ K, Rotationsbarriere des Acetylrestes $\Delta G_{T_K}^\ddagger = 75$ kJ/mol²¹⁾.
 g) Signale der 2,5-*trans*-disubstituierten Form in Klammern, wenn unterscheidbar. *cis/trans* = 3:1 durch Integration der Methylgruppensignale ermittelt. $[\alpha]_{20}^D = +4.4^\circ$ (*c* = 2) in CHCl₃, wenn man **4e** ausgehend von *Z-L-Ala-DL-Val-OH* herstellt.
 h) Entsprechendes Signal von *trans-4e* mit gleicher Lage ist bei 307 K stark verbreitert.
 i) Sichere Unterscheidung von *cis*- und *trans*-Form durch chromatographische Anreicherung der *trans*-Form (Kieselgel, *trans*-Form wird geringfügig schneller mit CH₂Cl₂/2% MeOH eluiert).
 j) Wegen starker Überlagerungen Signalgruppen zusammengefaßt.

Tab. 6. IR-Spektren der Thermolyseprodukte **4** und **5**

	4a ^{a)}	b ^{b)}	c ^{a)}	d ^{b)}	e ^{a)}	f ^{a)}	g ^{b)}	5h ^{a)}
Ester-C=O	{	1695–	1740					1740
<i>N</i> -Acyl-C=O		1745	1715	1715	1713	1712	1710	1709
C=N		1662	1661	1660	1662	1660	1662	1660 ^{c)}
							1660 ^{c)}	1670 ^{c)}

- a) In CCl₄. – b) In CHCl₃. – c) Schulter der C=O-Schwingung.

III. *Thermolyse von 3 zu den 3-Imidazolinen 4 bzw. zum Δ^3 -Tetrahydropyrimidin 5h*: **3** wird in einem mit Gärröhrchen verschlossenem Kolben unter Rühren in ein auf 180°C vorgeheiztes Ölbad getaucht. Die Thermolyse ist nach 15–30 min beendet, was am Aufhören der CO₂-Entwicklung oder am Verschwinden der IR-Bande (CHCl₃) bei 1790–1800 cm⁻¹ zu erkennen ist. Die Produkte fallen je nach Reinheit der eingesetzten 3-Oxazolin-5-one **3** als nahezu farblose bis braune Öle an, die ¹H-NMR-spektroskopisch sauber sind, bei Bedarf jedoch durch Destillation oder Filtration über Kieselgel oder Polyamid wie unter II. B) gereinigt werden können.

N-Benzylloxycarbonyl-6-amino-4-oxohexansäure-ethylester (**6**): 0.5 g (1.4 mmol) **5h** werden 15 min bei 100°C in 50 ml Ethanol und 10 ml 1 N HCl gerührt. Man verteilt nach Eindampfen zwischen Methylenchlorid und Natriumhydrogencarbonatlösung, befreit die mit MgSO₄ getrocknete, abgetrennte organische Phase vom Lösungsmittel und filtriert über Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/2% MeOH) oder kristallisiert aus n-Pentan um. 0.34 g (80%), Schmp. 36°C.

IR (CHCl₃): 3485, 1730, 1715 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 1.21, t, J = 7 Hz [3]; 2.4–2.8, m [6]; 3.40, q, J = 6 Hz [2] verbr.; 4.08, q, J = 7 Hz [2]; 5.07, s [2]; 5.45, t, J = ca. 6 Hz [1] breit; 7.33, s [5].

C₁₆H₂₁NO₅ (307.3) Ber. C 62.53 H 6.89 N 4.56 Gef. C 62.50 H 6.80 N 4.79

Umwandlungsprodukte von **4a**

1-Benzylloxycarbonyl-2-isopropyl-4-imidazolpropionsäure-ethylester (**7**): 0.346 g **4a** (1 mmol) werden in 30 ml trockenem Toluol mit 0.7 g Pd/C (10proz.) innerhalb von 3 h bei Rückflußtemperatur zu **7** dehydriert. Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen liefert ein gelbes Öl, das nach Filtration über Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/2% MeOH) ¹H-NMR-spektroskopisch rein ist; 0.270 g (78%). Da die Reaktionszeit stark von der Beschaffenheit des Katalysators abhängt, ist eine Verfolgung der Reaktion durch DC (Laufmittel: CH₂Cl₂/5% MeOH) zu empfehlen. Besonders bei längeren Reaktionszeiten wird in wechselnden Mengen neben **7** auch **8** (max. 70%) beobachtet.

IR (CCl₄): 1762, 1745 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 1.20, t, J = 7 Hz [3]; 1.27, d, J = 6.5 Hz [6]; 2.45–2.94, m [4]; 3.63, sept J = 6.5 Hz [1]; 4.09, q, J = 7 Hz [2]; 5.36, s [2]; 7.08, t, J = 1 Hz [1]; 7.42, s [5]. – MS (Ionenquellentemp. 180°C): m/e = 344 (2%, M⁺), 300 (0.5, M⁺ – CO₂), 255 (2, 300 – OCH₂CH₃), 227 (9, 255 – CO), 212 (16, 255 – (CH₃)₂CH), 209 (10, 300 – C₇H₇), 91 (100, C₇H₇).

C,H,N-analytische Charakterisierung nach Überführung in **10**.

1-Benzyl-2-isopropyl-4-imidazolpropionsäure-ethylester (**8**): 0.5 g (2.4 mmol) von frisch hergestelltem **9** werden mit 0.5 g (4.7 mmol) Benzaldehyd, einigen Kristallen *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat und 5 g Molekularsieb (3 Å, Perlforn) in 30 ml trockenem Toluol 15 min auf Rückflußtemperatur erhitzt (vorgeheiztes Bad). Nach Abfiltrieren des Molekularsiebes, Eindampfen und anschließender Chromatographie (Kieselgel, Eluent: CH₂Cl₂/2% MeOH) erhält man durch Abtrennen des Benzaldehyds als Vorlauf (DNPH-Test) 0.35 g (49%) **8** als gelbliches Öl.

IR (CCl₄): 1740 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 1.20, t, J = 7 Hz [3]; 1.24, d, J = 7 Hz [6]; 2.48–3.01, m [4]; 2.92, sept, J = 7 Hz [1]; 4.10, q, J = 7 Hz [2]; 5.02, s [2]; 6.50, t, J = 1 Hz [1]; 6.94–7.11, m [2]; 7.20–7.41, m [3]. – MS (Ionenquellentemp. 180°C): m/e = 300 (15%, M⁺), 91 (100, C₇H₇).

C₁₈H₂₄N₂O₂ (300.4) Ber. C 71.97 H 8.05 N 9.33 Gef. C 71.67 H 7.95 N 9.11

2-Isopropyl-3-imidazolin-4-propionsäure-ethylester (**9**): 0.692 g (2 mmol) **4a** werden mit 10 ml HBr/Eisessig bei 20°C unter Feuchtigkeitsausschluß bis zum Ende der CO₂-Entwicklung (ca. 15 min) gerührt. Man fällt das Hydrobromid von **9** mit 150 ml trockenem Ether aus, kühlt auf –40°C ab und dekantiert. Nach zwei- bis dreimaligem Waschen des zerkleinerten Niederschlages mit trockenem Ether wird zwischen Natriumhydrogencarbonatlösung und Methylenchlorid verteilt. Eindampfen der abgetrennten und mit MgSO₄ getrockneten organischen Phase i. Vak. liefert 0.31 g (73%) ¹H-NMR-spektroskopisch reines **9** als zersetzliches gelbes Öl von aminartigem Geruch. 0.15 g (35%) nach schneller Kugelrohrdestillation bei 140°C/0.04 Torr.

IR (CCl₄): 3500–3100, 1740, 1659 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 0.87, d, J = 6.5 Hz [3]; 0.93, d, J = 6.5 [3]; 1.27, t, J = 7 Hz [3]; 1.77, sept d, J = 6.5 und 4.8 Hz [1]; 2.43–2.80, m [4]; 3.67, d, J = 3.2 Hz [2]; 4.10, q, J = 7 Hz [2]; 4.73, dt, J = 4.8 und 3.2 und ≪1 Hz [1].

Acetylierung zu 4c: 0.1 g **9** wird 3 h bei 20°C in 2 ml Acetanhydrid und 0.5 ml Triethylamin gerührt. Man nimmt in Methylenchlorid auf, schüttelt kurz mit 1 N HCl aus und dampft die abgetrennte, mit MgSO₄ getrocknete organische Phase i. Vak. ein. Acetanhydridreste werden durch mehrfaches Mischen mit trockenem Toluol und nachfolgendes Abdampfen i. Vak. entfernt. 0.105 g (75%) **4c**.

Überführung in den N-Acetyl-δ-aminolävulinsäure-ethylester (11): 0.1 g **9** wird 30 min in 10 ml Ethanol und 2 ml 2 N HCl bei 20°C gerührt. Nach Eindampfen i. Vak. verfährt man wie bei der Acetylierung von **9** und erhält 0.07 g (74%) **11**. Schmp. 52°C.

IR (KBr): 3450–3200, 1740, 1670 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 1.26, t, *J* = 7 Hz [3]; 2.03, s [3]; 2.49–2.87, m [4]; 4.13, q, *J* = 7 Hz [2]; 4.21, d, *J* = 6 Hz [2]; 6.36, s [1] breit.

C₉H₁₅NO₄ (201.2) Ber. C 53.72 H 7.51 N 6.96 Gef. C 53.95 H 7.60 N 7.10

2-Isopropyl-4-imidazolpropionsäure-ethylester (10): 0.344 g (1 mmol) **7** werden in Eisessig auf 100°C erwärmt, bis nach ca. 30 min die CO₂-Entwicklung (Gärröhrchen) aufhört. Nach Abdampfen der Essigsäure im Wasserstrahlvak. entfernt man Benzylalkohol und Essigsäure-benzylester durch Kugelrohrdestillation bis 100°C/0.04 Torr und treibt bei 150°C/0.04 Torr **10** als farbloses Öl über, das in der Vorlage spontan kristallisiert. 0.18 g (86%), Schmp. 81.5–82.5°C.

IR (KBr): 3200–2400, 1732 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 1.23, t, *J* = 7 Hz [3]; 1.29, d, *J* = 7 Hz [6]; 2.47–2.71, m [2]; 2.76–2.98, m [2]; 3.02, sept, *J* = 7 Hz [1]; 4.13, q, *J* = 7 Hz [2]; 6.64, t, *J* = ca. 0.5 Hz [1]; 9.68, s [1] breit.

C₁₁H₁₈N₂O₂ (210.3) Ber. C 62.83 H 8.63 N 13.32 Gef. C 62.81 H 8.65 N 13.22

Dimerisierung von 9: 0.5 g **9** werden in 20 ml trockenem Xylol mit einigen Kristallen *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat 1 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. sind im ¹H-NMR-Rohspektrum des verbleibenden gelben Öls die Dimeren **12**, **13** und **14** zu erkennen (ca. 1 : 2 : 2 nach Integration). Ohne saure Katalyse werden nur **12** und **14** (ca. 1 : 1) erhalten. Im Kugelrohr destilliert man **14** bei 120°C/0.04 Torr ab, während **12** und **13** bei 160°C übergehen und durch Chromatographie an Kieselgel getrennt werden (Eluent: CH₂Cl₂, **13** wird zuerst eluiert).

0.07 g (21%) **12**: IR (CCl₄): 1745 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 1.22, t, *J* = 7 Hz [6]; 2.59–2.91, m [4]; 2.94–3.21, m [4]; 4.11, q, *J* = 7 Hz [4]; 8.41, s [2]. – MS (Ionenquellentemp. 180°C): M⁺ *m/e* = 280.1415 (23%, ber. für C₁₄H₂₂N₂O₄ 280.1416), 207 (100, M⁺ – CO₂CH₂CH₃).

0.5 g (1.7 mmol) 5-Aminolävulinsäure-ethylester-hydrobromid²⁸⁾ werden mit 0.24 ml (1.7 mmol) Triethylamin und 5 g Molekularsieb (3 Å, Perlform) 3 d bei 20°C unter Zutritt von Luft-sauerstoff in 25 ml trockenem Methylenchlorid gerührt. Man filtriert das Molekularsieb ab und chromatographiert an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂). 0.12 g (50%) **12** als gelbliches Öl.

0.15 g (38%) **13**: IR (CCl₄): 1745 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 0.94, d, *J* = 6.5 Hz [6]; 1.23, t, *J* = 7 Hz [3]; 1.24, t, *J* = 7 Hz [3]; 2.17, tsept, *J* = 7.5 und 6.5 Hz [1]; 2.70, d, *J* = 7.5 Hz [2]; 2.66–2.93, m [4]; 2.98–3.25, m [4]; 4.13, q, *J* = 7 Hz [2]; 4.14, q, *J* = 7 Hz [2]; 8.22, s [1]. – ¹³C (Ringkohlenstoffe, Off resonance-Spektrum): δ = 140.0, d; 150.9, s; 151.8, s; 154.1, s. – MS (Ionenquellentemp. 180°C): M⁺ *m/e* = 336.2056 (32%, ber. für C₁₈H₂₈N₂O₄ 336.2055), 294 (100, M⁺ – CH₃CH₂CH₃).

0.18 g (29%) **14**: IR (CCl₄): 1745 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 0.90 ppm, d, *J* = 6.5 Hz [6]; 1.21, t, *J* = 7 Hz [3]; 1.27, d, *J* = 6.5 Hz [6]; 1.71–2.13, m [1]; 2.43–2.98, m [4]; 2.88, sept., *J* = 6.5 Hz [1]; 3.52, d, *J* = 6.5 Hz [2]; 4.06, q, *J* = 7 Hz [2]; 6.42, t, *J* = 1 Hz [1]. – ¹³C (Ringkohlenstoffe, Off resonance-Spektrum): δ = 115.2 ppm, d; 138.9, s; 152.6, s. – MS (Ionenquellentemp. 180°C): M⁺ *m/e* = 266.1989 (14%, ber. für C₁₅H₂₆N₂O₂ 266.1990), 193 (100, M⁺ – CO₂CH₂CH₃).

β-Benzyliden-1-benzoyloxycarbonyl-2-isopropyl-3-imidazolin-4-propionsäure-ethylester (16): 0.346 g (1 mmol) **4a** werden mit 0.160 g (1.5 mmol) Benzaldehyd, einigen Kristallen *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat und Molekularsieb (3 Å, Perflorm) ohne Lösungsmittel 10 min lang auf 100°C erwärmt. Durch Filtration über Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂) trennt man überschüssigen Aldehyd als Vorlauf ab und erhält 0.347 g (80%) **16** als farbloses Öl.

IR (CCl₄): 1740, 1715 cm⁻¹. - ¹H-NMR: δ = 0.68, d, *J* = 6.5 Hz [3]; 1.04, d, *J* = ca. 7 Hz [3] verbr.; 1.25, t, *J* = 7 Hz [3]; 2.14–2.54, m [1] verbr.; 3.64, s [2]; 4.15, q, *J* = 7 Hz [2]; 4.37, dd, *J* = 15.8 und 4.4 Hz [1]; 4.72, d, *J* = ca. 16 Hz [1] verbr.; 5.17, s [2]; 5.68–5.84, m [1] verbr.; 6.90–7.13, m [1] verbr.; 7.36, s [10]. - MS (Ionenquellentemp. 180°C): *m/e* = 434 (2%, M⁺), 391 (31, M⁺ - (CH₃)₂CH), 347 (48, 391 - CO₂), 302 (20, 347 - OCH₂CH₃), 91 (100, C₇H₇).

C₂₆H₃₀N₂O₄ (434.5) Ber. C 71.87 H 6.96 N 6.45 Gef. C 71.67 H 6.98 N 6.62

l-Benzoyloxycarbonyl-2-isopropyl-β-(4-nitrobenzyliden)-3-imidazolin-4-propionsäure-ethylester (17): 0.346 g (1 mmol) **4a** werden mit 0.227 g (1.5 mmol) *p*-Nitrobenzaldehyd umgesetzt, wie für **16** beschrieben. 0.407 g (85%) **17**, Schmp. 116°C.

IR (CCl₄): 1740, 1715 cm⁻¹. - ¹H-NMR: δ = 0.69, d, *J* = 6.5 Hz [3]; 1.06, d, *J* = ca. 7 Hz [3]; verbr.; 1.27, t, *J* = 7 Hz [3]; 2.14–2.63, m [1] verbr.; 3.57, d, *J* = 16.2 Hz [1]; 3.66, d, *J* = 16.2 Hz [1]; 4.20, q, *J* = 7 Hz [2]; 4.40, dd, *J* = 16 und 4.4 Hz [1]; 4.76, d, *J* = ca. 16 Hz [1] verbr.; 5.20, s [2]; 5.62–5.85, m [1] verbr.; 7.00–7.16, m [1]; 7.40, s [5]; 7.55, dt, *J* = 8.4 und ca. 1 Hz [2]; 8.27, dt, *J* = 8.4 und ca. 1 Hz [2]. - MS (Ionenquellentemp. 150°C): *m/e* = 480 (1%, M⁺ + H), 479 (1, M⁺), 478 (1, M⁺ - H), 436 (41, M⁺ - (CH₃)₂CH), 392 (100, 436 - CO₂), 346 (56, 392 - CH₃CH₂OH), 91 (78, C₇H₇).

C₂₆H₂₉N₃O₆ (479.5) Ber. C 65.12 H 6.10 N 8.76 Gef. C 65.10 H 6.03 N 8.79

Literatur

- IX. Mitteil.: J. Fischer und W. Steglich, Angew. Chem. **91**, 168 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **18**, 167 (1967).
- Vgl. I. Zugrăvescu und M. Petrovanu, N-Ylid Chemistry, Kap. 7, McGraw-Hill, New York 1976.
- G. Höfle und W. Steglich, Chem. Ber. **104**, 1408 (1971).
- W. Steglich, P. Gruber, H.-U. Heiningen und F. Kneidl, Chem. Ber. **104**, 3816 (1971).
- P. Gruber, L. Müller und W. Steglich, Chem. Ber. **106**, 2863 (1973).
- W. Steglich, B. Kübel und P. Gruber, Chem. Ber. **106**, 2870 (1973).
- N. Engel, J. Fischer und W. Steglich, J. Chem. Res. (S) **1977**, 162.
- F. Weygand und W. Steglich, Chem. Ber. **93**, 2983 (1960).
- W. Steglich, P. Gruber, G. Höfle und W. König, Angew. Chem. **83**, 725 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **10**, 653 (1971).
- Vgl. G. Kirchner, Liebigs Ann. Chem. **625**, 98 (1959), und dortige Zitate; F. Asinger, M. Thiel und R. Sowada, Monatsh. Chem. **90**, 402 (1959).
- M. R. Grimmett, Adv. Heterocycl. Chem. **12**, 103 (1970).
- H. A. Staab, Angew. Chem. **74**, 407 (1962); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1**, 351 (1962).
- D. Ben-Ishai und A. Berger, J. Org. Chem. **17**, 1564 (1952).
- Vgl. D. N. Harcourt, N. Taylor und R. D. Waigh, J. Chem. Res. (S) **1978**, 154; (M) **1978**, 1954.
- F. Asinger, M. Thiel und H. Baltz, Monatsh. Chem. **88**, 464 (1957).
- Eine analoge Stabilisierung photochemisch freigesetzter Nitril-ylide unter innermolekularer Beteiligung von OH-Gruppen wurde von A. Padwa, J. K. Rasmussen und A. Tremper, J. Am. Chem. Soc. **98**, 2605 (1976), beschrieben.
- R. Huisgen, Angew. Chem. **75**, 742 (1963); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **2**, 633 (1963).
- Vgl. A. Padwa und J. Smolanoff, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1973**, 342.
- P. Caramella und K. N. Houk, J. Am. Chem. Soc. **98**, 6397 (1976).
- M. Barfield, R. J. Spear und S. Sternhell, J. Am. Chem. Soc. **93**, 5322 (1971).

- ²¹⁾ Zur Berechnung und Fehlerabschätzung vgl. *H. Kessler*, *Angew. Chem.* **82**, 237 (1970); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **9**, 219 (1970) und *G. Binch* in *L. M. Jackman* und *F. A. Cotton*, *Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, S. 45, Academic Press, New York 1975.
- ²²⁾ Vgl. *L. F. Johnson*, *A. V. Robertson*, *W. R. J. Simpson* und *B. Witkop*, *Aust. J. Chem.* **19**, 115 (1966).
- ²³⁾ Vgl. *H. L. Maia*, *K. G. Orrell* und *H. N. Rydon*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1209.
- ²⁴⁾ Vgl. *H. Determann*, *J. Heuer*, *P. Pfaender* und *L. M. Reinertz*, *Liebigs Ann. Chem.* **694**, 190 (1966).
- ²⁵⁾ *D. L. Nandi* und *D. L. Shemin*, *J. Biol. Chem.* **234**, 1236 (1968).
- ²⁶⁾ *P. Thamm* in *Methoden der Organ. Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, Bd. XV/1, Synthese von Peptiden, Thieme, Stuttgart 1974.
- ²⁷⁾ *O. Hollitzer*, *A. Seewald* und *W. Steglich*, *Angew. Chem.* **88**, 480 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 444 (1976).
- ²⁸⁾ *G. Schulz* und *W. Steglich*, *Chem. Ber.* **113**, 787 (1980), nachstehend.

[142/79]