

α -Aminosäuren als nucleophile Acyläquivalente, IV¹⁾

Synthese symmetrischer Ketone unter Verwendung von 2-Phenyl-2-oxazolin-5-on

Rainald Lohmar und Wolfgang Steglich*

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

Eingegangen am 7. März 1980

Das aus Hippursäure (1) leicht zugängliche 2-Phenyl-2-oxazolin-5-on (2) wird von Allyl-, Benzyl- oder Phenacylhalogeniden in 4-Stellung doppelt substituiert, wenn die Reaktion in dipolar aprotischen Lösungsmitteln in Gegenwart schwacher Basen durchgeführt wird. Hydrolyse der erhaltenen Oxazolinone 3 liefert α , α -disubstituierte Hippursäuren 4, die mit Bleitetraacetat zu symmetrischen Ketonen 5 oxidiert werden.

α -Amino Acids as Nucleophilic Acyl Equivalents, IV¹⁾

Synthesis of Symmetrical Ketones by Means of 2-Phenyl-2-oxazolin-5-one

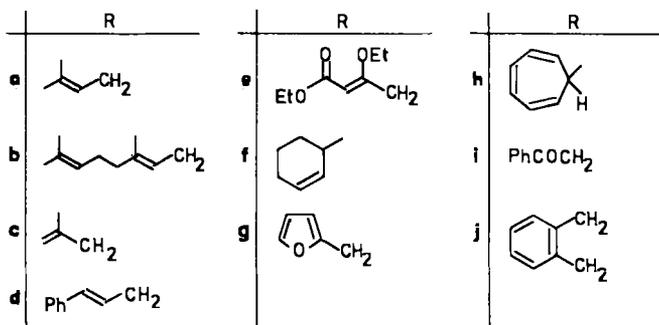
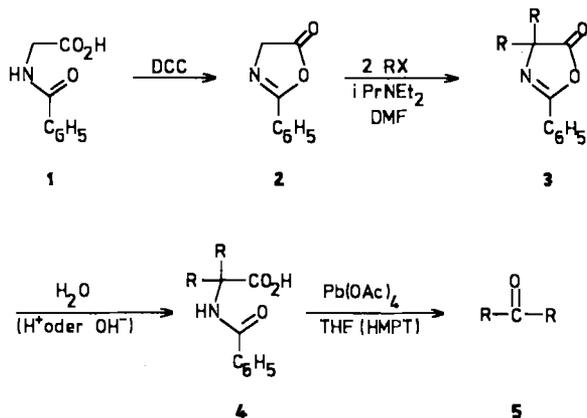
2-Phenyl-2-oxazolin-5-one (2), itself easily derivable from hippuric acid (1), on reaction with allyl, benzyl or phenacyl halides undergoes 4,4-disubstitution, if the reaction is conducted in dipolar aprotic solvents in presence of weak bases. Hydrolysis of the resulting oxazolinones 3 leads to α , α -dialkylated hippuric acids 4, which may be oxidized to symmetrical ketones 5 by means of lead tetraacetate.

Ausgehend von *N*-Benzoylamino-säuren $R-CH(NHCOPh)CO_2H$ lassen sich Ketone $R-CO-R'$ darstellen, wenn man zunächst mit Ac_2O zu den Oxazolinonen cyclisiert, diese mit $R'X$ alkyliert²⁾ und anschließend nach hydrolytischer Ringöffnung die α -substituierten *N*-Benzoylamino-säuren mit Bleitetraacetat zu den Ketonen oxidiert³⁾. Überträgt man diese Reaktionsfolge auf die wohlfeile Hippursäure (1), so sollten nach zweifacher Alkylierung ihres Azlactons 2 symmetrische Ketone 5 zugänglich sein.

Wie wir fanden, lassen sich aus 2 und reaktiven Halogeniden vom Allyl-, Benzyl- oder Phenacyltyp die 4,4-disubstituierten 2-Phenylloxazolinone 3 herstellen, wenn man die Reaktion mit Hünigbase in DMF²⁾ oder mit wasserfreier Soda in HMPT durchführt (Tab. 1).

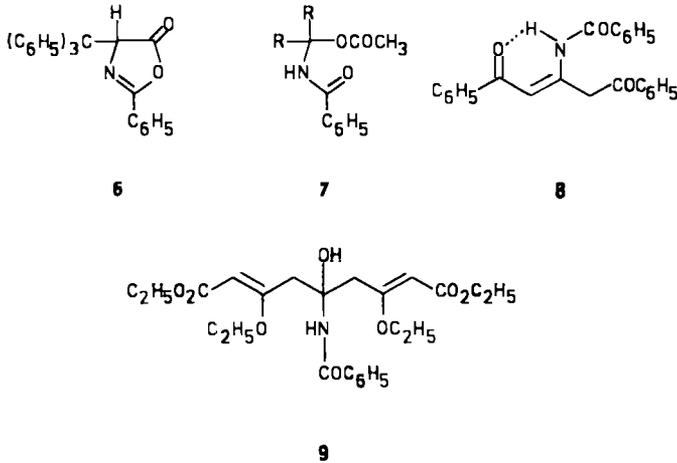
Auf die zuletzt genannte Weise kann auch der Cycloheptatrienyl-Rest eingeführt werden²⁾. Diese Methoden sind zuverlässiger als die von Akashi^{4,5)} beschriebenen, bei denen 2 unter wesentlich drastischeren Bedingungen alkyliert wird. So entsteht unter unseren Bedingungen mit Methallylchlorid (Methallyliodid) das Oxazolinon 3c mit 58 (74%) Ausbeute, während das Akashi-Verfahren versagt. Selbst das leicht zersetzliche Furfurylbromid liefert ein Disubstitutionsprodukt 3g, allerdings nur in geringer Ausbeute. Beim *o*-Xylylendibromid führt die Reaktion zur Spiroverbindung 3j. Im Falle

des 2-Cyclohexenylbromids zeigt das IR-Spektrum (CCl_4) des Rohprodukts neben der für **3f** zu erwartenden CO-Bande bei 1820 eine weniger intensive bei 1790 cm^{-1} , die auf Zweitalkylierung in 2-Stellung unter Bildung des 3-Oxazolinons hinweist. Das Gemisch wurde daher direkt zur *N*-Benzoylamino-säure **4f** hydrolysiert.



Versuche, durch Unterschuß an Alkylierungsmittel die 4-monosubstituierten Oxazolinone herzustellen, schlugen fehl. In allen Fällen entstanden Gemische von **2** mit Di- und Monosubstitutionsprodukten. Erst bei sehr sperrigen Halogeniden wie Tritylchlorid bildet sich bevorzugt das Monosubstitutionsprodukt **6**²⁾.

Die Hydrolyse der Oxazolinone **3** zu den *N*-Benzoylamino-säuren **4** unter alkalischen oder sauren Bedingungen bereitet keine Schwierigkeiten. Bei der Oxidation mit Bleitetraacetat in THF oder THF/HMPT³⁾ liefern die *N*-Benzoylamino-säuren **4** meist glatt die Ketone **5**. Dabei werden die intermediär entstehenden *N*-(1-Acetoxyalkyl)benzamide **7**⁶⁾ bei der Aufarbeitung mit wäßriger Oxalsäure zu **5** verseift. Im Falle des Diphenacyl-Derivates **4i** stabilisiert sich das Zwischenprodukt zum Enamidoketon **8**, das gegen milde Hydrolyse beständig ist. Beim Bis-enolether **4e** ist nach der Hydrolyse ein Hydroxyamid **9** faßbar, das schon beim Erwärmen auf 40°C in Benzamid und das gewünschte Keton **5e** zerfällt. Die *N*-Acylamino-säuren **4h** und **4j** liefern bei der Oxidation komplizierte Gemische, die nicht näher untersucht wurden.



Da die Alkylierung des 2-Phenyl-2-oxazolin-5-ons (**2**) ohne dessen vorherige Isolierung durchgeführt wird, beziehen sich die in Tab. 1 angegebenen Ausbeuten auf Hippursäure (**1**). **1** bzw. **2** werden dabei als Carbonyldianion-Äquivalente eingesetzt, wobei die bereits mit schwachen Basen ablaufende Dialkylierung bemerkenswert ist⁷⁾. Wegen der milden Reaktionsbedingungen eignet sich das Verfahren besonders zur Synthese empfindlicher Diallylketone.

Tab. 1. Übersicht über die Synthese symmetrischer Ketone **5** durch Alkylierung von 2-Phenyl-2-oxazolin-5-on (**2**)

	3 Ausb. [%] ^{a)} Methode ^{b)}		4 Ausb. [%] Hydrolyse- bedingungen	5 Ausb. [%]	Gesamt- ausb. 1 → 5
a	72 A	95 B	86 (H ₃ O ⁺)	80	65
b	85 A	88 B 39 C	74 (H ₃ O ⁺)	76	50
c		53 B' 58 C' 71 B'' 74 C''	83 (OH ⁻)	66	41
d	62 A	B ^{c)}	89 (H ₃ O ⁺) 72 ^{a)}	67	48
e		39 B 58 B ^{d)}	90 (OH ⁻)	68	24
f		C ^{c)}	16 ^{a)} (H ₃ O ⁺)	51	8
g		16 B 28 C	77 (OH ⁻)	25	5
h	54 A'''	67 C''' 69 D'''	81 (OH ⁻)	—	—
i		58 B	75 (H ₃ O ⁺)	73 ^{e)}	32
j	21 A		79 (H ₃ O ⁺) 32 ^{a)}	—	—

^{a)} Ausbeute bezogen auf **1**. — ^{b)} A: **2** und RX werden langsam zu Hünigbase und NaI in DMF getropft (ohne NaI: **3d**, **3h**); B: Hünigbase wird langsam zu **2**, RX und NaI in DMF getropft (ohne NaI: **3d**, **3e**, **3g**); C: Na₂CO₃ wird zu **2**, RX und NaI in HMPT gegeben (ohne NaI: **3g**, **3h**); D: Hünigbase, Benzol. Das eingesetzte Halogenid ist am Apostroph zu erkennen: X = Br, X' = Cl, X'' = I, X''' = ClO₄⁻. — ^{c)} Ohne Isolierung weiterverarbeitet. — ^{d)} Unter Berücksichtigung des unumgesetzten Halogenids. — ^{e)} Enamidoketon **8**.

Wir danken dem *Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Geräte Varian EM 390 und Bruker WH 90 (δ -Werte; TMS als innerer Standard; in CDCl₃, wenn nicht anders angegeben). – IR-Spektren: Pye-Unicam SP 1100 (Feststoffe in KBr, Öle und Flüssigkeiten in CCl₄, wenn nicht anders angegeben). – Schmelzpunkte: Heiẗschmikroskop, Reichert; unkorrigierte Temperaturwerte. – Destillation: Die angegebenen Siedepunkte beziehen sich auf die Badtemperatur bei der Kugelrohrdestillation. – Die Analysen verdanken wir der mikroanalytischen Abteilung des Organisch-Chemischen Instituts der Universität Bonn.

2-Phenyl-2-oxazolin-5-on (2)⁸⁾: 17.9 g (100 mmol) Hippursäure (1) werden in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) suspendiert und bei 0–5 °C tropfenweise unter Argon mit 21.0 g (102 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 100 ml THF versetzt. Man rührt über Nacht und läßt dabei auf Raumtemp. kommen. Nach 2 h Abkühlen auf –30 °C wird unter Argon der Harnstoff abgesaugt und zweimal mit jeweils 40 ml THF nachgewaschen. Es wird ein aliquoter Teil der Lösung entnommen, das Lösungsmittel bei 40 °C Badtemp. i. Vak. entfernt und der Rückstand ohne weitere Reinigung zur Alkylierung verwendet.

Tab. 2. ¹H-NMR-Spektren von 2-Phenylloxazolin-5-onen 3^{a)}

3a	1.63, s [12]; 2.60, d, $J = 7.5$ Hz [4]; 5.02, m [2]; 7.22–7.33, m [3]; 7.91–8.13, m [2]
3b	1.47, d, $J = 0.6$ Hz [6]; 1.58, s [6]; 1.64, d, $J = 1.0$ Hz [6]; 1.92, m [8]; 2.62, d, $J = 7.5$ Hz [4]; 4.78–5.22, m [4]; 7.22–7.67, m [3]; 7.84–8.11, m [2]
3c	1.72, t, $J = 1.1$ Hz [6]; 2.63, s [4]; 4.82, m [4]; 7.26–7.69, m [3]; 7.89–8.10, m [2]
3d	2.82, d, $J = 7$ Hz [4]; 6.07, dt, $J = 16 + 7$ Hz [2]; 6.56, d, $J = 16$ Hz [2]; 7.00–7.38, m [13]; 7.89–8.09, m [2]
3e	1.17, t, $J = 6.9$ Hz [6]; 1.24, t, $J = 7$ Hz [6]; 3.16, d, $J = 15.3$ Hz [2]; 3.64, m [4]; 4.13, q, $J = 7$ Hz [4]; 4.18, d, $J = 15.3$ Hz [2]; 4.98, s [2]; 7.27–7.71, m [3]; 7.87–8.09, m [2]
3g	3.32, s [4]; 6.09, dd, $J = 3.3 + 0.9$ Hz [2]; 6.17, dd, $J = 3.3 + 1.8$ Hz [2]; 7.22, dd, $J = 1.8 + 0.9$ Hz [2]; 7.27–7.67, m [3]; 7.76–7.96, m [2]
3b	2.44, tt, $J = 5.8 + 1.2$ Hz [2]; 5.22, dd, $J = 9.0 + 5.8$ Hz [4]; 6.22, dm, $J = 9.0$ Hz [4]; 6.70, m [4]; 7.33–7.51, m [3]; 7.96–8.22, m [2]
3i	3.73, 4.33, AB-q, $J = 18$ Hz [4]; 7.29–7.73, m [9]; 7.73–8.09, m [6]
3j	3.20, 3.60, AB-q, $J = 17$ Hz [4]; 7.23, s [4]; 7.29–7.67, m [3]; 7.89–8.11, m [2]

a) Alle Spektren in CDCl₃, 3i in [D₆]DMSO.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Oxazolinone 3

Methode A: 2 und das Halogenid werden in trockenem DMF gelöst und zu Ethyl-diisopropylamin (Hünigbase)⁹⁾ und Natriumiodid innerhalb von 4–6 h getropft. Nach weiteren 6 h Rühren wird aufgearbeitet.

Methode B: 2, Halogenid und Natriumiodid werden in trockenem DMF vorgelegt und Hünigbase zuge tropft. Man rührt noch 6 h und arbeitet auf.

Methode C: 2, Halogenid und Natriumiodid werden in trockenem HMPT vorgelegt. Man gibt wasserfreies Natriumcarbonat zu, wobei der Fortgang der Reaktion mit einem Gasblasenzähler verfolgt wird. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird aufgearbeitet.

Aufarbeitung: Die Reaktionslösung eines 50-mmol-Ansatzes wird zwischen je 300 ml Ether und Wasser verteilt und die wäßrige Phase anschließend zweimal mit je 75 ml Ether extrahiert. Man wäscht die Etherphasen zweimal mit je 75 ml 5proz. wäßriger Citronensäure und einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknet über Magnesiumsulfat und engt am Rotationsverdampfer ein. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation oder Filtration über eine Kieselsäure (Eluent CCl_4) gereinigt oder direkt zur Hydrolyse weiterverwendet. Die Oxazolinone **3** zeigen im IR-Spektrum Lactonbanden bei 1810 (CHCl_3) bzw. 1805 cm^{-1} (KBr). Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten sind aus Tab. 2 ersichtlich.

4,4-Bis(3,3-dimethylallyl)-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (3a): *A:* 50 mmol **2** und 16.4 g (110 mmol) 3,3-Dimethylallylbromid in 50 ml DMF werden zu 20.4 ml (120 mmol) Hünigbase und 1.0 g NaI in 40 ml DMF getropft. Zur Reinigung wird über Kieselgel filtriert. Ausb. 10.63 g (72%); NMR-spektroskopisch reines Öl.

B: Zu 5 mmol **2**, 1.64 g 3,3-Dimethylallylbromid und einer Spatelspitze NaI in 10 ml DMF werden 2.1 ml Hünigbase in 5 ml DMF getropft. Reinigung wie unter *A*. Ausb. 1.41 g (95%).

4,4-Digeranyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (3b): *A:* Aus 50 mmol **2** und 21.7 g Geranyl bromid wie beim vorigen Beispiel. Ausb. 18.5 g (85%), gelbliches Öl.

B: Aus 5 mmol **2** und 2.17 g Geranyl bromid wie beim vorigen Beispiel. Ausb. 1.9 g (88%).

C: 5 mmol **2**, 2.17 g Geranyl bromid und 0.25 g NaI werden in 7.5 ml HMPT mit 1.27 g Na_2CO_3 versetzt. Nach Filtration über Kieselgel Ausb. 0.85 g (39%).

4,4-Dimethylallyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (3c): *B:* Zu 50 mmol **2**, 9.96 g (110 mmol) Methallylchlorid und 5.0 g NaI in 50 ml DMF werden 20.4 ml Hünigbase in 50 ml DMF getropft. Nach Filtration über Kieselgel Ausb. 7.15 g (53%); NMR-spektroskopisch reines Öl. Ein 5-mmol-Ansatz unter Verwendung von 1.83 g (10 mmol) Methallyliodid lieferte 0.95 g (71%) **3c**.

C: 5 mmol **2**, 1.00 g Methallylchlorid und 0.25 g NaI werden in 5 ml HMPT mit 1.27 g Natriumcarbonat versetzt. Reinigung wie unter *B* ergab 0.78 g (58%). Ersetzt man Methallylchlorid durch das entsprechende Iodid, so beträgt die Ausbeute 1.00 g (74%).

4,4-Dicinnamyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (3d): *A:* 50 mmol **2** werden mit 19.7 g (100 mmol) Cinnamylbromid wie bei **3a** beschrieben, jedoch ohne NaI-Zusatz, umgesetzt. Beim Einengen der Etherphasen fällt das Produkt kristallin an. Es wird abgesaugt, mit wenig Ether gewaschen und aus Petrolether/ CCl_4 (450/50 ml) umkristallisiert. Ausb. 12.24 g (62%); Schmp. 122–123 °C.

B: Aus 5 mmol **2** und 1.97 g Cinnamylbromid wie bei **3a** beschrieben. Nach Abziehen des Ethers wird das Rohprodukt unmittelbar der Hydrolyse unterworfen.

$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (393.5) Ber. C 82.42 H 5.89 N 3.56 Gef. C 82.12 H 5.96 N 3.45

(Z), (Z)-4,4-Bis(2-ethoxy-3-(ethoxycarbonyl)allyl)-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (3e): *B:* Zu 50 mmol **2** und 23.70 g (100 mmol) (Z)-4-Brom-3-ethoxycrotonsäure-ethylester in 40 ml DMF werden innerhalb 1 h unter Kühlung 20.4 ml Hünigbase in 60 ml DMF getropft. Nach Rühren über Nacht arbeitet man auf und destilliert aus dem erhaltenen Rohprodukt unter Zusatz von etwas Hydrochinon bei 0.5 Torr und 95 °C am Kugelrohr überschüssiges Bromid ab (6.68 g, 28%). Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit CCl_4 noch 1 g (4%) Bromid und mit $\text{CCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7:3 Vol.) ein Öl eluiert wird, aus dem nach Aufnehmen in Petrolether (60–95 °C) **3e** auskristallisiert. Ausb. 9.28 g (39%); Schmp. 71–74 °C. – IR: 1820, 1700, 1620 cm^{-1} .

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_8$ (473.5) Ber. C 63.41 H 6.60 N 2.96 Gef. C 63.32 H 6.50 N 2.90

4,4-Di(2-cyclohexen-1-yl)-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (3f): *C:* 50 mmol **2**, 24.2 g (150 mmol) 3-Brom-1-cyclohexen und 1.00 g NaI werden in 50 ml HMPT mit 12.7 g Na_2CO_3 versetzt und 12 h

gerührt. Man befreit das erhaltene Öl i. Hochvak. bei 40 °C von überschüssigem Halogenid und setzt den Rückstand direkt zur Hydrolyse ein.

4,4-Difurfuryl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (3g)

Furfurylbromid¹⁰: Zu 2.94 g (30 mmol) Furfurylalkohol und 0.79 g (10 mmol) Pyridin in 50 ml trockenem Ether werden bei -30 °C 3.60 g (13.3 mmol) Phosphortribromid in 20 ml Ether getropft. Man rührt 4 h und läßt dabei auf 25 °C erwärmen. Das Reaktionsgemisch wird in 50 ml Eiswasser gegossen, die Etherphase abgetrennt und die wäßrige Phase nochmals mit Ether ausgeschüttelt. Die Etherphasen werden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung von Säure befreit und über MgSO₄ getrocknet. Man gibt 30 ml DMF zu und entfernt den Ether i. Vak. bei 20 °C Badtemp. Die so erhaltene Lösung wird direkt zur Alkylierung verwendet. Ohne Lösungsmittel tritt bereits bei Raumtemp. Zersetzung ein.

B: Zu 10 mmol **2** und 30 mmol Furfurylbromid in 30 ml DMF werden 4.2 ml (24 mmol) Hünigbase in 10 ml DMF getropft. Nach Filtration über Kieselgel wird aus Petrolether (60–95 °C) umkristallisiert. Ausb. 0.50 g (16%); Schmp. 63–65 °C.

C: 50 mmol **2**, 150 mmol Furfurylbromid und 1.00 g NaI in 50 ml HMPT werden mit 12.7 g (120 mmol) Na₂CO₃ versetzt. Nach Aufarbeitung wie unter **B** Ausb. 4.50 g (28%).

C₁₉H₁₅NO₄ (321.3) Ber. C 71.02 H 4.71 N 4.36 Gef. C 71.08 H 4.84 N 4.47

4,4-Di(2,4,6-cycloheptatrien-1-yl)-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (3h): **A**: 50 mmol **2** und 19.0 g Tropylium-perchlorat in 150 ml DMF werden zu 20.4 ml Hünigbase in 35 ml DMF getropft. Nach Filtration über Kieselgel kristallisiert das erhaltene Öl auf Anreiben mit Methanol. Ausb. 9.24 g (54%); gelbe Kristalle vom Schmp. 109–110 °C. Zur Analyse wird dreimal aus Methanol umkristallisiert; Schmp. 129–131 °C (Lit.²⁾ 129–131 °C).

C: 5 mmol **2** und 1.9 g Tropylium-perchlorat werden in 10 ml HMPT mit 1.27 g Na₂CO₃ versetzt und 30 min gerührt. Nach Aufarbeitung wie unter **A** Ausb. 1.14 g (67%).

D: 50 mmol **2** und 19.0 g Tropylium-perchlorat werden in 150 ml Benzol tropfenweise mit 20.4 ml Hünigbase und 50 ml Benzol versetzt. 1.5 h nach beendeter Zugabe saugt man vom Ungelösten ab, wäscht mit Ether nach und schüttelt das Filtrat zweimal mit je 75 ml 5proz. wäßriger Citronensäure und einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung aus. Nach Trocknen, Eindampfen i. Vak. und Anreiben des Rückstandes mit Methanol erhält man 11.85 g (69%), Lit.²⁾ 32.5%.

4,4-Diphenacyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (3i): **B**: Zu 50 mmol **2**, 19.90 g Phenacylbromid und 0.5 g NaI in 50 ml Acetonitril werden 20.4 ml Hünigbase in 100 ml Acetonitril getropft. Nach Rühren über Nacht wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand in je 300 ml Ether und Wasser verteilt. Das Produkt fällt zwischen den Phasen aus, wird abgesaugt und mit Wasser sowie Ether nachgewaschen. Man trocknet und kristallisiert aus Dioxan um. Ausb. 11.53 g (58%); Schmp. 213–215 °C (Zers.). – IR (CHCl₃): 1810, 1690, 1650 cm⁻¹.

C₂₅H₁₉NO₄ (397.4) Ber. C 75.55 H 4.82 N 3.52 Gef. C 75.65 H 4.78 N 3.48

1,3-Dihydro-2'-phenylspiro[2H-inden-2,4'-[2]oxazolin]-5'-on (3j): **A**: 50 mmol **2** und 26.4 g (100 mmol) 1,2-Bis(brommethyl)benzol werden in 50 ml DMF zu 20.4 ml Hünigbase und 3.0 g NaI in 135 ml DMF getropft. Nach Aufarbeitung wird schnell über Kieselgel filtriert, wobei bereits teilweise Hydrolyse zu **4j** eintritt. Das mit CCl₄ eluierte Oxazolinon wird aus Petrolether (60–95 °C) umkristallisiert. Ausb. 2.74 g (21%); Schmp. 150–151 °C.

C₁₇H₁₃NO₂ (263.3) Ber. C 77.55 H 4.98 N 5.32 Gef. C 77.51 H 5.05 N 5.34

2-Phenyl-4-(triphenylmethyl)-2-oxazolin-5-on (6): 18 mmol **2**, 5.36 g (19.2 mmol) Tritylchlorid und eine Spatelspitze NaI werden in 40 ml trockenem Acetonitril tropfenweise mit 4.25 ml (25 mmol) Hünigbase in 50 ml Acetonitril versetzt. Man rührt anschließend über Nacht, zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab und verteilt den Rückstand zwischen 100 ml Ether und 400 ml Wasser.

Tab. 3. IR-, ¹H-NMR-Daten und Verbrennungsanalysen der α, α-disubstituierten Hippursäuren 4

	IR (KBr) [cm ⁻¹]	¹ H-NMR (90 MHz, δ) ^{a)}	Summenformel (Molmasse)	Verbrennungsanalyse C H N
4a	3380, 1700, 1610, 1510	1.53, s [6]; 1.64, s [6]; 2.67, d, J = 7 Hz [4]; 5.04 br. t, J = 7 Hz [2]; 7.33 – 7.67, m [3]; 7.71 – 7.93 m [2]; 8.01, s [1]	C ₁₉ H ₂₅ NO ₃ (315.4)	Ber. 72.35 7.99 4.44 Gef. 72.30 8.11 4.51
4b	3385, 1705, 1610, 1510	1.52, s [6]; 1.84, s [12]; 1.97, br. s [8]; 2.68, dd, J = 14 + 7 Hz [2]; 3.33, dd, J = 14 + 8 Hz [2]; 4.82 – 5.28, m [4]; 6.98, s [1]; 7.22 – 7.57, m [3]; 7.62 – 7.91, m [2]; 11.36, s [1]	C ₂₉ H ₄₁ NO ₃ (451.7)	Ber. 77.12 9.15 3.10 Gef. 77.23 9.09 2.98
4c	3385, 1710, 1615, 1515	1.67, s [6]; 2.60, 3.24, AB-q, J = 13.5 Hz [4]; 4.56 – 4.96, m [4]; 7.33 – 7.89, m [6]; 13.33, breit [1]	C ₁₇ H ₂₁ NO ₃ (287.4)	Ber. 71.06 7.37 4.87 Gef. 71.20 7.53 5.03
4d	3380, 1715, 1615, 1515	2.64 – 3.20, m [4]; 6.22, dt, J = 16 + 7 Hz [2]; 6.52, d, J = 16 Hz [2]; 7.11 – 7.64, m [13]; 7.71 – 8.02, m [2]; 8.30, s [1]	C ₂₇ H ₂₉ NO ₃ (411.5)	Ber. 78.81 6.12 3.40 Gef. 78.55 6.19 3.51
4e	1730, 1705, 1605, 1540	1.20, 1.24, jeweils t, J = 7 Hz [12]; 3.16, 4.06, AB-q, J = 14 Hz [4]; 3.78, 4.11, jeweils q, J = 7 Hz [8]; 5.13, s [2]; 7.22 – 7.51, m [3]; 7.73 – 7.98, m [2]; 8.81, s [1]; 9.96 s [1]	C ₂₅ H ₃₃ NO ₉ (491.5)	Ber. 61.09 6.77 2.85 Gef. 61.37 6.83 2.77
4f	3345, 1700, 1610, 1505	1.00 – 2.16, m [12]; 3.38, m [2]; 5.33 – 6.00, m [4]; 7.22 – 7.96, m [6]	C ₂₁ H ₂₅ NO ₃ (339.4)	Ber. 74.31 7.42 4.13 Gef. 74.40 7.48 4.15
4g	3400, 3315, 1715, 1610, 1510	3.39, s [4]; 6.20, dd, J = 3.3 + 0.75 Hz [2]; 6.38, dd, J = 1.95 + 3.3 Hz [2]; 7.33 – 7.67, m [5]; 7.67 – 7.89, m [2]; 8.04, s [1]	C ₁₉ H ₁₇ NO ₃ (339.4)	Ber. 67.25 5.05 4.13 Gef. 67.54 5.10 4.01
4h	3385, 1685, 1630, 1510	2.39, br. t, J = 5 Hz [2]; 3.19, s [MeOH]; 5.67, 5.73, jeweils dd, J = 10 + 5 Hz [4] ^{b)} ; 6.17 m [4]; 6.68, m [4]; 7.33 – 7.67, m [3]; 7.73 – 8.02, m [2]; 8.54 s [1]	C ₂₃ H ₂₁ NO ₃ · CH ₃ OH (391.5)	Ber. 73.64 6.44 3.58 Gef. 73.59 6.42 3.71
4i	1720, 1660, 1600, 1505	3.88, 4.34, AB-q, J = 17 Hz [4]; 7.33 – 7.78 m [11]; 7.84 – 8.11 m [4]; 8.20 s [1]	C ₂₅ H ₂₇ NO ₅ (415.5)	Ber. 72.28 5.10 3.37 Gef. 72.48 5.04 3.47
4j	3400, 1700, 1640, 1500	3.39, 3.64, AB-q, J = 16.5 Hz [4]; 7.00 – 7.33, m [4]; 7.33 – 7.56, m [3]; 7.69 – 8.00, m [2]; 8.86, s [1]	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃ (281.3)	Ber. 72.58 5.36 4.98 Gef. 72.39 5.36 4.92

^{a)} 4b, 4c, 4e in CDCl₃, alle anderen in [D₆]DMSO. – ^{b)} Nach der Ringöffnung erscheinen die 2-H und 7-H der Cycloheptatrien-1-yl-Reste im prochiralen Molekül bei verschiedenem Feld. Im ¹H-NMR-Spektrum von 3h fallen sie zusammen.

Die zwischen den Phasen ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit Ether gewaschen. Man schüttelt die wäßrige Phase noch dreimal mit je 100 ml Ether aus, trocknet die Etherphasen und dampft ein. Der Rückstand wird mit Essigester digeriert, die Kristalle werden abgesaugt und mit Essigester gewaschen. Ausb. 4.95 g (68%); hellgelbe Kristalle; Schmp. 208 °C (nach Braunfärbung ab 195 °C), Lit.²⁾ 192–194 °C (Zers.).

2-(Benzoylamino)-2-(3,3-dimethylallyl)-5-methyl-4-hexensäure (4a): 10.10 g **3a** werden in 30 ml Aceton, 3 ml Wasser und 3 ml 2 N HCl über Nacht gerührt. Man saugt das ausgefallene Produkt ab und gewinnt durch Einengen der Mutterlauge eine zweite Fraktion. Nach Umkristallisieren aus Essigester 9.23 g (86%); Schmp. 159–160 °C.

2-(Benzoylamino)-2-geranyl-5,9-dimethyl-4,8-decadiensäure (4b): 15.44 g **3b** werden in 60 ml Aceton, 9 ml Wasser und 3 ml 2 N HCl 2 d gerührt (Umsatzkontrolle durch DC). Man dampft i. Vak. ein, verteilt zwischen Chloroform/Wasser und engt die getrocknete Chloroformphase am Rotationsverdampfer ein. Das Produkt kristallisiert aus Petrolether (60–95 °C) im Methanol/Trockeneisbad aus. Ausb. 11.85 g (74%); Schmp. 81–83 °C.

2-(Benzoylamino)-2-methylallyl-4-methyl-4-pentensäure (4c): Zu 6.38 g **3c** in 30 ml Methanol wird eine Lösung von 6.00 g Natriumhydroxid in 25 ml Methanol/Wasser (2:3 Vol.) unter Eiskühlung getropft. Man rührt 2 d bei 25 °C (Umsatzkontrolle durch DC), zieht das Methanol ab und verteilt den Rückstand zwischen 50 ml 30proz. wäßriger Citronensäure und Chloroform. Die mit Wasser gewaschene und getrocknete Chloroformphase wird eingedampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 5.65 g (83%); Schmp. 183–185 °C.

2-(Benzoylamino)-2-cinnamyl-5-phenyl-4-pentensäure (4d): 12.00 g **3d** werden in 150 ml Aceton mit 5 ml 2 N HCl versetzt. Nach 15 min Rühren beginnt das Produkt auszukristallisieren. Man saugt nach 4 h ab, gewinnt aus der eingeengten Mutterlauge eine zweite Fraktion und kristallisiert aus Aceton um. Ausb. 11.18 g (89%); Schmp. 223–225 °C (Lit.⁵⁾ 223–224 °C).

Hydrolyse des nach Methode B erhaltenen rohen **3d** ergab 1.49 g **4d** (Ausb. bezogen auf 1 72%; Lit.⁵⁾ 59%).

5-(Benzoylamino)-5-carboxy-3,7-diethoxy-2(Z),7(Z)-nonadiensäure-diethylester (4e): 5.00 g **3e** werden in 100 ml THF und 40 ml Wasser mit 0.80 g Natriumhydroxid 35 h gerührt. Man zieht das THF i. Vak. ab und verrührt die wäßrige Lösung mit 10 g Citronensäure und Chloroform. Eindampfen der getrockneten Chloroformphase und Filtration des in Essigester aufgenommenen Rückstandes über eine kurze Kieselgelsäule liefert farblose Kristalle. Ausb. 4.68 g (90%); Schmp. 174–176 °C.

2-Benzoylamino-2,2-di(2-cyclohexen-1-yl)ethansäure (4f): Das unter **3f** erhaltene rohe Öl (10.1 g) wird in 40 ml Aceton und 10 ml 0.25 N HCl 12 h gerührt. Nach Verteilen zwischen Chloroform/Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird die wäßrige Phase mit halbkonz. Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Nach Einengen der getrockneten Lösung wird aus Aceton/Wasser kristallisiert. Ausb. 2.80 g (16%, bezogen auf 1); Schmp. 170–173 °C.

2-Benzoylamino-2-furfuryl-3-(2-furyl)propanensäure (4g): 4.15 g **3g** werden in 30 ml THF langsam mit 0.56 g Natriumhydroxid in 30 ml Wasser versetzt (Wasserkühlung!). Man rührt noch 1 h und arbeitet wie unter **4e** auf. Nach Eindampfen der Chloroformphase wird aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 3.35 g (77%); hellgelbe Kristalle vom Schmp. 165–168 °C.

2-Benzoylamino-2,2-bis(2,4,6-cycloheptatrien-1-yl)ethansäure (4h): Zu 9.50 g **3h** in 20 ml Dioxan werden unter Wasserkühlung 8.40 g Kaliumhydroxid in 20 ml Wasser getropft. Nach 12 h Rühren wird mit NaCl-gesättigter 5proz. wäßriger Citronensäure angesäuert und mit 200 ml Essigester in 4 Portionen ausgeschüttelt. Nach Eindampfen der getrockneten Essigesterlösung wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 8.80 g (81%); Schmp. 110–120 °C nach Sintern. Die Verbindung enthält ein Mol. Kristallmethanol.

2-Benzoylamino-2-phenacyl-4-phenyl-4-oxobutansäure (4i): 5.50 g **3i** werden in 200 ml Aceton suspendiert und nach Zugabe von 10 ml 4proz. Salzsäure 12 h gerührt. Man saugt ab, engt das Fil-

trat am Rotationsverdampfer ein und kristallisiert den Rückstand aus Essigester um. Ausb. 4.20 g (75%); Schmp. 171–173 °C.

2-Benzoylamino-2,3-dihydro-2-indencarbonsäure (4j): 1.30 g **3j** werden mit 25 ml Aceton, 3 ml Wasser und 2 ml 2 N HCl 12 h gerührt. Aufarbeitung wie bei **4a** und Umkristallisieren aus Essigester. Ausb. 1.10 g (79%); Schmp. 244–246 °C.

Bei einem zweiten Ansatz wurde das Rohprodukt **3j** nach der Alkylierung (Methode A) nicht über eine Säule gereinigt, sondern unmittelbar hydrolysiert. Ausb. 4.52 g (32%, bezogen auf **1**).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Ketone 5

Lösungen von 10 mmol *N*-Acylaminosäure **4** in 30–70 ml wasserfreiem THF oder in einem Gemisch aus 24 ml THF und 4 ml HMPT werden bei 5–8 °C mit 4.87 g (11 mmol) Bleitetraacetat versetzt. Nach Abklingen der Initialreaktion läßt man unter Rühren auf 25 °C kommen, kontrolliert nach Aufhören der CO₂-Entwicklung dünnenschichtchromatographisch den Umsatz und gibt weiteres Bleitetraacetat zu, bis **4** völlig verschwunden ist. Dann wird mit 30 ml Wasser, 30 ml Petrolether (40–60 °C) und 13.0 g Oxalsäure-dihydrat oder 10.0 g Citronensäure versetzt und 2–12 h stark gerührt. Nach Absaugen des Ungelösten wird mit Wasser und Petrolether nachgewaschen, die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung entsäuert, getrocknet und eingedampft. Zur Reinigung wird i. Vak. destilliert, über Kieselgel filtriert oder umkristallisiert.

2,8-Dimethyl-2,7-nonadien-5-on (5a): Aus 3.15 g **4a** und 4.87 g Bleitetraacetat in THF/HMPT (Reaktionszeit 2 h; Hydrolysezeit 2 h). Reinigung durch Kugelrohrdestillation. Ausb. 1.33 g (80%); farblose Flüssigkeit, Sdp. 114 °C (16 Torr). – IR (CHCl₃): 1700 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 1.63, s [6]; 1.74, d, *J* = 1 Hz [6]; 3.11, d, *J* = 7.5 Hz [4]; 5.30, m [2].

Als Semicarbazon analysiert; Schmp. 117–118 °C.

C₁₂H₂₁N₃O (223.3) Ber. C 64.54 H 9.48 N 18.82 Gef. C 64.83 H 9.70 N 18.81

2,6,12,16-Tetramethyl-2,6(E),11(E),15-heptadecatetraen-9-on (Digeranylketon) (5b): Aus 4.52 g **4b** und 4.87 g Bleitetraacetat in THF/HMPT. Zur Reinigung wird über Kieselgel filtriert (Eluent CCl₄). Ausb. 2.30 g (76%); hellgelbes Öl. – IR: 1725 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 1.60, m [12]; 1.68, m [6]; 1.94–2.17, m [8]; 3.12, d, *J* = 14 Hz [4]; 4.94–5.20, m [2]; 5.32, br. t, *J* = 14 Hz [2].

Elementaranalyse als flüssiges **2,4-Dinitrophenylhydrazon**, das durch Filtration in CCl₄ über Kieselgel gereinigt wird.

C₂₇H₃₈N₄O₄ (482.6) Ber. C 67.20 H 7.94 N 11.61 Gef. C 67.66 H 8.18 N 11.37

2,6-Dimethyl-1,6-heptadien-4-on (5c): Aus 2.87 g **4c** und 4.87 g Bleitetraacetat. Reinigung durch Kugelrohrdestillation nach Entfernen des Petrolethers über eine kurze Vigreux-Kolonnen. Ausb. 0.91 g (66%); Sdp. 83 °C (20 Torr), Lit.¹¹⁾ 65–72 °C (14 Torr). – IR: 1725 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 1.76, dd, *J* = 1 + 1 Hz [6]; 3.16, d, *J* = 0.75 Hz [4]; 4.82, m [2]; 4.96 m [2].

1,7-Diphenyl-1,6-heptadien-4-on (5d): Aus 4.11 g **4d** und 4.87 g Bleitetraacetat. Das Rohprodukt wird aus Methanol kristallisiert und die Mutterlauge über Kieselgel chromatographiert (Eluent CCl₄). Ausb. 1.76 g (67%); Schmp. 85–87 °C. – IR: 1720 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 3.34, d, *J* = 6 Hz [4]; 6.63, dd, *J* = 16 + 6 Hz [2]; 6.50, d, *J* = 16 Hz [2]; 7.11–7.51, m [10].

C₁₉H₁₈O (262.4) Ber. C 86.99 H 6.92 Gef. C 86.82 H 7.12

3,7-Diethoxy-5-oxo-2(Z),7(Z)-nonadiendisäure-diethylester (5e): 0.85 g **4e** werden in 50 ml trockenem THF bei 20 °C in drei Portionen mit 2.50 g Bleitetraacetat versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung gibt man 30 ml Wasser, 20 ml Petrolether und 3 g Citronensäure zu und rührt kräftig 6 h. Man saugt vom Ungelösten ab, wäscht mit Wasser und Ether nach, schüttelt die organischen Phasen mit NaHCO₃-Lösung aus und dampft sie nach Trocknen bei 40 °C ein. Man versetzt den Rückstand mit 20 ml Chloroform, erwärmt 20 min auf 40 °C, zieht dann das Lösungsmittel ab und extrahiert den Rückstand zweimal bei 40 °C mit Petrolether (60–95 °C). Beim Ab-

kühlen der Extrakte auf -30°C kristallisiert **5e**, das erneut aus Petrolether umkristallisiert wird. Ausb. 0.40 g (68%); farblose Kristalle, Schmp. $68-70^{\circ}\text{C}$. – IR (CHCl_3): 1730, 1710, 1700, 1640 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.23$, t, $J = 7\text{ Hz}$ [6]; 1.32 , t, $J = 7\text{ Hz}$ [6]; 3.87 , q, $J = 7\text{ Hz}$ [4]; 3.95 , s [4]; 4.08 , q, $J = 7\text{ Hz}$ [4]; 5.10 , s [2]. – $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 199.8$ (C=O).

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_7$ (342.4) Ber. C 59.64 H 7.65 Gef. C 59.65 H 7.65

5-Benzoylamino-3,7-diethoxy-5-hydroxy-2(Z),7(Z)-nonadiensäure-diethylester (9): Die unter **5e** erhaltene organische Phase wird nach Ausschütteln mit NaHCO_3 -Lösung getrocknet und bei 20°C am Rotationsverdampfer eingedampft. Man extrahiert den halbkristallinen Rückstand schnell mit siedendem Ether, filtriert vom Ungelösten ab und läßt bei -30°C kristallisieren. Ausb. 0.11 g (14%); Schmp. $109-112^{\circ}\text{C}$. – IR: 3500, 3400, 1715, 1685, 1645, 1620, 1540 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.23$, 1.30 , jeweils t, $J = 7\text{ Hz}$ [12]; 3.10 , 3.78 , jeweils d, $J = 12\text{ Hz}$ [4]; 3.85 , 4.10 , jeweils q, $J = 7\text{ Hz}$ [8]; 5.10 , s [2]; 6.53 , s [1]; $7.33-7.57$, m [3]; $7.70-7.93$, m [2]; 8.73 , s [1].

$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_8$ (463.5) Ber. C 62.19 H 7.18 N 3.02 Gef. C 62.05 H 7.25 N 2.88

Di(2-cyclohexen-1-yl)keton (5f): Aus **1.7 g 4f** und **2.44 g** Bleitetraacetat in 30 ml THF. Zur Reinigung wird über Kieselgel filtriert (Eluent CCl_4). Ausb. 0.48 g (51%); hellgelbes Öl. – IR: 1715 cm^{-1} .

Analysiert wurde das *Semicarbazon*; Schmp. $140-141^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (247.3) Ber. C 67.99 H 8.56 N 16.99 Gef. C 68.23 H 8.64 N 17.18

Difurfurylketon (5g): Aus **1.70 g 4g** und **2.44 g** Bleitetraacetat in 30 ml THF (Hydrolysezeit 2 h). Nach Filtration über Kieselgel (Eluent CCl_4) Ausb. 0.24 g (25%); Sdp. 130°C (0.7 Torr). – IR: 1740 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 3.62$, s [4]; 6.07 , dd, $J = 3.0 + 0.8\text{ Hz}$ [2]; 6.22 , dd, $J = 3.0 + 1.9\text{ Hz}$ [2]; 7.20 , dd, $J = 1.9 + 0.8\text{ Hz}$ [2].

Zur Elementaranalyse wurde das *Semicarbazon* hergestellt; Schmp. $133-135^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (247.3) Ber. C 58.29 H 5.30 N 17.00 Gef. C 57.94 H 5.27 N 17.10

3-Benzoylamino-1,5-diphenyl-2-penten-1,5-dion (8): Aus **2.49 g 4i** und **2.92 g** Bleitetraacetat in 70 ml THF. Das Ungelöste wird abgesaugt und mit THF und Chloroform mehrfach sorgfältig nachgewaschen. Nach Eindampfen des Filtrats wird in Chloroform gelöst und mit Ether gefällt. Zweimaliges Umfällen ergibt ein analysenreines Produkt. Ausb. 1.53 g (73%). Schmp. $204-206^{\circ}\text{C}$. – IR: 1765, 1715, 1690 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4.61$, s [2]; 6.42 , s [1]; $7.29-7.78$, m [9]; $7.81-8.23$, m [6]; 13.91 , br. s [1].

Literatur

- III. Mitteil.: *H. Wegmann* und *W. Steglich*, Liebigs Ann. Chem., im Druck.
- B. Kübel*, *P. Gruber*, *R. Hurnaus* und *W. Steglich*, Chem. Ber. **112**, 128 (1979).
- R. Lohmar* und *W. Steglich*, Angew. Chem. **90**, 493 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 450 (1978).
- H. Akashi*, Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi **32**, 200 (1973) [Chem. Abstr. **81**, 91 400s (1974)].
- H. Akashi*, Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi **33**, 483 (1975) [Chem. Abstr. **83**, 193 143u (1975)].
- Verbindungen dieses Typs wurden bei der Oxidation von *N*-Benzoylglutaminsäure-Derivaten mit Bleitetraacetat isoliert: *H. Wegmann* und *W. Steglich*, unveröffentlicht.
- Carbonyldianion-Äquivalente: vgl. z. B. *K. Ogura*, *M. Yamashita*, *M. Susuki* und *G. Tsuchihashi*, Tetrahedron Lett. **1974**, 3653 [Methyl(methylthiomethyl)sulfoxid]; *B. M. Trost* und *Y. Tamaru*, J. Am. Chem. Soc. **99**, 3101 (1977) [Malonsäure-diethylester, Methylthioessigsäure].
- I. Z. Siemion* und *K. Novak*, Roczn. Chem. **34**, 1479 (1960) [Chem. Abstr. **55**, 21096 (1961)]; *I. T. Strukow*, J. Allgem. Chem. (Russ.) **29**, 2359 (1959) [Chem. Abstr. **54**, 9889 (1960)].
- S. Hünig* und *M. Kiessel*, Chem. Ber. **91**, 380 (1958).
- Analog der Geranyl bromid-Darstellung von *F. Dallacker*, *F. Kornfeld* und *M. Lipp*, Monatsh. Chem. **91**, 692 (1960).
- K. J. Crowley*, *R. A. Schneider* und *J. Meinwald*, J. Chem. Soc. (C) **1966**, 571.