

56. Notiz über Methoden zur Umwandlung von 1,2-Dicarbonsäuren in konjugiert ungesättigte Monocarbonsäuren

Über synthetische Methoden, 12. Mitteilung¹⁾

von Peter Gygax²⁾ und Albert Eschenmoser

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich,
Universitätsstr. 16, CH-8092 Zürich

(22. XI. 76)

A Note on Methods for the Transformation of 1,2-Dicarboxylic Acids into α,β -Unsaturated Monocarboxylic Acids.

Summary

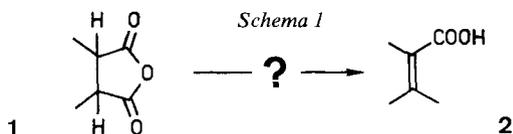
A model study using the *Diels-Alder* adduct of maleic anhydride and butadiene (see *scheme 3*) exemplifies the conversion of the succinic acid type of structure into α,β -unsaturated carboxylic acids *via* two complementary fragmentations of 3,6-dioxo-perhydro-1,2-oxazine derivatives.

Maleinsäureanhydrid und seine Derivate gehören zu den reaktivsten, zuverlässigsten und am häufigsten eingesetzten Dienophilen in *Diels-Alder*-Reaktionen. Präparative Methoden, die eine strukturelle Modifikation des Kohlenstoffgerüsts entsprechender *Diels-Alder*-Addukte im Bereiche der Carbonsäurefunktionen erlauben, sind deshalb für die organische Synthetik von Belang. Beispiele hierfür sind die reduktive Spaltung der (C,C)- σ -Bindung zwischen den Carboxylgruppen [2] [3] oder die ursprünglich von *Doering* [4] eingeführte und dann von *Grob* [5] sowie später von anderen Autoren [6] methodisch verbesserte oxydative *Bis*decarboxylierung cyclischer *cis*-1,2-Dicarbonsäuren zu entsprechenden Cyclo-olefinen. Bislang unerschlossen zu sein scheint ein direkter Weg³⁾ zu entsprechenden α,β -ungesättigten Monocarbonsäurederivaten über eine selektive oxydative *Monodecarboxylierung* im Sinne der Problemstellung **1** \rightarrow **2** (vgl. *Schema 1*). Mit den hier mitgeteilten Resultaten einer am *Diels-Alder*-Addukt von Maleinsäureanhydrid/Butadien durchgeführten Modellstudie möchten wir kurz auf eine Möglichkeit zu Strukturumwandlungen dieses Typs hinweisen.

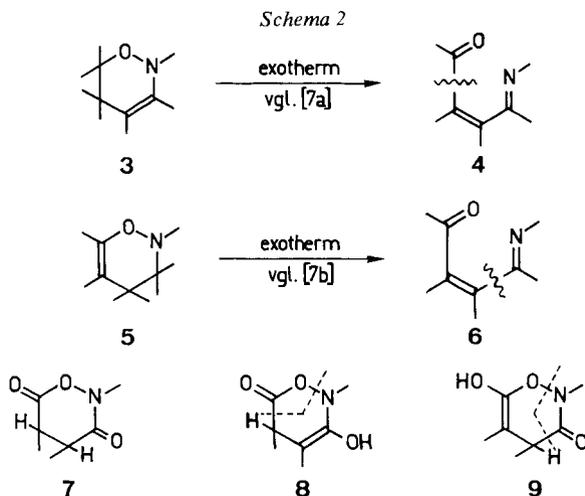
¹⁾ 11. Mitt.: «Notiz über eine regiospezifische Methode zur Herstellung von konjugierten Cyclohexadienen», vgl. [1].

²⁾ Das hier beschriebene Material ist ein Teil der demnächst erscheinenden Promotionsarbeit (ETH-Zürich) von P. Gygax.

³⁾ Von den klassischen Carbonsäure-Abbaumethoden abgesehen.



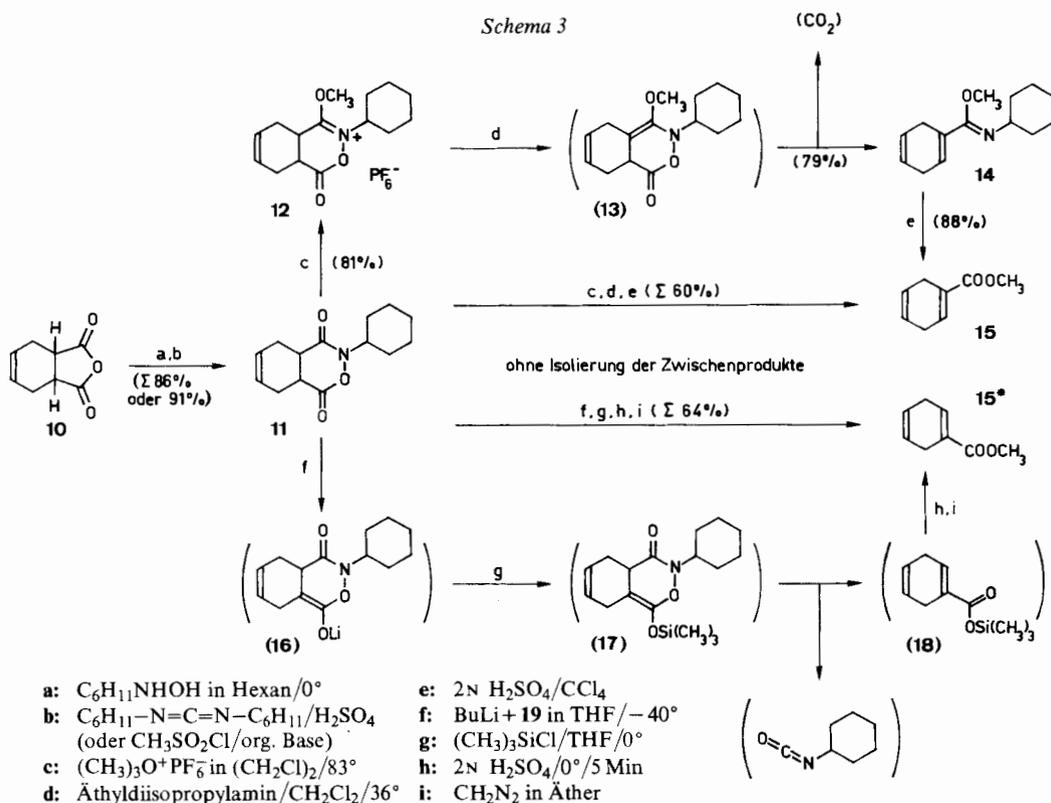
Der Impuls zu dieser Studie kam aus der kürzlich bei unseren Untersuchungen über α -Chlornitrone [7] gewonnenen Erfahrung, wonach Dihydro-1,2-oxazine des Typs **3** und **5** bereits bei Raumtemperatur in praktisch quantitativen Ausbeuten (2+4)-Cycloreversionen der Art **3**→**4** und **5**→**6** eingehen (vgl. *Schema 2*). Natürlich ist der Zugang über α -Chlornitrone zu Fragmentierungen solchen Typs keineswegs exklusiv; vielmehr sind verschiedene andere Wege denkbar, auf welchen man zu Δ^3 - bzw. Δ^5 -Dihydro-1,2-oxazinderivaten gelangen könnte⁴). Eine der naheliegenden Möglichkeiten ist die Umsetzung von 1,2-Dicarbonsäure-anhydriden (z. B. von *Diels-Alder*-Addukten des Maleinsäureanhydrids) mit N-Alkyl-hydroxylaminen zum Strukturtyp der 3,6-Dioxo-perhydro-1,2-oxazine **7** (vgl. *Schema 2*). Von den beiden zugehörigen Enolstrukturtypen **8** und **9** wären die in den entsprechenden Formelbildern angedeuteten (2+4)-Cycloreversionen zu erwarten⁵). Die beiden (isomeren) Fragmentierungen entsprechen der oxydativen Decarboxylierung je einer der beiden Carboxylfunktionen des Edukt-Dicarbonsäureanhydrids und würden somit formal zwei strukturell komplementäre Lösungen der eingangs erwähnten Problemstellung **1**→**2** darstellen. *Schema 3* zeigt, wie diese beiden Fragmentierungsversionen am einfachen Modellbeispiel **10** experimentell verwirklicht wurden.



⁴) Solche Arbeiten werden zurzeit im Laboratorium von S. Shatzmiller (University of Tel Aviv) durchgeführt. Im besonderen ist in dieser Arbeitsgruppe auch ein Derivat der 6-Keto-perhydro-1,2-oxazin-Reihe dargestellt und durch baseninduzierte α -Deprotonierung fragmentiert worden (unveröffentlichte Arbeiten von S. Shatzmiller & A. Bar-Or). Wir danken Prof. Shatzmiller für die Orientierung über seine Resultate vor deren Publikation.

⁵) Über eine qualitative Analyse der Energetik von Cycloreversionen des Typs **3**→**4** vgl. [2a], S. 2212.

Schema 3

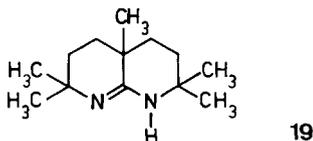


Suspensionen von *cis*-Cyclohexen-4,5-dicarbonsäureanhydrid (**10**) [8] in Hexan oder Toluol reagierten bei 0° sehr rasch mit *N*-Cyclohexylhydroxylamin [9] [7] und gaben bei der Nachbehandlung entweder mit *N,N*-Dicyclohexylcarbodimid und Schwefelsäure oder mit Methansulfonsäurechlorid und gehinderten organischen Basen das Dioxo-perhydro-1,2-oxazin-Derivat **11** in hoher Ausbeute⁶⁾. Von den beiden Carbonylgruppen dieser Verbindung (je eine intensive IR.-Bande bei 1780 und 1670 cm⁻¹!) liess sich die *nukleophilere*, d.h. jene der «Lactamgruppierung» erwartungsgemäss selektiv am Sauerstoff methylieren. Präparativ am ergiebigsten war die Reaktion mit Trimethyloxoniumhexafluorphosphat [11]; dabei gelang es, das sehr hygroskopische Iminiumsalz **12** zu isolieren und spektroskopisch zu charakterisieren. Beim Kontakt dieses Salzes z.B. mit Triäthylamin in Methylenchlorid wurde zwar – offenbar durch Transmethylierung – das neutrale Edukt **11** zurückgebildet. Die gewünschte Deprotonierung zum Enaminderivat (**13**) liess sich indessen mit dem sterisch gehinderten (nur schwierig alkylierbaren) *Hünigschen* Äthyl-diisopropylamin [12] erreichen; jedenfalls resultierte aus der Umsetzung von **12** mit einem Mol-Äquivalent dieser Base in Methylenchlorid mit hoher Ausbeute

⁶⁾ Wir haben die Frage über den Mechanismus des Primärschritts dieser Umsetzung (direkte N-Acylierung oder primäre O-Acylierung gefolgt von rascher (O→N)-Acylwanderung?) nicht untersucht. Zu dieser Problematik vgl. z.B. [10].

der bereits fragmentierte *N*-Cyclohexyl-iminomethylester **14**, dessen Hydrolyse im Zweiphasensystem verd. Schwefelsäure/Tetrachlorkohlenstoff analytisch und spektroskopisch reinen 1,4-Cyclohexadien-carbonsäuremethylester **15**⁷⁾ lieferte. Führte man die Reaktionsfolge **11** → **15** ohne Reinigung der Zwischenprodukte durch, lag die Gesamtausbeute an **15** bei 60%. Es wurden weder Versuche zur Isolierung des Enamins **13**, noch Messungen über dessen Stabilität angestellt; indessen steht fest, dass die Fragmentierung **13** → **14** bereits bei Raumtemperatur (vermutlich auch schon darunter) einsetzt.

War im «Lacton-Lactam» **11** der Carbonylsauerstoff der «Lactamgruppe» selektiv *methylierbar*, so erwies sich die α -Stellung der (elektrophileren) «Lactongruppe» unter geeigneten Reaktionsbedingungen als selektiv *deprotonierbar*; dies jedenfalls ist aus dem präparativen Ergebnis der Operationsfolge **11** → (f → g → h → i) → **15*** (vgl. Schema 3) zu schliessen. Setzte man **11** in Tetrahydrofuran bei ca. -40° vorerst mit einem Mol-Äquivalent eines sterisch gehinderten Lithiumdialkylamids um und liess das Gemisch nach Zugabe von Trimethylchlorsilan auf 0° auftauen, so bildete sich unter fragmentierender Eliminierung von (indirekt nachgewiesenem) Cyclohexyl-isocyanat⁸⁾ nach anschliessender Hydrolyse (2 N $\text{H}_2\text{SO}_4/0^\circ/5$ Min.) und Veresterung mit Diazomethan der Methylester **15***. Ohne Einschub der Silylierungsstufe liessen sich keine merklichen Mengen an Fragmentierungsprodukt isolieren. Von den drei für die primäre Deprotonierung erprobten Lithium-amiden Lithium-diisopropylamid, Lithiumcyclohexyl-isopropylamid und dem Lithiumsalz der Amidinbase **19** [14] erwies sich das letztgenannte Reagens als das eindeutig überlegene; mit ihm konnte die Reaktionsfolge **11** → (**16**) → (**17**) → (**18**) → **15*** ohne Isolierung der Zwischenprodukte in einer Gesamtausbeute von 64% realisiert werden, während mit den beiden «klassischen» Lithium-dialkylamiden unter sonst gleichen Bedingungen die Ausbeuten an **15*** nur ungefähr halb so hoch waren⁹⁾.



Dass die Reaktionsprodukte der beiden an sich strukturell komplementären Fragmentierungswege identisch sind (**15** ≡ **15***), ist eine Konsequenz der Symmetrie des bearbeiteten Modellsystems. Beim Fehlen solcher Symmetrie werden die beiden Reaktionswege isomere Endprodukte ergeben, indem – das Vorhandensein der notwendigen α -Wasserstoffatome vorausgesetzt – die *Methylierungsvariante* die eine der beiden Carboxylfunktionen, die *Deprotonierungsvariante* die andere eliminiert.

7) Nach UV-, IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identifiziert mit einer durch *Diels-Alder*-Addition von Butadien an Propargylsäuremethylester (6 Std./ 120° [13]) hergestellten Probe.

8) In einem der Versuche (vgl. exper. Teil) indirekt nachgewiesen durch Zugabe von Butylamin zum Reaktionsgemisch und Isolierung des *N*-Butyl-*N'*-cyclohexyl-harnstoffs.

9) Den Gründen hierfür sind wir nicht nachgegangen; möglicherweise erfolgte mit dem Lithiumamidinat die Deprotonierung am selektivsten. Über die Herstellung der in einem ganz anderen Zusammenhang hergestellten (sterisch gehinderten und dennoch starken) Base **19** werden wir demnächst in dieser Zeitschrift berichten (vgl. *F. Heinzer* [14]). Über eine weitere Anwendung der Base **19** vgl. Stufe **10** → **11** im exper. Teil.

Im unsymmetrischen Fall kommt natürlich der Frage nach der Regioselektivität der Anhydrid \rightarrow Diketoperhydrooxazin-Stufe entscheidende Bedeutung zu. Es besteht die gegebenenfalls willkommene Möglichkeit, dass strukturelle Asymmetrie eine sterisch kontrollierte Regioselektivität dieses Eröffnungsschritts mit sich zieht. Mit dem Ziel, diesen Aspekt wenn möglich an einem einfachen Modell zu illustrieren, haben wir Versuche mit dem Maleinsäureanhydrid/Piperylen-Addukt unternommen, sind aber in der ersten Stufe auf eine zu geringe Regioselektivität gestossen und haben deshalb die Problematik an diesem Modell nicht weiter verfolgt. Wir begnügen uns hier mit der Mitteilung der im *Schema 3* wiedergegebenen Beobachtungen in der Meinung, dass bei einer Anwendung der Methode die Frage nach dem Verlauf der Eröffnungsstufe ohnehin am betreffenden Fall experimentell sondiert werden müsste¹⁰⁾.

1,4-Cyclohexadien-1 (bzw. 2)-carbonsäuren des Typs, wie sie sich nach dem Verfahren der oxydativen Monodecarboxylierung ergeben, sind natürlich unter Umständen auch durch direkte *Diels-Alder*-Addition des (gleichen) Diens mit entsprechenden Propargylsäurederivaten darstellbar. Allerdings sind diese als Dienophile relativ reaktionsträge (vgl. Fussnote 7). Schliesslich könnten auf dem Wege der oxydativen Monodecarboxylierung auch «Addukte» zugänglich sein, deren Substituenten nicht so orientiert sind, wie sie in entsprechenden direkten *Diels-Alder*-Additionen entstünden.

Wir danken der Firma *Firmenich & Co.*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹¹⁾

10 \rightarrow 11: *cis*(?)-4-Cyclohexyl-3-oxa-4-aza-bicyclo[4,4,0]-8-decen-2,5-dion (**11**). - *Methode A:* 3,04 g (20 mmol) *cis*-1,2,3,6-Tetrahydrophthalsäureanhydrid (**10**¹²⁾) wurden bei 0° unter Stickstoff in 50 ml Hexan suspendiert, innert 7 Min. mit 2,30 g (20 mmol) *N*-Cyclohexylhydroxylamin¹³⁾ versetzt und 1 Std. bei 0° gerührt. Zur klaren Lösung wurden 4,13 g (20 mmol) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid und nach ca. 3 Min. noch 2 Tropfen konz. Schwefelsäure zugefügt, die Suspension 30 Min. bei 0° weitergerührt und dann 16 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf -10° wurde der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff abgenutscht, das nach dem Einengen im RV. verbliebene Öl in 6 ml MC/40 ml Hexan heiss gelöst, 3 Std. bei RT. sowie 4 Tage bei -25° kristallisieren gelassen, abgenutscht, nachgewaschen mit ca. 15 ml Hexan und bei RT./0,1 Torr getrocknet: 4,293 g (86%) leicht beige Kristalle von **11**, Smp. 95-97°. Zur Analyse und Charakterisierung gelangte eine nochmals umkristallisierte Probe (Methylformiat/Hexan ca. 2:3) mit Smp. 97-98°:

C₁₄H₁₉NO₃ Ber. C 67,44 H 7,68 N 5,62% Gef. C 67,24 H 7,71 N 5,61%

¹⁰⁾ Gegebenenfalls wären diverse Varianten denkbar (z.B. *via* intermediäre Monoesterderivate), um ausgehend von einem 1,2-Dicarbonsäureanhydrid zu einem bestimmten 1,2-Oxazin-Derivat zu gelangen. Von Belang dürfte in diesem Zusammenhang die Beobachtung sein (vgl. z.B. [15]), wonach in 1,1-disubstituierten 1,2-Dicarbonsäureanhydriden häufig nicht die Carbonylgruppe in Stellung 1, sondern jene in Stellung 2 sich als die sterisch stärker gehinderte verhält (zwecks Deutung dieses interessanten Phänomens vgl. die in [16] veröffentlichten Ergebnisse).

¹¹⁾ Es gelten die in [1] (Fussnote 13) gemachten allgemeinen Bemerkungen. Zusätzlich gilt: Alle IR.-Spektren sind in Chloroform, und alle ¹H- sowie ¹³C-NMR.-Spektren in Deuteriochloroform aufgenommen. Signalcharakterisierung für ¹H-NMR.: br. = breites unstrukturiertes Signal, HV. = Hochvakuum, MC = Methylenchlorid, RV. = Rotationsverdampfer.

¹²⁾ *Fluka* prakt.; umkristallisiert aus Äther, Smp. 102-103°; vgl. auch [8].

¹³⁾ *Fluka* purum; umkristallisiert aus Äthanol, Smp. 140°; vgl. auch [9].

IR.: 3020 m , 2940 s , 2860 m , 1780 s , 1670 s , 1465 w , 1452 m , 1430 m , 1400 m , 1355 m , 1307 m , 1248 m , 1190 w , 1170 s , 1160 m , 1125 s , 1055 w , 1015 w , 994 w , 976 w , 947 w , 920 w , 895 w , 865 w , 840 w , 830 w , 660 m . - $^1\text{H-NMR.}$: 1,0-2,10 (br./10H); 2,10-2,82 (br./4H); 2,83-3,24 ($m/2\text{H}$); 4,18-4,54 (br./1H); 5,71 ($s/2\text{H}$). - MS. (Direkteinlass, 95°): 250 (29), 249 (100) (M^+), 168 (54), 167 (30), 139 (14), 107 (24), 83 (25), usw.

Methode B: Zu einer Suspension von 1,15 g (10 mmol) *N*-Cyclohexylhydroxylamin¹³ in 25 ml wasserfreiem Toluol bei 0° wurden 1,52 g (10 mmol) **10**¹² und nach 5 Min. zur klaren Lösung eine Lösung von 2,08 g (10 mmol) der Base **19**¹⁴ und 1,29 g (10 mmol) Äthyläisopropylamin¹⁵ in 15 ml Toluol zugegeben; nach weiteren 5 Min. wurden innert 1 Min. 1,145 g (10 mmol) Methansulfonsäurechlorid (Spritze) zugetropft, 30 Min. bei 0° und 2 Std. bei 20° gerührt und dann die ausgefallenen Salze abgenutscht. Die Mutterlauge wurde im RV. auf 5 ml eingeengt und bei -30°¹⁶ mit Toluol rasch durch 10 g Alox neutral (Akt. III) filtriert¹⁷. Die ersten 350 ml Eluat (Eluierungsdauer 40 Min.) wurden im RV. vom Toluol befreit, unter leichtem Erwärmen in 18 ml Äther/Hexan 1:5 gelöst und bei -25° 4 Std. kristallisieren gelassen. Nach dem Abpipettieren der Mutterlauge, 2maligem Waschen mit Hexan (-25°) und Trocknen bei RT./HV. blieben 2,260 g (90,8%) weisse Kristalle von **11**, Smp. 97-98°. Das Material war nach Misch-Smp., IR.- und $^1\text{H-NMR.}$ -Spektrum mit dem nach Methode A hergestellten identisch.

Methode B ist leichter reproduzierbar, rascher, und liefert bei tendenziell höherer Ausbeute reineres Produkt. Bei der Methode B gab das Basenpaar Amidin **19**/Äthyläisopropylamin 1:1 die besten Ausbeuten. Die Verwendung der Basenpaare Triäthylamin/Äthyläisopropylamin 1:1 bzw. 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-7-undecen/Äthyläisopropylamin führte zu Ausbeuten von 73-78%. Der Einsatz von 2 Mol-Äqu. **19** allein führte zu stark erniedrigter Ausbeute.

11 → **12**: 4-Cyclohexyl-5-methoxy-3-oxa-4-azonia-bicyclo[4,4,0]-4,8-decadien-2-on-hexafluorphosphat (**12**). In einem 25-ml-Zweihalskolben mit Serumstopfen, Rückflusskühler und Stickstoffballon wurden 1,245 g (5 mmol) **11** und 1,176 g (5,7 mmol) Trimethyloxoniumhexafluorphosphat [11] 1 Std. bei RT./0,1 Torr gehalten, mit Stickstoff belüftet, durch die Serumkappe mit 8 ml 1,2-Dichloräthan¹⁸ versetzt und dann die Suspension 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkalten wurde das nicht umgesetzte Oxoniumsalz unter Stickstoff abgenutscht, mit ca. 3 ml 1,2-Dichloräthan nachgewaschen und das Filtrat im RV. unter Ausschluss von Feuchtigkeit auf ca. 4 ml eingeengt. Durch tropfenweisen Zusatz von abs. Äther¹⁸ (Tropftrichter mit Druckausgleich, Feuchtigkeitsausschluss) wurde das Imminiumsalz **12** langsam ausgefällt. Abnutschen unter Stickstoff, Nachwaschen mit ca. 10 ml Äther/MC 9:1 und Trocknen bei RT./HV. ergab 1,658 g (81%) leicht beiges, sehr hygroskopisches Imminiumsalz **12**, Smp.: 149-50° (Zers.) Zur Analyse gelangte eine Probe, die nochmals in MC¹⁸ gelöst und mit Äther¹⁸ gefällt worden war (gleicher Smp.):

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{NO}_3\text{P}$ Ber. C 44,01 H 5,42 N 3,42% Gef. C 44,12 H 5,39 N 3,50%

(Verbrennung mit Co_3O_4). - IR.: 3040 m , 2945 s , 2865 m , 1830 s , 1498 s , 1456 m , 1432 w , 1416 m , 1350 m , 1279 w , 1245 m , 1160 m , 1118 s , 1088 s , 1045 m , 1000 m , 972 m , 962 m , 895 m , 880 s , 846 s , 657 m . - $^1\text{H-NMR.}$: 1,12-2,96 (br./14H); 3,60-3,95 ($m/2\text{H}$); 4,32-4,76 (br.) und 4,55 ($s/\text{total } 4\text{H}$); 5,76 (br./ $m/2\text{H}$). - MS. (Direkteinlass, 75°): 250 (6), 249 (35) ($M^+ - \text{CH}_3$), 168 (29), 167 (27), 149 (13), 139 (10), 107 (24), 98 (10), 97 (12), 83 (25), 82 (13), 81 (23), 80 (24), 79 (100) usw.

12 → (**13**) → **14**: *N*-Cyclohexyl-1,4-cyclohexadien-carboximidsäuremethylester (**14**). 409 mg (1,0 mmol) Imminiumsalz **12** wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler und Stickstoffballon vorgelegt, 3mal im HV. evakuiert, mit Stickstoff gespült, nach Zugabe von 4 ml MC¹⁸ (Spritze) unter gutem Rühren auf einmal 172 μl (129 mg, 1,0 mmol) Äthyläisopropylamin¹⁵ zugefügt und nach Abklingen der exothermen Reaktion 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde im RV. abgesogen, der halbkristalline Rückstand 3mal mit insgesamt 100 ml heissem Äther extrahiert, die vereinigten

¹⁴) Vgl. Fussnote 9. Wir danken den Herren F. Heinzer, Dr. R. K. Müller und S. Baumberger für die Überlassung einer Probe dieser Base.

¹⁵) Fluka prakt.; destilliert über Calciumhydrid, Sdp. 126°; vgl. auch [12].

¹⁶) In einem Vorversuch blieb das Produkt beim Chromatographieren bei 0° auf der Säule haften.

¹⁷) Apparatur: Dewargefäß, Schlenkrohr (Innendurchmesser 15 mm) mit aufgesetztem Tropftrichter mit Kühlmantel, ganze Apparatur mit Chlorcalciumröhrchen gegen Feuchtigkeit geschützt. Kühlmittel: Trockeneis/Tetrachlorkohlenstoff/Aceton.

¹⁸) Vor Gebrauch durch basisches Alox (Akt. I) filtriert.

Extrakte im RV. eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr bei ca. 120°/0,1 Torr destilliert: 173 mg (79%) farblosler Iminoester mit folgenden Daten:

$C_{14}H_{21}NO$ Ber. C 76,66 H 9,95 N 6,39% Gef. C 76,72 H 9,63 N 6,25%

IR.: 3010w, 2935s, 2858s, 2821m, 1690m, 1665s, 1640s, 1460w, 1450m, 1430m, 1392w, 1368w, 1346w, 1265s, 1250s, 1235s, 1192s, 1100m, 1070m, 1048m, 1028w, 985w, 980w, 962m, 930w, 892m, 880w, 835w, 660m, 640w. - 1H -NMR.: 0,96-2,04 (br./10H); 2,78 (br. s/4H); 3,0-3,46 (br./1H); 3,62 (s/3H); 5,60 (br. s/3H). - MS.: 220 (3), 219 (24) (M^+), 218 (100), 204 (14), 176 (12), 174 (14), 162 (14), 136 (62), 122 (17), 107 (39), 106 (21), 105 (70), 104 (40), 103 (14), 98 (13), 91 (13), 83 (14), 82 (10), 81 (16), 79 (37), 78 (20), 77 (55) usw.

14 → **15**: 1,4-Cyclohexadien-carbonsäuremethylester (**15**). Eine Lösung von 219 mg (1,0 mmol) Iminoester **14** in 3 ml 2N Schwefelsäure wurde in Gegenwart von 3 ml Tetrachlorkohlenstoff unter Stickstoff und starkem Rühren 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten und Phasentrennen wurde die Wasserphase noch 2mal mit je 10 ml Äther gewaschen und die vereinigten organischen Phasen nach dem Trocknen ($MgSO_4$) und Absaugen der Lösungsmittel bei ca. 80°/11 Torr im Kugelrohr destilliert: 122 mg (88,5%) farblosler Ester **15** mit folgenden Daten:

$C_8H_{10}O_2$ Ber. C 69,54 H 7,30% Gef. C 69,30 H 7,31%

UV.: $\lambda_{max} = 238$ nm ($\log \epsilon = 3,38$) in Äthanol. - IR.: 3100s, 2955m, 2880m, 2840w, 2820w, 1710s, 1676s, 1640s, 1436s, 1416m, 1392m, 1345w, 1300m, 1260s, 1190m, 1084s, 1051s, 967s, 950w, 920m, 881w, 802w, 654s. - 1H -NMR.: 2,92 (singulettoides m/4H); 3,77 (s/3H): AB-artiges m ($J \sim 10$ Hz) zentriert um 5,61 und 5,83 (2H); 6,95 (singulettoides m/1H). - ^{13}C -NMR.: 25,27 (m), 27,11 (m), 51,43 (q), 122,32 (d), 124,41 (d), 127,69 (s), 136,36 (d), 167,15 (s). - MS. (200°): 139 (3), 138 (32) (M^+), 137 (43), 107 (24), 106 (5), 105 (23), 91 (7), 80 (8), 79 (100), 78 (34), 77 (78), 59 (17), 53 (8), 52 (11), 51 (22), 50 (10), 39 (12), 28 (12), 27 (10), 18 (10), 15 (5).

UV-, IR.- und 1H -NMR.-Spektrum dieser Probe stimmten exakt mit den Daten einer nach [13] hergestellten Probe von **15** überein.

11 → (**12** → **13** → **14**) → **15**: (ohne Isolierung der Zwischenprodukte). In einem Zweihalskolben mit Serumstopfen, Rückflusskühler und Stickstoffballon wurden 249 mg (1,0 mmol) **11** und 252 mg (1,22 mmol) Trimethylxoniumhexafluorphosphat 1 Std. bei RT./0,1 Torr getrocknet und dann mit Stickstoff gespült. Nach Zugabe von 2 ml abs. 1,2-Dichloräthan¹⁸) wurde die Suspension 30 Min. unter Rückfluss gekocht, auf RT. abgekühlt und der Überschuss Oxoniumsalz unter Stickstoff abgenutscht. Nach Nachwaschen mit 2 ml MC^{18}) wurden unter Stickstoff und gutem Rühren in einem Guss 189 μ l (1,1 mmol) Äthyl-diisopropylamin¹⁵) zugefügt und das Gemisch 5 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Absaugen der Lösungsmittel im RV. und kurzem Trocknen (RT./HV./15 Min.) wurde der halb-kristalline Rückstand in 5 ml 2N Schwefelsäure gelöst, 5 ml Tetrachlorkohlenstoff zugegeben und die Emulsion unter Stickstoff und starkem Rühren 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abtrennen der organischen Phase und 2maligem Waschen der Wasserphase mit total 50 ml Äther wurden die vereinigten organischen Extrakte mit Magnesiumsulfat getrocknet und im RV. eingedampft. Das resultierende Öl wurde mit Hexan an 10 g Aloxi (*Woelm* neutral/Akt. III) rasch chromatographiert, die Fraktionen mit dem Rf-Wert 0,7¹⁹) eingengt (RV.) und bei ca. 80°/11 Torr im Kugelrohr destilliert: 83 mg (60%) farblosler Ester **15**; IR-, UV.- und 1H -NMR.-Daten identisch mit denen der voll charakterisierten Probe.

11 → (**16** → **17** → **18**) → **15**: 1,4-Cyclohexadien-carbonsäuremethylester **15** via direkte Deprotonierung von **11**. In einem gut mit trockenem Stickstoff gespülten Kolben wurden 458 mg (2,20 mmol) Amidinbase **19** [14⁹) in 4 ml THF²⁰) gelöst, auf -40° abgekühlt und innert ca. 5 Min. per Spritze durch einen Serumstopfen mit 900 μ l (2,20 mmol) Butyllithium in Hexan²¹) versetzt. Kurz nach Beendigung der Zugabe fiel ein weisser Niederschlag aus. Nach ca. 30 Min. wurde die Kühlung entfernt und das Gemisch noch 15 Min. bei RT. gerührt, wobei der Niederschlag langsam wieder in Lösung ging. Die fahlgelbe Lithium-amidinat-Lösung wurde in eine vakuumdichte Spritze aufgesogen und innert 5 Min. zu einer bei -78° unter Stickstoff gerührten Lösung von 498 mg (2,0 mmol) **11** in 6 ml THF²⁰) getropft.

¹⁹) DC-Alufolien *Merck*, Aluminiumoxid 60F254, neutral Typ E. Laufmittel: Benzol.

²⁰) Vor Gebrauch unter Stickstoff über ca. 2 g 50proz. Natrium-Suspension (in Paraffin; *Fluka* AG) in Gegenwart von 100 mg Benzophenon unter Rückfluss bis zur Blaufärbung erhitzt. Entnahme per Spritze ca. 30 Min. nach Auftreten der Blaufärbung.

²¹) *Fluka* prakt.; 2,44M, titriert mit 2-Butanol gegen Phenanthrolin nach [17].

Nach 90 Min. wurden per Spritze rasch 300 μ l (2,37 mmol) Trimethylchlorosilan²²⁾ zugetropft und die Mischung 2 Std. bei -78° und dann noch 12 Std. bei 0° weitergerührt²³⁾. Zum Abfangen des Cyclohexylisocyanats (vgl. Fussnote 23) wurden anschliessend 400 μ l (4,0 mmol) 1-Butylamin²⁴⁾ zugespritzt und weitere 90 Min. bei 0° gerührt. Hierauf wurde die fahlrötliche Lösung zu 10 ml eiskalter 2N Schwefelsäure und 30 ml Äther gegossen, 5 Min. kräftig geschüttelt, die Ätherphase nochmals mit 10 ml 2N Schwefelsäure und anschliessend 2mal mit je 5 ml 4N Kaliumcarbonat-Lösung²⁵⁾ extrahiert. Die vereinigten Kaliumcarbonat-Lösungen wurden bei 0° mit konz. Salzsäure vorsichtig bis pH 2 angesäuert, mit Kaliumchlorid übersättigt und 3mal mit je 30 ml Äther extrahiert. Die mit Magnesiumsulfat getrocknete und im RV. auf ca. 10 ml eingeeengte (vereinigte) Ätherphase wurde mit 6 ml einer ca. 0,5M ätherischen Diazomethan-Lösung versetzt. Nach 10 Min. wurde im RV. bei ca. 40° abgesaugt und das verbleibende gelbe Öl mit Hexan/Benzol 4:1 durch 2 g Alox (neutral, Aktivität III) filtriert. Kugelrohrdestillation des Rohproduktes bei 0,05 Torr/ca. 65° (Ofentemperatur) ergab 177 mg (64%) farblosen 1,4-Cyclohexadien-carbonsäuremethylester **15**, dessen IR-, NMR-, MS- und UV-Spektren mit den entsprechenden Daten der auf dem Wege **14** \rightarrow **15** gewonnenen Probe (vgl. oben) übereinstimmen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Rüttimann, A. Wick & A. Eschenmoser, *Helv.* 58, 1450 (1975).
 [2] A. Eschenmoser, *Pure appl. Chemistry* 7, 297 (1963); E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H. Gribi, H. Gschwend & R. Scheffold, *Angew. Chem.* 76, 393 (1964); *Angew. Chem. Internat. Ed.* 3, 490 (1964).
 [3] P. Gassmann & X. Creary, *J. chem. Soc. chem. Commun.* 1972, 1214.
 [4] W. v. E. Doering, M. Farber & A. Sayigh, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 4370 (1952).
 [5] C. A. Grob, M. Ohta, E. Renk & A. Weiss, *Helv.* 41, 1191 (1958); C. A. Grob, M. Ohta & A. Weiss, *Angew. Chem.* 70, 343 (1958).
 [6] P. Radlick, R. Klem, S. Spurlock, J. J. Sims, E. E. van Tamelen & T. Whitesides, *Tetrahedron Letters* 1968, 5117; H. H. Westberg & H. J. Dauben jun., *ibid* 1968, 5123; E. N. Cain, R. Vukov & S. Masamune, *J. chem. Soc. chem. Commun.* 1969, 98; vgl. auch B. M. Trost & F. Chen, *Tetrahedron Letters* 1971, 2603.
 [7] a) P. Gygax, T. K. Das Gupta & A. Eschenmoser, *Helv.* 55, 2205 (1972); b) S. Shatzmiller & A. Eschenmoser, *Helv.* 56, 2975 (1973).
 [8] O. Diels & K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* 460, 98 (1928); A. C. Cope & E. E. Herrick, *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, 890 (1963).
 [9] H. Feuer & D. M. Braunstein, *J. org. Chemistry* 34, 2024 (1969).
 [10] W. P. Jencks, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 4581 (1958).
 [11] A. Ohlah, J. A. Ohlah & J. J. Svoboda, *Synthesis* 1973, 490.
 [12] S. Hünig & M. Kiessel, *Chem. Ber.* 91, 380 (1958).
 [13] A. A. Petrov & K. B. Rall, *Ž. obšč. Chim.* 26, 1588 (1956); *C. A.* 51, 1887f (1957).
 [14] F. Heinzer, *Diss. ETH Zürich*, erscheint 1977.
 [15] D. M. Bailey & R. E. Johnson, *J. org. Chemistry* 35, 3574 (1970); J. B. Wijnberg, W. V. Speckamp & H. E. Schoemaker, *Tetrahedron Letters* 1974, 4073.
 [16] H. B. Bürgi, J. D. Dunitz & E. Shefter, *Acta crystallogr. B* 30, 1517 (1974); H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn & G. Wipf, *Tetrahedron* 30, 1563 (1974).
 [17] S. C. Watson & J. F. Eastham, *J. organomet. Chemistry* 9, 165 (1967).
 [18] F. Cramer & M. Winter, *Chem. Ber.* 92, 2761 (1959).

²²⁾ *Fluka* puriss.; vor Gebrauch destilliert über *N,N*-Diäthylanilin.

²³⁾ In einem analog durchgeführten Ansatz zeigte das IR.-Spektrum der hier vorliegenden Lösung eine sehr intensive Isocyanatbande bei 2260 cm^{-1} .

²⁴⁾ *Fluka* puriss.; vor Gebrauch destilliert über Calciumhydrid.

²⁵⁾ In einem analog durchgeführten Ansatz wurde an dieser Stelle aus der mit Kaliumcarbonat-Lösung extrahierten Ätherphase nach Chromatographie an Alox (basisch, Aktivität III) und 2maligem Umkristallisieren aus Hexan 138 mg (34%; nicht optimiert) *N*-Butyl-*N'*-cyclohexyl-harnstoff isoliert (Smp. 105°), identifiziert durch Misch-Smp., IR.- und NMR.-Spektrum mit einer nach [18] hergestellten Probe.