

**41. CH-Acidität in α -Stellung zum N-Atom in *N,N*-Dialkylamiden
mit *sterisch geschützter* Carbonylgruppe
Zur nucleophilen Aminoalkylierung**

von Rainer Schlecker und Dieter Seebach¹⁾

Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich, Universitätsstrasse 16, CH-8092 Zürich

und Winfried Lubosch²⁾

Institut für Organische Chemie, Fachbereich Chemie der Justus Liebig-Universität Giessen,
Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Giessen

(20.X.77)

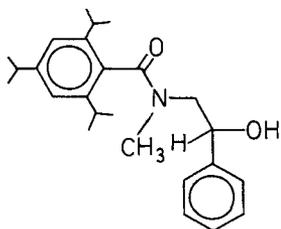
**CH-Acidity in α -position to the N-Atom of *N,N*-Dialkylamides with *Sterically Protected* Carbonyl Groups
Contribution to the Nucleophilic Amino Alkylation**

Summary

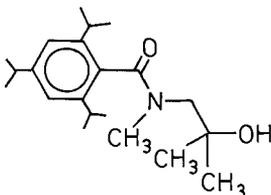
Sterically protected amides **1** such as the 2,4,6-triisopropyl-benzoic acid derivatives **3**, **8b** and **10** undergo readily H/Li-exchange with *s*-butyllithium at the CH₃N- or CH₂N-groups. The resulting organolithium compounds (*cf.* **9**, **11**) are alkylated and hydroxyalkylated with primary haloalkanes, aldehydes, and ketones under chain elongation in the amine position of the amides. The (*E/Z*)-rotamers of the dialkylamides **7** and **8** are separated by chromatography; the amides **4-6**, **12**, and **13** formally derived from β -hydroxyamines are obtained in the (*Z*)-form only. The configurational (*E/Z*)-assignments follow from NMR. and IR. data. The *erythro* and *threo* configuration of the two diastereomeric amides **12a** and **12b** are tentatively concluded from Eu(fod)₃-¹H-NMR.-shift experiments. The results strongly suggest that the H/Li-exchange takes place regioselectively at the CH-N group which is in *cis*-position to the C=O double bond (\rightarrow **14**). The methyl 2,4,6-tri(*t*-butyl)benzoate (**18**) can also be deprotonated to the lithium acyloxy-methanide **19** which is trapped by alkylation with 1-iodooctane (\rightarrow **20**). - The steric protection of the carbonyl groups in the products **4-8**, **10**, **12**, **13**, and **20** prevents their ready hydrolysis to amines and alcohols, respectively. Therefore, triphenylacetic acid derivatives **21** rather than 2,4,6-triisopropylbenzoic acid

¹⁾ Korrespondenzautor.

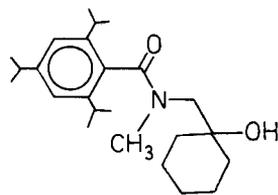
²⁾ Teil der geplanten Dissertation von W. L., Universität Giessen 1977/78.



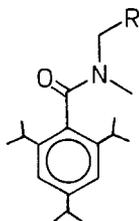
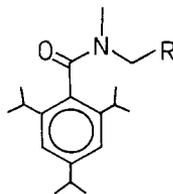
4



5



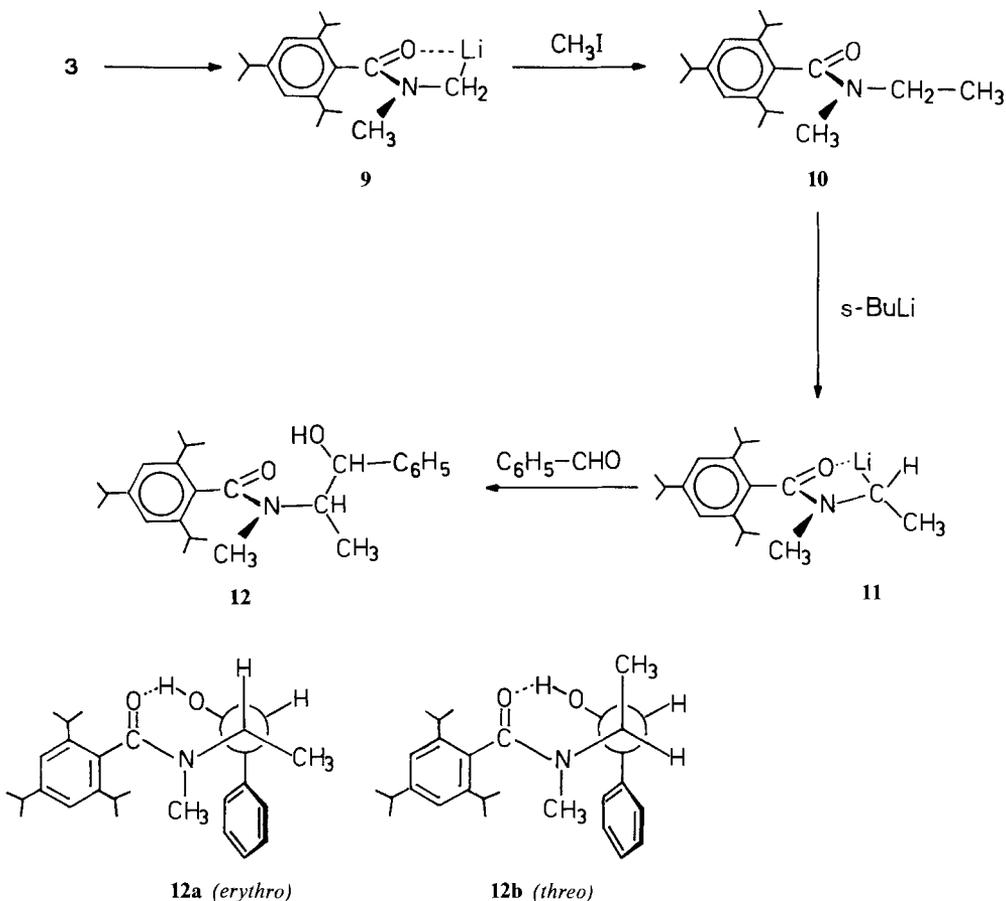
6

7a R = C₃H₇8a R = C₁₀H₂₁7b R = C₃H₇8b R = C₁₀H₂₁

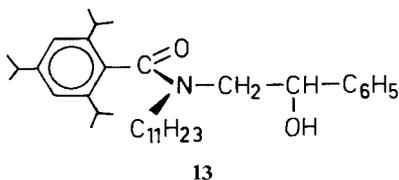
Die Kettenverlängerung von **3** unter Bildung der Amide **4-8** beweist, dass die Carbonylgruppe in **3** durch die beiden *o*-ständigen Isopropylsubstituenten sterisch so stark abgeschirmt ist, dass sich weder das als Metallierungsmittel eingesetzte Butyllithium noch das entstandene Lithiumreagens **9** an sie addieren.

Dass die Lithiumverbindung wie in **9** angegeben in der (*Z*)-Form vorliegt, lässt sich zunächst aus dem Überwiegen der (*Z*)-Produkte aus obiger Reaktion schliessen³⁾. Um dies zu beweisen und um zu prüfen, ob die bevorzugte Bildung von (*Z*)-Produkten gross genug ist, um die normalerweise höhere Acidität einer Methyl- gegenüber einer Methylengruppe zu überspielen, wurde **9** bei -78° mit Methyljodid methyliert und dem Gemisch nach 30 Min. ohne Aufwärmen oder Isolierung des entstandenen *N*-Äthyl-*N*-methylamids **10** erneut *s*-Butyllithium zugegeben. Das Gemisch wurde 6 Std. bei -50° gehalten, die entstandene tiefrote Lösung bei -78° durch Zugabe von Benzaldehyd entfärbt und aufgearbeitet. Es wurde ein Diastereomergemisch des Hydroxy-amids **12** isoliert, das in eine *erythro*- (**12a**) und eine *threo*-Komponente (**12b**) aufgetrennt wurde. Das Produkt einer C,C-Verknüpfung zwischen der *N*-Methylgruppe von **10** und Benzaldehyd ist nicht nachzuweisen. Da die ¹H-NMR.-Kopplungskonstante ³J_{CH₃CHN,CHOH} nach Entkopplungsexperimenten in beiden Diastereomeren 7 Hz beträgt, kann sie der Zuordnung nicht dienen. Wir ordnen mit den gebotenen Vorbehalten demjenigen Isomeren die *threo*-Konfiguration **12b** zu, dessen CH₃CHN-Signal durch Zugabe des Verschiebungsreagens Eu(fod)₃ (15 mol-%) stärker nach tiefem Feld verschoben wird (1,4 gegenüber 0,3 ppm), s. Formeln **12a** und **12b**.

³⁾ Bei den Hydroxyalkylierungsprodukten **4-6** könnte die (*Z*)-Bevorzugung auf eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zurückgeführt werden (s. IR.-Spektren im exper. Teil).

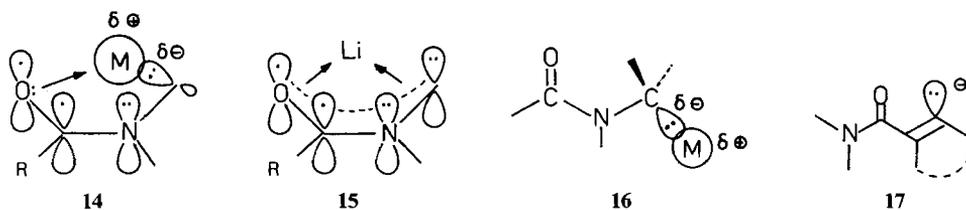


Die regioselektive Umwandlung von **3** in **12** durch obige Reaktionsfolge beweist, dass das Äthylmethylamid **10** an der zur $\text{C}=\text{O}$ -Bindung *cis*-ständigen CH_2 -Gruppe metalliert worden ist⁴⁾. Dieselbe Regioselektivität wird bei der Addition des (*E*)-Rotameren **8b** an Benzaldehyd beobachtet, die ausschliesslich zu **13** führt.



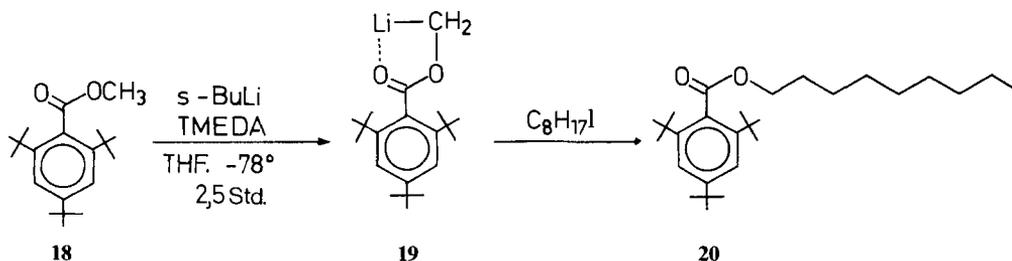
Die Frage nach der Struktur von Li-Derivaten des Typs **9** wurde schon ausführlich diskutiert [1] [7].

⁴⁾ Vgl. entsprechende Beobachtungen bei der Metallierung von Nitrosaminen [5] [6].

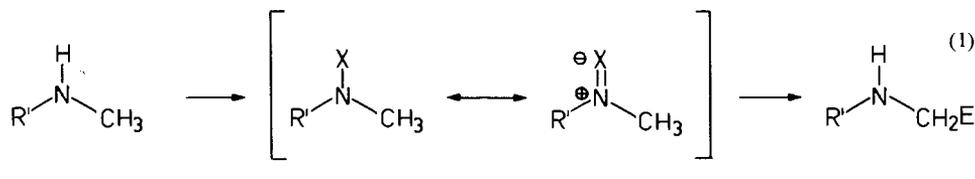


Von den drei (Z)-Formen **14**, **15** und **16** dürfte im vorliegenden Fall durch die sterische Behinderung **15** mit dem Lithiumatom über einem 6-Elektronen-4-atome- π -system am ungünstigsten sein. Die bevorzugte Bildung von (Z)-Produkten, welche an die leichte Bildung von Lithiumderivaten der Anionen **17** [8] [9] erinnert, ist am einfachsten mit einer chelatartigen Stabilisierung (siehe **14**) zu erklären, die bei **16** nicht vorhanden ist.

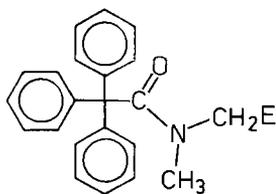
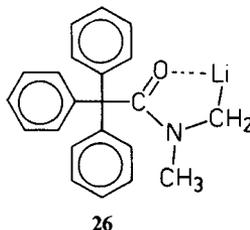
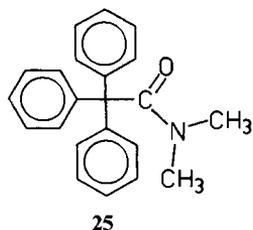
Da die Metallierung der Triisopropylbenzamide so leicht vor sich ging, versuchten wir, auch den Ester **18** mit der durch die *o,o'*-ständigen *t*-Butylgruppen noch stärker behinderten Carbonylgruppe am OCH₃ zu deprotonieren. Nach etwa 2,5 Std. Umsetzungsdauer unter den oben genannten Bedingungen und Zugabe von 1-Jodooctan als Electrophil wurden neben 43% unumgesetztem Methylester 37% Nonylester **20** erhalten. Die neuartige lithiumorganische Verbindung **19**⁵⁾ ist instabiler als die obigen Li-Amide; aus Optimierungsversuchen zu ihrer Erzeugung schliessen wir, dass sie unter Bildung von Tri(*t*-butyl)benzoesäure zerfällt (s. exper. Teil).



Die Metallierbarkeit von Estern und Amidem mit sterisch geschützter Carbonylgruppe ist mit dem Ziel untersucht worden, die Umwandlung nach Gl. (1) für Synthesen verwendbar zu machen. Danach soll die Gruppe X (z. B. ArC=O) das Stickstoffatom (bei **18** das entsprechende Sauerstoffatom) so stark positivieren und



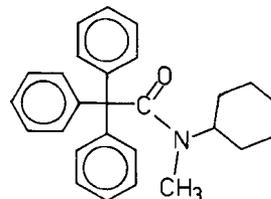
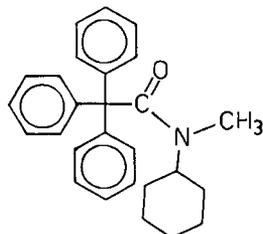
⁵⁾ Auch 2,4,6-Triisopropylbenzoesäure-methylester ist in ein Derivat vom Typ **19** überführbar [4]. Vgl. auch die *In-situ*-Erzeugung von Acyloxycarbenoiden [11].



27a E = C₆H₁₃

b E = CH(OH)-C₆H₅

c E = -C(OH)(CH₂)₅-

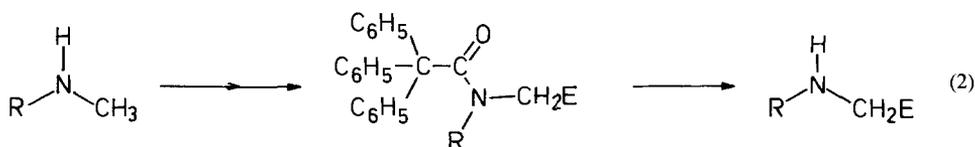


stoffbrücke zu (s. auch IR.-Spektren im exper. Teil und Charakterisierung von **12a**, **12b**, oben).

Auch die Triphenyllessigsäure-N,N-dimethylamide lassen sich weder sauer noch alkalisch hydrolysieren (siehe *Tab.*, Experiment Nr. 1 und 2). Bei der der LiAlH₄-Reduktion aber wird die Bindung zwischen (C₆H₅)₃C und CO wie erwartet gespalten und ein tertiäres Amin isoliert (Nr. 3 und 4), das gewünschte sekundäre Amin entsteht mit überschüssigem Methylithium (Nr. 5). Am vorteilhaftesten erscheinen die Spaltungen mit Alkalimetallen (Nr. 6–12). Im Gegensatz zu anderen Amiden, die unter den Bedingungen der *Birch*-Reduktion [15] oder mit Natriumamalgam in Methanol [16] unter Freisetzung des Amins gespalten werden, wird **25** aus der Umsetzung mit Lithium oder Natrium in flüssigem Ammoniak unverändert zurückerhalten (Nr. 6). Mit Natrium in *t*-Butylalkohol tritt zwar Spaltung ein, doch führt sie zu einem Gemisch aus sekundärem und tertiärem Amin (Nr. 7). Mit Natriumnaphthalin⁷⁾ wird neben der erwarteten Menge Triphenylmethan ein Gemisch aus sekundärem Amin und Formamid (Nr. 8 und 9) erhalten. Die besten Ausbeuten am gewünschten sekundären Amin werden nach Spaltung mit überschüssigem Natrium in Gegenwart von 0,15 Mol-Äquiv. Naphthalin in unter aprotischen Bedingungen in THF mit anschließender saurer Hydrolyse des gebildeten Formamid-Anteils erzielt (Nr. 10–12).

Die beschriebenen Versuche zeigen, dass eine Kettenverlängerung in *α*-Stellung zum Stickstoffatom sekundärer Amine nach Gleichung (2) über Triphenylacetamide möglich ist. Arbeiten über die Anwendungsbreite, über andere Amide

⁷⁾ Die Abspaltung von Triarylmethylalkohol-Schutzgruppen mit Na/Naphthalin, -/Anthracen und -/Benzophenon wurde kürzlich beschrieben [17].



mit Angriffsstellen für eine Hydrolyse, über verbesserte Spaltungsmethoden und über andere Anwendungen von Triarylacetyl-Gruppen sind im Gange.

Tabelle. Spaltungsversuche mit Triphenylessigsäure-derivaten

Nr.	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{Ø}_3\text{C} \quad \text{NR}_2 \end{array}$	Spaltungsbedingungen	Isolierte Aminderivate		
			R ₂ NH	R ₂ N-CHO	R ₂ NCH ₃
1	25	Erhitzen in CF ₃ CO ₂ H/H ₂ O 9:1	-	-	- ^{a)}
2	25	<i>t</i> -BuOK/H ₂ O/THF [19]	-	-	- ^{a)}
3	25	LiAlH ₄ /THF/18 Std. Rückfluss	-	-	^{c)}
4	27a	LiAlH ₄ /THF/48 Std. Rückfluss	-	-	50% ^{b)} ^{c)}
5	27a	6molarer Überschuss Methylithium/ THF/16 Std. Rückfluss	41% ^{b)} ^{c)}	-	-
6	25	Li oder Na/fl. NH ₃ /CH ₃ CO ₂ NH ₄ / 2 Std.	-	-	- ^{a)}
7	27a	14 Atom-Äquiv. Na/ <i>t</i> -Butylalkohol/ 20 Std. Rückfluss	28% ^{b)}	-	51% ^{b)} ^{c)}
8	27a	6 Atom-Äquiv. Na/6 Mol-Äquiv. Naphthalin/THF/2 Std. RT.	42% ^{b)}	15% ^{b)} ^{c)}	-
9	27d	6 Atom-Äquiv. Na/0,15 Mol-Äquiv. Naphthalin/THF/2 Std. Rückfluss	65% ^{c)}	-	-
10	27d	4,5 Atom-Äquiv. Na/0,15 Mol-Äquiv. Naphthalin/THF/2 Std. RT./dann zu konz. HCl-Lösung gegeben und 1 Std. Rückfluss	77% ^{c)}	-	-
11	27a	4,5 Atom-Äquiv. Na/0,15 Mol-Äquiv. Naphthalin/THF/2 Std. RT./dann zu konz. HCl-Lösung gegeben und 1 Std. Rückfluss	73% ^{c)}	-	-
12	27b	4,5 Atom-Äquiv. Na/0,15 Mol-Äquiv. Naphthalin/THF/2 Std. RT./dann zu konz. HCl-Lösung gegeben und 1 Std. Rückfluss	63% ^{b)} ^{c)}	-	-

a) Unverändertes **25** wurde zurückgewonnen.

b) Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf **25**, da das Rohprodukt der C,C-Verknüpfungsreaktion eingesetzt wurde.

c) Daneben wurde etwa die erwartete Menge Triphenylmethan nachgewiesen oder isoliert.

Experimenteller Teil

Die Techniken und Geräte zum Arbeiten mit lithiumorganischen Reagentien sind in früheren Arbeiten [20] beschrieben. Die IR.-Spektren (Angaben in cm⁻¹) wurden mit den Perkin-Elmer-225- bzw. -283-Infrarotspektrophotometern, die Massenspektren (Angaben in *m/e*) mit einem Varian-MAT-111, die ¹H-NMR.-Spektren mit den Geräten Jeol-Minimar-100 und Varian-EM-390 und die ¹³C-NMR.-

Spektrn mit dem *Varian-XL-100* aufgenommen. Alle chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten [ppm] bezogen auf TMS als internen Standard angegeben, die Kopplungskonstanten J in Hz. Die mit einem * versehenen NMR.-Daten wurden durch Doppelresonanzexperimente bestimmt.

Herstellung der Verbindungen 3, 18 und 25. - *2,4,6-Triisopropyl-N,N-dimethylbenzoesäure-amid* (3). (a) *2,4,6-Triisopropylbenzoesäure*. Eine Lösung von 30 g (0,106 mol) 1-Brom-2,4,6-triisopropylbenzol [21] in 270 ml THF wird unter Argon bei -78° mit 180 ml (220 mmol, 1,22N in Hexan) *t*-Butyllithium-Lösung versetzt. Die zunächst dunkle Lösung wird gelb und trübt sich durch entstehendes LiBr. Nach 30 Min. wird die Mischung mit über H_2SO_4 und P_2O_5 getrocknetem CO_2 gesättigt und noch 30 Min. bei -78° gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Hauptmenge THF i.V. abdestilliert, der Rückstand in 0,5N HCl gegossen und 3mal mit Äther extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden 2mal mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Umkristallisation der bereits sehr reinen Säure aus Toluol/Petroläther (140°) 1:1,5 liefert 22,5 g (91%) farbloses, feinkristallines Produkt, Smp. 187° ([22]; Smp. $186-187^\circ$).

(b) *Umsetzung zu 3*. 5 g (20,1 mmol) *2,4,6-Triisopropylbenzoesäure* werden analog zur Herstellung von *2,4,6-Tri-(t-butyl)benzoylchlorid* [2] in das Säurechlorid überführt, das in roher Form in Anlehnung an [2] zu 3 umgesetzt wird: Eine Lösung des trockenen Säurechlorids in 150 ml abs. Äther wird unter schnellem Rühren mit über KOH getrocknetem Dimethylamin-Gas gesättigt. Dabei fällt flockiges Dimethylammonium-chlorid aus. Das Gemisch wird in Wasser gegossen und mehrmals mit Methylchlorid extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels wird das farblose Rohprodukt über SiO_2 mit Essigester/Chloroform 1:15 und 1:9 chromatographiert. Das letztere Lösungsmittelgemisch eluiert 4,02 g (72%) 3, Smp. 116° . - 1H -NMR. (CCl_4): 1,21 und 1,27 (2d, 18 H, *o*- und *o'*- $(CH_3)_2CH$, *p*- $(CH_3)_2CH$); 2,5-3,1 (*m* mit *s* bei 2,80, 6 H, 3 $(CH_3)_2CH$, CH_3N *trans* zu C=O); 3,09 (*s*, 3 H, CH_3N *cis* zu C=O); 6,98 (*s*, 2 H, arom. H). - IR. (KBr): 2960, 2925, 2865, 1630 (Amid), 1603, 1569, 1499, 1460, 1389, 1358, 1264, 1237, 1210, 1124, 1095, 1060, 875, 785, 760.

$C_{18}H_{29}NO$ (275,4) Ber. C 78,49 H 10,61 N 5,08% Gef. C 78,65 H 10,65 N 4,91%

2,4,6-Tri(t-butyl)benzoesäure-methylester (18). (a) *p-Di(t-butyl)benzol*. Die Herstellung erfolgt in Anlehnung an [23]. In eine Mischung von 200 g (2,56 mol) Benzol und 45 ml konz. Schwefelsäure wird unter Rühren und Kühlen bei $15-20^\circ$ während 6 Std. 2-Methylpropen eingeleitet. Nach Aufnahme von ca. 150 g 2-Methylpropen wird das auskristallisierte *p-Di(t-butyl)benzol* abgesaugt und nach Zugabe von 60 ml Cyclohexan die Butylierung bis zu einer Gesamtaufnahme von 320 g fortgesetzt. Die Mischung wird mit Äther/Wasser geschüttelt, die Ätherphase mit Wasser gewaschen, mit $NaHCO_3$ -Lösung neutralisiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Umkristallisation des Rückstandes aus Methanol ergibt 208 g (43% bezogen auf Benzol) *p-Di(t-butyl)benzol*, Smp. 76° ([23]; Smp. $78-78,5^\circ$).

(b) *1,3,5-Tri(t-butyl)benzol und 1-Brom-2,4,6-tri(t-butyl)benzol*. *p-Di(t-butyl)benzol* wird nach bekannten Vorschriften mit *t*-Butylchlorid und $AlCl_3$ zu 1,3,5-Tri(*t*-butyl)benzol [24] und weiter mit Brom und Silbernitrat in Eisessig zu 1-Brom-2,4,6-tri(*t*-butyl)benzol [25] umgesetzt.

(c) *2,4,6-Tri(t-butyl)benzoesäure*. Eine gut gerührte Lösung von 8,7 g (30 mmol) 1-Brom-2,4,6-tri(*t*-butyl)benzol in 100 ml THF wird bei -78° unter Argon innerhalb 5 Min. mit 50 ml (60 mmol, 1,2N in Hexan) *t*-Butyllithium-Lösung versetzt. Nach 30 Min. wird mehrere Std. ein schwacher Strom trockenen Kohlendioxids eingeleitet und dann mit genau 1,8 ml (30 mmol) Eisessig neutralisiert. Die Mischung wird in Wasser gegossen, 3mal mit Methylchlorid extrahiert, die organische Phase 2mal mit wenig Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels und Trocknen i.V. ergeben 4,7 g (54%) reine Säure, Smp. 293° ([25]; Smp. 297°). - ^{13}C -NMR. ($CDCl_3$): 205,62 (C=O); 175,05, 149,53, 145,91, 121,87 (arom. C); 37,05 (*o*- und *o'*- $C(CH_3)_3$); 35,03 (*p*- $C(CH_3)_3$); 32,36 (*o*- und *o'*- $C(CH_3)_3$), 31,38 (*p*- $C(CH_3)_3$). - 1H -NMR. ($CDCl_3$): 1,32 (*s*, 9 H, *p*- $(CH_3)_3C$); 1,48 (*s*, 18 H, *o*- und *o'*- $(CH_3)_3C$); 7,42 (*s*, 2 H, arom. H); COOH nicht sichtbar. - IR. (Kl): 3050 br. Sch. (OH), 3010, 2960, 2905, 2870, 2640, 2545, 1646 (CO), 1602 (C=C(arom.)), 1558, 1478, 1456, 1410, 1394, 1363, 1285, 1242, 1217, 1207, 1164, 1081, 937, 879, 800, 790, 777, 745, 652, 590, 570.

(d) *2,4,6-Tri(t-butyl)benzoylchlorid und Methylester 18*. Beide Verbindungen werden nach der Vorschrift von *Staab & Lauer* [2] hergestellt. Das Säurechlorid wird nicht gereinigt; seine Umsetzung mit Natriummethanolat in Methanol liefert nach Umkristallisation aus Methanol farblose, derbe Kristalle des Esters 18 in 78% Ausbeute (über beide Schritte), Smp. 96° ([2]; Smp. $95-97^\circ$).

N,N-Dimethyl-triphenylessigsäure-amid (**25**). 6,7 g (23 mmol) Triphenylessigsäure [26] werden in 10 ml (0,14 mol) Thionylchlorid bis zur Beendigung der Gasentwicklung unter Rückfluss erhitzt. Nach Abddestillieren des überschüssigen Thionylchlorids im Wasserstrahlpumpe-Vakuum und Trocknen des Rückstandes i.HV. wird rohes Triphenylacetylchlorid als gelber Feststoff erhalten. Dieser wird in 50 ml Äther suspendiert und bei RT. zu einer Lösung von 2,7 g (60 mmol) Dimethylamin in 30 ml Äther getropft. Die weisse Suspension wird 24 Std. bei RT. gerührt, in 100 ml Chloroform gegossen und nach Schütteln mit jeweils 50 ml Wasser, 7proz. KOH-Lösung und nochmals Wasser über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Umkristallisation des Rückstandes aus Chloroform/Petroläther (50–70°) werden 5,0 g (69%) **25** erhalten, Smp. 215–216° ([27]: 217°). – IR.(KBr): 3080, 3050, 3030, 2930, 1625, 1490, 1445, 1440, 1370, 1255, 1135, 1030, 760, 745, 705, 695, 655, 630, 600. – ¹H-NMR.(CDCl₃): 2,37 und 3,03 (2 br. s, 6 H, (CH₃)₂N); 7,24 (s, 15 H, arom. H).

N-Cyclohexyl-*N*-methyl-triphenylessigsäure-amid (**27d**). Eine Suspension von 40 g (0,13 mol) rohem Triphenylacetylchlorid (wie für **25** beschrieben hergestellt) in 200 ml Äther wird bei RT. unter Wasserkühlung zu einer Lösung von 17 g (0,15 mol) *N*-Methylcyclohexylamin und 20 ml (0,145 mol) Triäthylamin in 100 ml Äther getropft. Nach 24 Std. Rühren bei RT. wird die weisse Suspension in Wasser gegossen und 2mal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird mit 0,5*N* HCl, Wasser, 7proz. KOH-Lösung und Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der durch Abziehen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand ergibt nach Umkristallisation aus Petroläther (50–70°)/Chloroform 34 g (68%) Amid **27d**, das zu 65% aus dem (*Z*)- und zu 35% aus dem (*E*)-Isomeren besteht (NMR.-spektroskopische Auswertung), Smp. 131–143°. – IR.(KBr): 3085, 3055, 3030, 2940, 2850, 1800, 1630, 1490, 1445, 1395, 1310, 1255, 1150, 1000, 895, 755, 745, 705, 695, 645, 600. – ¹H-NMR.(CDCl₃): 0,5–1,9 (*m*, 10 H, 5 CH₂); 2,17 (*s*, 3 H, CH₃N von (*Z*)-**27d**); 2,83 (*s*, 3 H, CH₃N von (*E*)-**27d**); 3,33 (*m*, 1 H, H–C–N von (*E*)-**27d**); 4,59 (*m*, 1 H, H–C–N von (*Z*)-**27d**), 7,23 (*m*, 15 H, arom. H). Die (*E*/*Z*)-Zuordnung wurde durch Vergleich der CH₃N-Verschiebungen von **27d** mit der im Hydroxyamid **27b** getroffen, das als (*Z*)-Isomeres vorliegt.

C₂₇H₂₉NO (383,5) Ber. C 84,55 H 7,63 N 3,65% Gef. C 84,50 H 7,36 N 3,23%

Erzeugung des *N*-Lithiomethyl-amids **9 und Umsetzung mit Elektrophilen.** – *Allgemeine Vorschrift für die Metallierung 3→9 und Umsetzung mit den Elektrophilen.* 0,40 g (1,45 mmol) **3** und 0,23 ml (1,5 mmol) TMEDA in 5 ml THF werden bei –78° innerhalb 10 sec. mit 1,51 ml (1,45 mmol, 1,04*M* in Isopentan) *s*-Butyllithium-Lösung versetzt. Nach 30 Min. Rühren bei –78° wird die helle, rotbraune Lösung von **9** mit Elektrophilen umgesetzt. Es wird jeweils wie folgt aufgearbeitet: die Lösung wird nach dem Aufwärmen auf RT. in 30 ml Wasser gegossen und 3mal mit 20 ml Methylchlorid ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden mit 20 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die nach Abddestillieren des Lösungsmittels erhaltenen Rohprodukte umkristallisiert oder chromatographiert.

N-(2-Hydroxy-2-phenyläthyl)-2,4,6-triisopropyl-*N*-methylbenzoesäure-amid (**4**). Eine Lösung von **9** (aus 1,45 mmol **3**) in 5 ml THF wird bei –78° mit 0,15 g (1,45 mmol) Benzaldehyd versetzt, noch 30 Min. bei –78° gerührt und wie beschrieben aufgearbeitet. Umkristallisation des Rohprodukts (0,55 g, 92%) aus Toluol/Pentan liefert 0,41 g (68%) **4**, Smp. 139°. – ¹H-NMR.(CCl₄): 1,23 (*m*, 18 H, 3 (CH₃)₂CH); 2,64 (*s*, 3 H*, CH₃N, (*Z*)-Konfiguration); 2,74* (*m*, 2 H*, 2 *o*-(CH₃)₂CH*); 2,87* (*m*, 1 H*, *p*-(CH₃)₂CH*); 3,65* (*d* × *d*, 1 H, 1 H–C–N, ²*J* = 14, ³*J*₁ = 7); 3,88* (*d* × *d*, 1 H, 1 H–C–N, ²*J* = 14, ³*J*₂ = 3,5); 4,46 (br. *s*, 1 H, HO); 5,08 (br. *d* × *d*, 1 H, H–COH, ³*J*₁ = 7, ³*J*₂ = 3,5); 7,00 (*s*, 2 H, arom. H); 7,36 (*m*, 5 H, C₆H₅). – IR.(Kl): 3400 (OH), 3090, 3065, 3030, 2960, 2930, 2870, 1608 (CO–N), 1572, 1529, 1495, 1463, 1392, 1361, 1340, 1314, 1269, 1240, 1207, 1200, 1123, 1097, 1066, 1050, 1019, 880, 791, 747, 700. IR.(0,122*m* in CCl₄): 3615 (freie OH), 3400 (scharf). IR.(0,03*m* in CCl₄): 3610, 3380 (scharf). IR.(0,0037*m* in CCl₄): 3615, 3380 (scharf). Die in der Lage und Intensität konzentrationsunabhängige, scharfe Bande bei ca. 3400 macht eine schwache, intramolekulare H-Brücke wahrscheinlich.

C₂₅H₃₅NO₂ (381,56) Ber. C 78,70 H 9,25 N 3,67% Gef. C 78,43 H 9,18 N 3,66%

N-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-2,4,6-triisopropyl-*N*-methylbenzoesäure-amid (**5**). 0,084 g (1,45 mmol) Aceton werden bei –78° zu einer Lösung von **9** (aus 1,45 mmol **3**) in 5 ml THF gegeben. Die Mischung wird noch 30 Min. bei –78° gerührt und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Das Rohprodukt (0,52 g), das aus 79% **5** und 21% **3** (NMR.-spektroskopisch) besteht, ergibt nach Umkristallisieren aus Toluol/Pentan 0,31 g (64%) **5**, Smp. 138°. – ¹H-NMR.(CCl₄): 1,25 (*m*, überlagert von *s* bei 1,25, 24 H,

3 (CH_3)₂CH, (CH_3)₂COH); 2,50-3,20 (*m*, überlagert von *s* bei 2,90, 6 H, 3 (CH_3)₂CH, CH_3N , (*Z*)-Konfiguration); 3,56 (*s*, 2 H, CH_2N); 3,95 (br. *s*, 1 H, HO); 6,99 (*s*, 2 H, arom. H). - IR.(KI): 3405 (OH), 2960, 2925, 2865, 1602 (CON), 1572, 1548, 1528, 1493, 1460, 1432, 1397, 1370, 1358, 1307, 1217, 1181, 1138, 1097, 1063, 1050, 975, 947, 935, 925, 914, 880, 789, 777, 711.

$\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ (333,51) Ber. C 75,63 H 10,58 N 4,50% Gef. C 75,49 H 10,55 N 4,23%

N-[(1-Hydroxycyclohexyl)methyl]-2,4,6-triisopropyl-*N*-methylbenzoesäure-amid (**6**). Eine Lösung von **9** (aus 1,45 mmol **3**) in 5 ml THF wird mit 0,142 g (1,45 mmol) Cyclohexanon versetzt und noch 30 Min. bei -78° gerührt. Nach der Aufarbeitung (s.o.) werden 0,53 g farbloses Kristallisat erhalten, das aus 64% **6** und 36% **3** (NMR.-spektroskopisch) besteht und aus wässrigem Äthanol umkristallisiert wird: 0,27 g (50%) **6** vom Smp. 147° . - ¹H-NMR.(CCl_4): 1,24, 1,57 (2 *m*, 28 H, 3 (CH_3)₂CH, Cyclohexylringprotonen); 2,50-3,10 (*m*, überlagert von *s* bei 2,87, 6 H, 3 (CH_3)₂CH, CH_3N , (*Z*)-Konfiguration); 3,55 (*s*, 2 H, CH_2N); 3,75 (br. *s*, 1 H, HO); 7,01 (*s*, 2 H, arom. H). - IR.(KI): 3435 (OH), 2970, 2940, 2935, 2875, 2850, 1617 und 1605 (CON), 1575, 1532, 1495, 1466, 1450, 1420, 1408, 1400, 1364, 1327, 1313, 1306, 1276, 1269, 1262, 1242, 1202, 1181, 1170, 1161, 1140, 1128, 1101, 1066, 1043, 1004, 965, 930, 884, 795, 770, 713, 645.

$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_2$ (373,58) Ber. C 77,16 H 10,52 N 3,75% Gef. C 77,24 H 10,57 N 3,67%

N-Butyl-2,4,6-triisopropyl-*N*-methylbenzoesäure-amid (**7**). 0,246 g (1,45 mmol) Propyljodid werden zu einer Lösung von **9** (aus 1,45 mmol **3**) in 5 ml THF gegeben. Die Mischung wird 3 Std. bei -78° gerührt und über Nacht auf RT. gebracht. Die oben beschriebene Aufarbeitung liefert 0,45 g farbloses Öl, das NMR.-spektroskopisch als eine Mischung aus 27% **7b** und 73% **7a** identifiziert wird. Nach Chromatographie über SiO_2 mit Chloroform/Essigester 8:1 werden 0,33 g **7a** als gelbliches Öl (Rf 0,75) und 0,11 g **7b** als farbloses Öl (Rf 0,50) erhalten. Letzteres kristallisiert nach mehrfacher Säulenchromatographie zu einem farblosen Festkörper. Gesamtausbeute: 0,44 g (96%). **7a**: Smp. $45-46^\circ$. - ¹H-NMR.(CCl_4): 1,03, 1,26 und 1,54* (*t* mit $^3J=7$, 2 *m*, 25 H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$, 3 (CH_3)₂CH, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^*$); 2,77 (*s*, 3 H*, CH_3N , (*Z*)-Konfiguration); 2,88* (*m*, 2 H*, 2 *o*-(CH_3)₂CH); 3,03* (*m*, 1 H*, *p*-(CH_3)₂CH); 3,55 (*t*, 2 H, CH_2N , $^3J=7$); 7,00 (*s*, 2 H, arom. H). - IR.(KI): 2960, 2935, 2875, 1641 (CON), 1609, 1571, 1491, 1468, 1448, 1430, 1400, 1383, 1362, 1311, 1272, 1243, 1230, 1214, 1171, 1152, 1131, 1106, 1063, 1050, 949, 878, 789, 765.

$\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}$ (317,52) Ber. C 79,44 H 11,11 N 4,41% Gef. C 79,52 H 11,15 N 4,44%

7b: ¹H-NMR. (CCl_4): 0,80 (*t*, 3 H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$); 1,25, 1,5* (2 *m*, 22 H, 3 (CH_3)₂CH, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^*$); 2,68* (*m*, 2 H*, 2 *o*-(CH_3)₂CH); 2,74* (*m*, 1 H*, *p*-(CH_3)₂CH); 2,99* (*m*, 2 H*, CH_2N); 3,04 (*s*, 3 H, CH_3N , (*E*)-Konfiguration); 6,95 (*s*, 2 H, arom. H). - IR. (flüssig): 2960, 2930, 2865, 1635 (CON), 1605, 1570, 1520, 1482, 1465, 1460, 1454, 1445, 1425, 1393, 1380, 1360, 1300, 1255, 1240, 1229, 1168, 1150, 1127, 1102, 1060, 1047, 944, 875, 785, 760, 651.

$\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}$ (317,52) Ber. C 79,44 H 11,11 N 4,41% Gef. C 79,30 H 11,07 N 4,32%

Reines (*E*)-Isomeres **7b** wandelt sich bei RT. in 24 Std. in ein (1:1)-Gemisch von **7a** und **7b** um. **7a** isomerisiert sich in CCl_4 -Lösung ebenfalls.

2,4,6-Triisopropyl-*N*-methyl-*N*-undecylbenzoesäure-amid (**8**). 0,321 g (1,45 mmol) Decylbromid werden zu einer Lösung von **9** (aus 1,45 mmol **3**) in 5 ml THF gegeben. Es wird 8 Std. bei -78° gerührt und über Nacht aufgewärmt. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Öl (0,65 g, bestehend aus $85 \pm 10\%$ **8**, davon 30% **8b** und 70% **8a**) wird über 40 g SiO_2 mit Chloroform/Essigester 9:1 chromatographiert und liefert 0,38 g (65%) **8a** (Rf 0,80) und 0,14 g (25%) **8b** (Rf 0,59) als leicht kristallisierende Öle; daneben werden noch 0,01 g (2%) **3** isoliert. Gesamtausbeute 0,52 g (90%). **8a**, Smp. 46° . - ¹H-NMR. (CCl_4): 0,91, 1,33 und 1,65 (3 *m*, 39 H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$ und 3 (CH_3)₂CH, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^*$); 2,77 (*s*, 3 H*, CH_3N , (*Z*)-Konfiguration); 2,85* (*m*, 2 H*, 2 *o*-(CH_3)₂CH); 3,00* (*m*, 1 H*, *p*-(CH_3)₂CH); 3,58 (*t*, 2 H, CH_2N , $^3J=7$); 7,07 (*s*, 2 H, arom. H). - IR. (KI): 2960, 2930, 2860, 1642 (CON), 1606, 1572, 1488, 1467, 1447, 1429, 1400, 1381, 1360, 1310, 1264, 1242, 1211, 1182, 1169, 1152, 1130, 1102, 1060, 1050, 948, 877, 788, 763.

$\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{NO}$ (399,71) Ber. C 80,90 H 11,88 N 3,37% Gef. C 80,89 H 11,97 N 3,23%

8b, Smp. 51°. - $^1\text{H-NMR.}(\text{CCl}_4)$: 0,90 (*m*, 3 H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$); 1,26 (*m*, 36 H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9$, 3 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 2,72* (*m*, 2 H*, 2 *o*- $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 2,76* (*m*, 1 H*, *p*- $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 2,99* (*m*, 2 H, CH_2N^*); 3,07 (*s*, 3 H, CH_3N , (*E*)-Konfiguration); 7,06 (*s*, 2 H, arom. H). - IR.(KI): 2960, 2925, 2855, 1642 (CON), 1606, 1572, 1488 nur Sch., 1467, 1447, 1426, 1395, 1381, 1360, 1302, 1263, 1181, 1169, 1152, 1129, 1107, 1069, 1061, 1049, 946, 877, 762.

$\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{NO}$ (399,71) Ber. C 80,90 H 11,88 N 3,37% Gef. C 80,60 H 11,92 N 3,18%

Die reinen Rotameren **8a** und **8b** äquilibrieren sich in CCl_4 -Lösung bei RT. mit einer Halbwertszeit von ca. 2 Tagen. Nach 3 Wochen ist das (*E/Z*)-Verhältnis 33:67.

N-(2-Hydroxy-1-methyl-2-phenyläthyl)-2,4,6-triisopropyl-*N*-methylbenzoesäure-amid (**12**). Zu einer Lösung von **9** (aus 1,45 mmol **3**) in THF werden 0,21 g (1,45 mmol) Methyljodid gegeben. Nach 30 Min. Rühren bei -78° werden 1,52 mmol *s*-Butyllithium in ... ml ... zugetropft. Die Lösung wird 6 Std. bei -50° (Tiefkühltruhe) gehalten, nach Abkühlen der tiefroten Lösung auf -78° mit 0,154 g (1,45 mmol) Benzaldehyd versetzt und wie beschrieben aufgearbeitet. Säulenchromatographie von 0,44 g Rohprodukt (Gesamtmenge 0,65 g) über SiO_2 mit Essigester/Chloroform 1:9 ergibt 0,06 g (18%) **20** als (*E/Z*)-Gemisch, 0,01 g (3%) **3**, 0,07 g sirup-artiges **12b** (Rf ca. 0,45) und 0,29 g **12a** als farbloses Öl (Rf ca. 0,29), das nach Umkristallisation aus Toluol/Pentan und Erhitzen des Kristallisats (1 Std., 120°) i.V. zur Entfernung des Lösungsmittels 0,21 g (48%) farblose Kristalle liefert. Nochmalige Säulenchromatographie und anschließende präp. DC. des rohen **12b** ergibt 0,06 g (14%) gelbliches, zähes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden kann. **12a**. Smp. 170° . - $^1\text{H-NMR.}(\text{CCl}_4)$: 1,02 (*d*, $^3J=7$, 6 H, *o*- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ zu C_6H_5 *cis*-ständig); 1,22 (*m*, 12 H, *o'*- und *p*- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,34 (*d*, $^3J=7$, 3 H, NCHCH_3); 2,19 (*sept.*, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ zu C_6H_5 *cis*-ständig); 2,58 (*s*, 3 H, NCH_3); 2,66* (*sept.*, $J=7$, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$); 2,82* (*sept.*, $J=7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,81 (br. *s*, 1 H, OH); 4,81 (A-Teil von *AB*-System, *d*, 1 H, $J=7$, CH-O); 4,95 (B-Teil von *AB*-System, *m*, 1 H, NCHCH_3); 6,86 und 6,90 (2 *s*, 2 H, arom. H des Triisopropylbenzolsystems); 7,32 (*m*, 5 H, C_6H_5). Auf Zusatz von 15 mol-% $\text{Eu}(\text{fod})_3$ zum Lösungsmittel wurde das Signal von CH_3CHN um 0,33 ppm (1,34 \rightarrow 1,67) zu tieferem Feld verschoben. - IR. (KI): 3410 scharf (OH), 3060, 3040, 3025, 2960, 2930, 2900, 2870, 1613 (Amid), 1584, 1570, 1492, 1466, 1405, 1382, 1373, 1362, 1359, 1338, 1319, 1272, 1206, 1198, 1148, 1125, 1100, 1066, 1038, 1022, 983, 947, 919, 875, 765, 707, 600, 555.

$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_2$ (395,6) Ber. C 78,94 H 9,34 N 3,54% Gef. C 78,99 H 9,37 N 3,39%

12b. - $^1\text{H-NMR.}(\text{CCl}_4)$: 1,21 (*m*, 21 H, 3 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, CH_3CHN); 2,33 (*sept.*, $^3J=7$, 1 H, *o*- $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, zu C_6H_5 «*cis*»-ständig); 2,63 und 2,82 (*s* und *m*, 5 H, CH_3N , *o'*- und *p*- $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 4,65 (*m*, 3 H, HO, CH_3CHN , CHOH); 6,90 (*m*, 2 H, 2 arom. H); 7,33 (*m*, 5 H, C_6H_5). In Gegenwart von 15 mol-% $\text{Eu}(\text{fod})_3$ wird das CH_3CHN -Signal um 1,34 ppm (1,21 \rightarrow 2,55) nach tieferem Feld verschoben. - IR. (Film): 3390 (OH), 3085, 3060, 3025, 2960, 2930, 2865, 1610 (Amid), 1522, 1491, 1460, 1400, 1380, 1360, 1333, 1327, 1260, 1202, 1190, 1169, 1150, 1122, 1098, 1069, 1059, 1049, 1025, 980, 945, 939, 920, 910, 875, 837, 802, 784, 761, 734, 697. - MS. (70 eV): 396 (0,3), 395 (M^+ , 0,6), 394 (0,3), 381 (0,3), 377 (0,3), 332 (0,3), 331 (0,6), 290 (8), 289 (8), 276 (1), 264 (1,5), 263 (8), 247 (1,4), 233 (20), 232 (100), 231 (5), 216 (2), 190 (1), 188 (0,6), 151 (1), 149 (2), 118 (1,5), 106 (2), 91 (3), 82 (1,5), 77 (2), 58 (3), 57 (1,5), 56 (1), 55 (1), 48 (6), 46 (2,5), 38 (3).

N-(2-Hydroxy-2-phenyläthyl)-2,4,6-triisopropyl-*N*-undecylbenzoesäure-amid (**13**). 0,30 g (0,75 mmol) **8b** (enthält 5% (*Z*)-Isomeres **8a**) werden unter Argon mit 2,5 ml THF und 0,12 ml (0,75 mmol) TMEDA versetzt, auf -78° abgekühlt und mit 0,84 ml (0,82 mmol) *s*-Butyllithium-Lösung in Isopentan versetzt. Die orangefarbene Lösung wird 75 Min. bei -78° , dann 30 Min. bei -50° gerührt und bei -78° tropfenweise mit 0,080 g (0,75 mmol) Benzaldehyd versetzt. Neutralisation mit 0,05 ml (0,83 mmol) Eisessig und übliche Aufarbeitung ergeben 0,38 g (97%) Rohprodukt. Chromatographie über 25 g SiO_2 mit Chloroform/Essigester 5:1 liefert 0,025 g (8%) **8b**, 0,015 g (5%) als Verunreinigung in die Reaktion eingebrachtes **8a** (Rf ca. 1,0) und ein farbloses, klares Öl (Rf ca. 0,8), das nochmals über 30 g SiO_2 mit Chloroform/Essigester 9:1 chromatographiert und 1 Tag i.HV. getrocknet wird: Ausbeute 0,33 g (85%) **13**. - $^1\text{H-NMR.}(\text{CCl}_4)$: 0,88 und 1,26 (2 *m*, 39 H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$, 3 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ und $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9$); 2,80 (*m*, 5 H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2\text{N}$, 3 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 3,70 (br. *m*, 2 H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}$, (*Z*)-Konfiguration); 4,30 (*m*, 1 H, HO); 5,04 (br. *m*, 1 H, CHOH); 6,97 (br. *s*, 2 H, 2 arom. H); 7,33 (*m*, 5 H, C_6H_5). -

IR. (Film): 3400 (OH), 3060, 3030, 2960, 2925, 2855, 1609 br. (Amid), 1571, 1482, 1467, 1430, 1381, 1360, 1300, 1256, 1169, 1152, 1129, 1107, 1061, 1026, 945, 876, 787, 760, 700.

$C_{35}H_{35}NO_2$ (521,8) Ber. C 80,56 H 10,62 N 2,68% Gef. C 80,10 H 10,34 N 2,85%

Das (Z)-Isomere **8a** wird unter den Reaktionsbedingungen nur in geringem Masse (10%) angegriffen.

2,4,6-Tri-(*t*-butyl)benzoesäure-nonylester (**20**). 0,4 g (1,31 mmol) Methylester **18** und 0,20 ml (1,33 mmol) TMEDA in 5 ml THF werden bei -78° mit 1,37 mmol *s*-Butyllithium (1,31 ml, 1,04M in Isopentan) versetzt. Die hellgelbe Lösung wird ca. 2,5 Std. bei gleicher Temp. gerührt. Nach Zugabe von 0,32 g (1,31 mmol) Octyljodid wird noch mehrere Std. bei -78° gerührt und über Nacht auf RT. kommen gelassen. Die übliche Aufarbeitung ergibt 0,59 g farbloser Öl, das laut NMR.-Spektrum aus 30% **18** und 50% Nonylester **20** besteht. 2fache Säulenchromatographie über 40 g SiO_2 mit $CHCl_3/CCl_4$ 1:8 liefert neben 0,17 g (43%) **18** (Rf ca. 0,53) 0,20 g (37%) **20** als farbloses Öl (Rf ca. 0,71). - 1H -NMR. (CCl_4): 0,85 (br. *t*, 3 H, $CH_3(CH_2)_8$); 1,34 und 1,6 (2 *m*, 41 H, 3 $(CH_3)_3C$ und $CH_3(CH_2)_7$); 4,11 (br. *t*, 2 H, CH_2O); 7,31 (*s*, 2 H, 2 arom. H). - IR. (Film): 3005, 2955, 2920, 2865, 2850, 1725 (COOR), 1598, 1551, 1463, 1438, 1407, 1391, 1374, 1360, 1264, 1253, 1213, 1202, 1149, 1070, 873.

$C_{28}H_{48}O_2$ (416,69) Ber. C 80,71 H 11,61% Gef. C 80,77 H 11,55%

Tri-(*t*-butyl)benzoesäure durch Zerfall des Anions **19**. 0,40 g (1,31 mmol) Ester **18** und 0,20 ml (1,31 mmol) TMEDA in 4 ml THF werden bei -78° mit 1,40 ml (1,33 mmol) *s*-Butyllithium-Lösung in Isopentan versetzt. Nach 2 Std. Rühren bei -50° bis (kurzzeitig) -30° , gefolgt von Abkühlen auf -78° , werden 0,22 g (1,31 mmol) Veratrumaldehyd in 2 ml THF zugespritzt. Nach 30 Min. wird mit 0,10 ml (1,6 mmol) Eisessig versetzt und wie beschrieben aufgearbeitet. Das gelbe, feste Rohprodukt wird mit viel Pentan/wenig CCl_4 aufgeschlämmt, wobei eventuell erst nach längerem Stehen ein feinkristalliner Niederschlag ausfällt, der abgesaugt wird. Seine chromatographische Reinigung über 15 g Silicagel mit Äther/Pentan 4:1 liefert 0,1 g (26%) farbloser Kristallinität vom Smp. $292,5^\circ$, das sich spektroskopisch eindeutig als 2,4,6-Tri-(*t*-butyl)benzoesäure charakterisieren lässt. - 1H -NMR.: *s*. oben. - MS. (80 eV): 291 ($M^+ + 1$, 2), 290 (M^+ , 23), 277 (2), 276 (25), 275 (100), 273 (4), 259 (2), 258 (4), 257 (13), 231 (2), 230 (2), 131 (2), 130 (4), 129 (2), 128 (2), 117 (2), 116 (2), 115 (2), 91 (2), 69 (2), 58 (2), 57 (17), 55 (2), 43 (4), 41 (6), 40 (2), 32 (8), 29 (4), 28 (28).

Der Rückstand der Aufschlammung wurde nicht weiter aufgearbeitet. Er besteht vorwiegend aus Veratrumaldehyd, Ester **18** und geringen Mengen an gewünschtem Addukt (1H -NMR., DC.).

Erzeugung von *N*-Methyl-*N*-lithiomethyl-triphenyllessigsäure-amid (**26**) und Umsetzung mit Elektrophilen zu **27a-c**. - Metallierung **25** \rightarrow **26** und Aufarbeitung. 3,15 g (10 mmol) **25** werden unter Erwärmen in 70 ml THF gelöst, dann unter heftigem Rühren auf -40° abgekühlt, wobei das Amid **25** teilweise als feinteiliges Pulver wieder ausfällt. Diese Suspension wird mit 10,5 mmol *s*-Butyllithium (10,1 ml 1,04M Lösung in Isopentan) versetzt und noch 20 Min. bei -40° gerührt. Die klare, tiefrote Lösung wird wie unten beschrieben mit Elektrophilen umgesetzt. Es wird jeweils wie folgt aufgearbeitet: Nach Erwärmenlassen auf RT. wird die Lösung in 100 ml Wasser gegossen und 2mal mit 50 ml Äther ausgeschüttelt. 3mal Waschen der organischen Phase mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels i.RV. liefert Rohprodukte, die chromatographiert oder umkristallisiert werden.

N-Heptyl-*N*-methyl-triphenyllessigsäure-amid (**27a**). 0,67 g (3,5 mmol) Hexyljodid werden bei -40° zu einer Lösung von **26** (aus 3,36 mmol **25**) gegeben. Es wird noch 2 Std. bei -40° gerührt und aufgearbeitet (s.o.). Chromatographie des Rohproduktes über 45 g Silicagel mit Chloroform ergibt 1,16 g (88%) **27a** vom Smp. $73-74^\circ$, das laut NMR.-Spektrum zu 60% aus dem (Z)- und zu 34% aus dem (E)-Rotameren besteht. - 1H -NMR. ($CDCl_3$): 0,5-1,9 (*m*, 13 H, $CH_3(CH_2)_5$); 2,31 (*s*, 3 H, CH_3N des (Z)-Isom.); 2,87 (*m*, 2 H, CH_2N des (E)-Isom.); 2,97 (*s*, 3 H, CH_3N des (E)-Isom.); 3,43 (*t*, $J=7$, 2 H, CH_2N des (Z)-Isom.); 7,23 (*s*, 15 H, arom. H). - IR. (KBr): 3050, 2950, 2920, 2850, 1635 (CO), 1490, 1445, 1385, 1235, 1140, 1080, 1030, 745, 700, 635.

$C_{28}H_{33}NO$ (399,5) Ber. C 84,16 H 8,33 N 3,51% Gef. C 83,92 H 8,22 N 3,53%

N-(2-Hydroxy-2-phenyläthyl)-*N*-methyl-triphenyllessigsäure-amid (**27b**). Eine Lösung von **26** (aus 3,36 mmol **25**) in 25 ml THF wird bei -40° mit 0,35 ml (3,5 mmol) Benzaldehyd versetzt. Die farblose Mischung wird noch 30 Min. bei -40° gerührt und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Umkristallisation des Rohproduktes aus Chloroform/Pentan liefert 0,99 g (70%) **27b**, Smp. 168° . - 1H -NMR. ($CDCl_3$):

2,32 (*s*, 3 H, CH₃N, (*Z*)-Konfiguration); 3,67 (*m*, 2 H, CH₂N); 4,20 (*d*, *J* = 5, 1 H, HO, verschwindet auf Zugabe von D₂O); 5,10 (*m*, 1 H, CH-OH); 7,20 (*m*, 20 H, arom. H). - IR. (KBr): 3400 (OH), 3080, 3050, 2920, 1615 (CO), 1490, 1445, 1390, 1260, 1120, 1080, 1060, 755, 745, 695, 650, 600. IR. (3% in CCl₄): 3615 (freie OH), 3400. IR. (0,26% in CCl₄): 3615, 3390. IR. (0,0156% in CCl₄): 3615, 3390. Die von der Konzentration der Lösung nahezu unabhängige Lage und die gleichbleibende Intensität der Bande bei ca. 3400 deutet auf eine schwache intramolekulare H-Brücke (7-Ring) hin.

C₂₉H₂₇NO₂ (421,5) Ber. C 82,12 H 6,65 N 3,42% Gef. C 82,14 N 6,55 H 3,37%

N-[(1-Hydroxycyclohexyl)methyl]-*N*-methyl-triphenylsäure-amid (**27c**). Zu einer bei -40° gerührten Lösung von **26** (aus 3,36 mmol **25**) werden 0,35 g (3,5 mmol) Cyclohexanon getropft. Die farblose Lösung wird noch 30 Min. gerührt und wie beschrieben aufgearbeitet. Umkristallisation des Rückstandes aus Äthanol/Wasser ergibt 0,90 g (65%) **27c**, Smp. 154-155°. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,1-1,8 (*m*, 10 H, 5 CH₂); 2,42 (*s*, 3 H, CH₃N, (*Z*)-Konfiguration); 3,45 (*s*, 2 H, CH₂N); 3,96 (*s*, 1 H, HO, verschwindet auf Zugabe von D₂O); 7,30 (*s*, 15 H, arom. H). - IR. (KBr): 3400 (OH), 3060, 3020, 2930, 2840, 1615 (CO), 1490, 1475, 1440, 1395, 1295, 1260, 1155, 1115, 985, 905, 755, 745, 700.

C₂₈H₃₁NO₂ (413,5) Ber. C 81,32 H 7,56 N 3,39% Gef. C 81,02 H 7,61 N 3,35%

Spaltung von 27d mit Natrium/Naphthalin. Eine Lösung von 3,8 g (10 mmol) **27d** und 0,2 g (1,5 mmol) Naphthalin in 70 ml THF wird unter Argon 2 Std. mit 1,4 g (60 mmol) Natrium-Draht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die tiefrote Mischung in 100 ml 5proz. Salzsäure gespritzt und mit 50 ml Pentan geschüttelt. Die organische Phase wird 3mal mit 20 ml 0,5*N* Salzsäure extrahiert, die wässrigen Phasen werden vereinigt, mit Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt, mit Kochsalz gesättigt und 4mal mit 50 ml Äther gewaschen. Dieser wird über Na₂CO₃ getrocknet, filtriert und mit einer gesättigten ätherischen HCl-Lösung versetzt. Es scheidet sich ein gelbliches Öl ab, das auf Zugabe von wenig Aceton und Äther nach Abkühlen 0,96 g (65%) *N*-Methylcyclohexylaminhydrochlorid liefert, Smp. 179° ([28]: 176°). - ¹H-NMR. (D₂O): 1,0-2,5 (*m*, 10 H, 5 CH₂); 2,87 (*s*, 3 H, CH₃N); 3,23 (*m*, 1 H, CHN).

Der durch Eindampfen der organischen Phase erhaltene Rückstand wird durch Vergleich mit authentischem Material als Triphenylmethan identifiziert.

Spaltung von 27d durch Natrium/Naphthalin und anschliessende saure Hydrolyse. 3,8 g (10 mmol) **27d**, 0,2 g (1,5 mmol) Naphthalin und 1,0 g (45 mmol) Natrium-Draht werden in 70 ml THF 2 Std. bei RT. gerührt. Die rote Lösung wird mit einer Spritze aufgesogen und somit vom überschüssigen Natrium getrennt, in 30 ml konz. Salzsäure gegeben und 60 Min. erhitzt (Badtemp. 110°), wobei das Lösungsmittel abdestilliert wird. Die zurückbleibende wässrige Phase wird wie im vorigen Abschnitt beschrieben aufgearbeitet: 1,15 g (77%) *N*-Methylcyclohexylaminhydrochlorid.

2-Methylamino-1-phenyläthanol (Halostahin) durch Spaltung von 27b. Eine Lösung von **26** (aus 10 mmol **25**) in 70 ml THF wird bei -40° mit 10,5 mmol Benzaldehyd versetzt und 30 Min. bei -40° gerührt. Nach Aufwärmen auf RT. wird die Mischung zu 1,0 g (45 mmol) Natrium-Draht und 0,2 g (1,5 mmol) Naphthalin in 5 ml THF gespritzt, 2 Std. bei RT. gerührt und die tiefrote Lösung mit einer Spritze in einen Kolben mit 30 ml konz. Salzsäure übergeführt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels (1 Std. Badtemp. 110°) wird der Rückstand 3mal mit Äther gewaschen, mit Natriumchlorid gesättigt, alkalisch gemacht und 4mal mit 50 ml Äther extrahiert. Trocken der organischen Phase, Abziehen des Lösungsmittels und Chromatographie über 15 g Silicagel mit Äther und Methanol ergeben 0,95 g (63%) Halostahin, Smp. 75,5-76° ([29]: 76°). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 2,37 (*s*, 3 H, CH₃N); 2,70 (*d*, *J* = 6, 2 H-C(2)); 3,10 (*s*, 2 H, HO, HN); 4,73 (*t*, *J* = 6, 1 H, H-C(1)); 7,33 (*s*, 5 H, C₆H₅).

N-Heptyl-N-methylamin aus 27a. 2,8 g (7,0 mmol) **27a** und 0,2 g (1,5 mmol) Naphthalin werden in 50 ml THF 2 Std. bei RT. mit 0,7 g (30 mmol) Natrium-Draht gerührt. Die tiefrote Lösung wird in 20 ml konz. HCl-Lösung getropft und das Lösungsmittel in 1 Std. abdestilliert (Badtemp. 110°). Aus dem salzsauren Rückstand wird nach 2maliger Extraktion mit Äther das Amin durch Zugabe von konz. Natriumhydroxidlösung freigesetzt und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wird 2mal mit 50 ml Äther extrahiert, die organische Phase über Na₂CO₃ getrocknet und der Äther bei Normaldruck abgezogen. Kugelrohrdestillation (50 Torr) des Rohproduktes liefert 0,66 g (73%, ¹H-NMR.-spektrosk. Ausbeute 83%) Amin, n_D²⁰ = 1,4228 ([30]: n_D²⁰ = 1,4232). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,7-0,6 (*m*, 13 H, CH₃(CH₂)₅); 1,05 (*s*, 1 H, HN); 2,43 (*s*, 3 H, CH₃N); 2,90 (*t*, *J* = 7, CH₂N).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *R. Schlecker & D. Seebach*, *Helv.* **60**, 1459 (1977) und dort zit. Lit.
[2] *H. A. Staab & D. Lauer*, *Chem. Ber.* **101**, 864 (1968).
[3] *P. Beak, B. G. McKinnie & D. B. Reitz*, *Tetrahedron Letters* 1977, 1839.
[4] *P. Beak & B. G. McKinnie*, *J. Amer. chem. Soc.* **99**, 5213 (1977).
[5] *D. H. R. Barton, R. D. Bracho, A. A. L. Gunatilaka & D. A. Widdowson*, *J. chem. Soc. Perkin I* 1975, 579.
[6] *B. Renger, H.-O. Kalinowski & D. Seebach*, *Chem. Ber.* **110**, 1866 (1977).
[7] *P. Beak, G. R. Brubaker & R. F. Farney*, *J. Amer. chem. Soc.* **98**, 3621 (1976).
[8] *R. C. Bingham, M. J. S. Dewar & D. H. Lo*, *J. Amer. chem. Soc.* **97**, 1285 (1975).
[9] *R. R. Schmid & J. Talbiersky*, *Angew. Chem.* **88**, 193 (1976); vgl. auch *R. R. Schmid*, *Angew. Chem.* **87**, 603 (1975) und *R. R. Schmid & G. Berger*, *Chem. Ber.* **109**, 2936 (1976).
[10] *P. Beak & R. A. Brown*, *J. org. Chemistry* **42**, 1823 (1977) und dort zit. Lit.
[11] *R. A. Olofson, K. D. Lottsauer & G. N. Barber*, *Tetrahedron Letters* 1976, 3381.
[12] *D. Seebach & D. Enders*, *Angew. Chem.* **87**, 1 (1975).
[13] *H. Biltz*, *Liebigs Ann. Chem.* **296**, 219 (1897).
[14] *P. Tombouliau & K. Stehower*, *J. org. Chemistry* **33**, 1509 (1968).
[15] *R. C. Fuson & Mehm Tin Mon*, *J. org. Chemistry* **26**, 756 (1961); *E. Bergmann*, *J. chem. Soc.* 1936, 412.
[16] *A. J. Birch, J. Cymerman-Craig & M. Slaytor*, *Austral. J. Chemistry* **8**, 512 (1955).
[17] *R. M. Scribner*, *Tetrahedron Letters* 1976, 3853.
[18] *R. L. Letsinger & J. L. Finnan*, *J. Amer. chem. Soc.* **97**, 7197 (1975).
[19] *P. G. Gassman, P. K. G. Hodgson & R. J. Balchunis*, *J. Amer. chem. Soc.* **98**, 1275 (1976).
[20] *D. Seebach*, *Chem. Ber.* **105**, 487 (1972); *D. Seebach & D. Enders*, *ibid.* **108**, 1293 (1975); *R. Dammann, M. Braun & D. Seebach*, *Helv.* **59**, 2821 (1976).
[21] *N. Rabjohn, J. W. Fronabarger & W. W. Linstromberg*, *J. org. Chemistry* **20**, 271 (1955).
[22] *R. C. Fuson & E. C. Horning*, *J. Amer. chem. Soc.* **62**, 2962 (1940).
[23] *V. N. Jpatieff, B. B. Corson & H. Pines*, *J. Amer. chem. Soc.* **58**, 919 (1936).
[24] *L. Ross, C. Barclay & E. E. Betts*, *Canad. J. Chemistry* **33**, 672 (1955).
[25] *E. E. Betts, L. Ross & C. Barclay*, *Canad. J. Chemistry* **33**, 1768 (1955).
[26] *J. L. Greene, D. Abraham & H. D. Zook*, *J. org. Chemistry* **24**, 132 (1959).
[27] *A. Cattaneo, G. Gelini & H. Zevio*, *Farmaco Ed. Sci.* **16**, 741 (1961); *Chem. Abstr.* **57**, 5879g.
[28] *A. Skita & H. Rolfes*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **53**, 1242 (1920).
[29] *G. P. Menshikov & G. M. Borodina*, *J. gen. Chemistry USSR* **17**, 1569 (1947); *Chem. Abstr.* **42**, 2245.
[30] *N. J. Leonard, S. Swain jr. & H. L. Dryden jr.*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 2871 (1952).