

67. Photochemische und chemische Synthesen biologisch aktiver 3-Oxazoline

von Karl-Heinz Pfoertner*, François Montavon und Karl Bernauer

Zentrale Forschungseinheiten und Pharmazeutische Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*,
CH-4002 Basel

(27.XII.84)

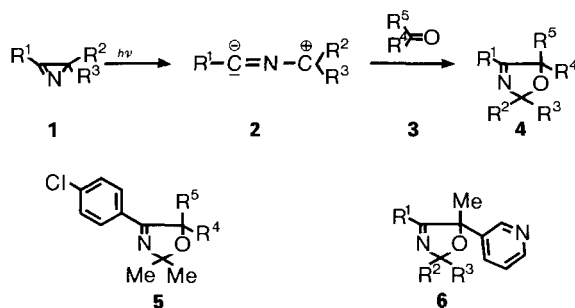
Photochemical and Chemical Syntheses of Biologically Active 3-Oxazolines

Using the photoreaction of 2*H*-azirines with carbonyl compounds, the 2,2-dimethyl-3-oxazolines **5a**, **5b**, and **6a** have been obtained which bear a mono- or dichlorophenyl substituent at C(4) of the five-membered heterocycle and pyridyl at C(5). These compounds exhibit interesting activities against phytopathogenic fungi. Because **6a** had been selected for field testing, its photochemical preparation was supplemented by a chemical synthesis. However, the overall performance of **6a** in the field was inferior to some of the recently introduced agricultural fungicides of the ergosterol biosynthesis inhibitor type. Although 16 additional 3-oxazolines with varied substituents have been prepared, the fungicidal activity found with **6a** could not be improved.

1. Einleitung. – Durch Cycloaddition von aus 3-Aryl-2*H*-azirinen **1** photochemisch erzeugten Benzonitril-methyliden **2** an Carbonylverbindungen **3** entstehen 3-Oxazoline der allgemeinen Formel **4** [1–3]. Auf diese Weise erhaltene 2,2-Dimethyl-3-oxazoline mit 4-Chlorphenyl an C(4) bzw. 2,4-Dichlorphenyl an C(4) und Pyridyl an C(5) (**5a**, **5b** und **6a**) entfalten interessante Wirkungen gegen Schadpilze auf Pflanzen, welche jedoch nicht an diejenigen der inzwischen als Agrofungizide eingeführten Inhibitoren der Ergosterin-Biosynthese heranreichen. Mit Hilfe der genannten Photoreaktion haben wir zusätzlich bei 11 4-(*p*-Chlorphenyl)-2,2-dimethyl-3-oxazolinen die Substituenten R⁴ und R⁵ variiert (Verbindungstyp **5**) und bei 5 3-(5-Methyl-3-oxazolin-5-yl)pyridinen die Substituenten R¹, R², R³ (Verbindungstyp **6**). Es gelang aber mit keiner dieser Verbindungen, die fungizide Wirkung von **6a** zu erreichen oder zu übertreffen.

Weil das zur photochemischen Herstellung von **6a** benötigte 3-(2,4-Dichlorphenyl)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1b**) nur schwer zugänglich ist, haben wir am Beispiel von **6a** eine

Schema 1



auch auf andere 3-Oxazoline anwendbare, nicht-photochemische Synthese entwickelt, welche in *Kap. 3* beschrieben wird.

2. Photochemische Synthese der 3-Oxazoline 5 und 6. – Die meisten der hierzu benötigten 2*H*-Azirine **1** wurden nach dem für **1e** in [4] angegebenen Verfahren hergestellt. Auf Abweichungen von dieser Methode bei den Synthesen von **1f** und **1g** ist bereits in [5] hingewiesen worden.

Tab. 1. Photochemisch erhaltene 3-Oxazoline **5** mit $R^1 = p\text{-Chlorphenyl}$ und $R^2 = R^3 = \text{Methyl}$. Ausbeuten bezogen auf eingesetztes 3-(*p*-Chlorphenyl)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1a**).

Nr.	R ⁴	R ⁵	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]
5a	3-Pyridyl	CH ₃	60,0	84–86
5b	2-Pyridyl	CH ₃	59,7	96
5c	4-Pyridyl	CH ₃	65,2	107
5d	3-Pyridyl	H	45,2	124
5e	3-Pyridyl	<i>p</i> -Chlorphenyl	50,9	107
5f	3-Pyridyl	Phenyl	52,2	90–91
5g	<i>p</i> -(Dimethylamino)phenyl	H	41,8	104–105
5h	3,4-(Methylenedioxy)phenyl	H	81,9	118
5i	4-Acetoxy-3-methoxyphenyl	H	68,9	139
5j	<i>p</i> -Chlorphenyl	Isopropyl	32,0	122
5k	3-Acetyl-3-azapentamethylen		57,2	185
5l	1-Methylimidazol-5-yl	H	48,7	98
5m	Phenyl	Cyano	57,8	110–111

Tab. 2. Photochemisch erhaltene 3-Oxazoline **6** mit $R^4 = 3\text{-Pyridyl}$ und $R^5 = \text{Methyl}$. Ausbeuten bezogen auf eingesetztes 2*H*-Azirin **1**.

2 <i>H</i> -Azirine 1				3-Oxazoline 6		
Nr.	R ¹	R ²	R ³	Nr.	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]
1b	2,4-Dichlorphenyl	CH ₃	CH ₃	6a	66,0	84–85
1c	<i>o</i> -Chlorphenyl	CH ₃	CH ₃	6b	35,8	Öl
1d	<i>m</i> -Chlorphenyl	CH ₃	CH ₃	6c	42,8	74
1e	Phenyl	CH ₃	CH ₃	6d	68,1	Öl
1f	2-Thienyl	CH ₃	CH ₃	6e	79,9	142
1g	<i>p</i> -Chlorphenyl	–(CH ₂) ₅ –		6f	59,6	119

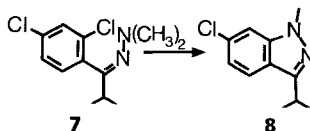
Die Strukturen der 3-Oxazoline vom Typ **5** und **6** (Tab. 1 und 2) sind mit ihren spektroskopischen und elementaranalytischen Daten in Einklang¹⁾. Als zusätzlicher Strukturbeweis wurde die saure Hydrolyse der 3-Oxazoline zu den entsprechenden Benzoin-Analoga bzw. im Falle **5k** zum (*p*-Chlorphenyl)(4-hydroxy-4-piperidyl)keton²⁾ herangezogen. Dieses Verfahren war bereits in [2] und [3] mit zur Charakterisierung der auf dem beschriebenen photochemischen Wege gewonnenen 3-Oxazoline verwendet worden.

1) Ursache für das komplexe ¹H-NMR-Spektrum der aus **1a** und *N*-Acetyl-4-piperidon gebildeten Verbindung **5k** (siehe *Exper. Teil*) ist offensichtlich eine starke Behinderung der freien Drehbarkeit der *N*-Acetylgruppe, welche schon in dem unter gleichen Bedingungen aufgenommenen ¹H-NMR-Spektrum von *N*-Acetyl-4-piperidon an der Aufspaltung der Signale für H₂C(2) und H₂C(6) in zwei getrennte τ (3,744 und 3,892 ppm) erkennbar wird.

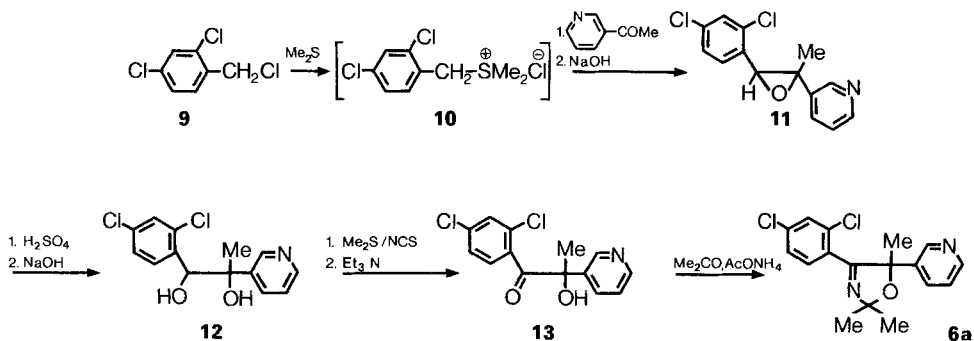
2) Die Verbindung wird im *Exper. Teil* nicht näher beschrieben; gleichzeitig mit der Hydrolyse des 3-Oxazolinringes wurde auch der *N*-Acetylrest eliminiert.

3. Synthese von 6a. – 3.1. Das bei der Herstellung des 2*H*-Azirins **1b** analog [4] als Zwischenprodukt auftretende Isobutyrophenon-dimethylhydrazon **7** cyclisiert unter den Reaktionsbedingungen zum entsprechenden 1*H*-Indazol **8**³⁾ (Schema 2), wodurch die Ausbeute an **1b** unter 10% sinkt. Um hinreichende Mengen an **6a** für biologische Tests bereitstellen zu können, haben wir daher die in Kap. 3.2 beschriebene Synthese entwickelt.

Schema 2



Schema 3



3.2. Analog zum Verfahren von *Hatch* [7] wurde aus dem Benzylchlorid **9** mit Me_2S das Sulfoniumsalz **10** hergestellt und das daraus durch Einwirkung von NaOH gebildete Sulfonium Ylid unmittelbar mit 3-Acetylpyridin zur Reaktion gebracht. Dabei entstanden die beiden Diastereomeren **11a** und **11b** des Epoxids **11** ungefähr im Verhältnis 1:1⁴⁾. Das durch Öffnung von **11** mit 10*N* H_2SO_4 erhaltene Glycol **12** liess sich nach *Corey* und *Kim* [8] mit dem aus *N*-Chlorsuccinimid (NCS) und Me_2S mit Hilfe von Et_3N erzeugten Ylid zum Hydroxyketon **13** oxidieren, welches dann analog zu der in [9] beschriebenen Methode, allerdings unter wesentlich energischeren Bedingungen, zum 3-Oxazolin **6a** umgesetzt wurde.

Für experimentelle Mithilfe danken die Autoren den Herren *J. Foricher*, *M. Haldimann*, *F. Koch*, *K. Schaffner*, *K. Stalder*, *P. Stohler* und Fräulein *A. Troxler* sowie für die IR, ¹H-NMR- und Massenspektren Frau Dr. *M. Grosjean*, Herrn Dr. *W. Arnold* und Herrn *W. Meister*, ausserdem dem Mikroanalytischen Laboratorium der Firma (Leitung: Dr. *A. Dirscherl*) für die Elementaranalysen.

³⁾ Bisher war die Bildung von 1*H*-Indazolen aus Dimethylhydrazonen nur bei *o*-Haloacetophenonen beschrieben [6].

⁴⁾ In dieser Stufe der Synthese von **6a** wurde das durch *Sommelet*-Umlagerung des Sulfonium-Ylids auftretende (3,5-Dichlor-2-methylbenzyl)-methylsulfid als Nebenprodukt isoliert.

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Bemerkungen. – Von den synthetisierten Verbindungen werden nur 4 repräsentative Vertreter im Detail beschrieben, nämlich ein tetra- und ein pentasubstituiertes 3-Oxazolin (**5a** und **5d**) sowie zwei strukturell verschiedene Spiroverbindungen (**5k** und **6f**). Die Belichtungen wurden entweder mit einer 2-kW-Quecksilberhochdrucklampe (*TQ 2024*⁵⁾) durch eine Filterlösung aus 5,3 g CuSO₄·5H₂O pro 1 l H₂O, Schichttiefe 10 mm (*Methode 1*), oder mit einer 150-Watt-Quecksilberhochdrucklampe (*TQ 150*⁵⁾) in Kombination mit einem 1,5-mm dicken Pyrex-Filter (*Methode 2*) durchgeführt. ¹H-NMR-Spektren bei 270 MHz in CDCl₃. Alle übrigen Angaben vgl. [5].

2. Herstellung der 3-Oxazoline durch Photocycloaddition. – 2.1. 3-[4'-(*p*-Chlorphenyl)-2',2',5'-trimethyl- Δ^3 -1',3'-oxazolin-5'-yl]pyridin (**5a**). Nach *Methode 1* wurden 100 g (0,56 mol) **1a** und 80 g (0,66 mol) 3-Acetylpyridin in 4 l Benzol 3 h belichtet. Nach dem Abziehen des Lsgm. wurde das überschüssige 3-Acetylpyridin bei 0,2 Torr abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (CH₂Cl₂). Umkristallisation aus Hexan. IR (KBr): 1625 (C=N); 1594, 1587, 1570, 1566, 1499 (Aromat, Heteroaromat); 840 (*p*-subst. Benzol). ¹H-NMR: 1,622, 1,636 (2s, (CH₃)₂C); 1,967 (s, CH₃-C(5')); 7,265, 7,504 (Zentren von AA'BB'); 7,269 (ddd, *J*(5,4) = 8, *J*(5,6) = 5, *J*(5,2) = 1, H-C(5)); 7,691 (ddd, *J*(4,5) = 8, *J*(4,6) = 1,5, *J*(4,2) = 2,5, H-C(4)); 8,565 (dd, *J*(6,5) = 5, *J*(6,4) = 1,5, H-C(6)); 8,708 (dd, *J*(2,4) = 2,5, *J*(2,5) = 1, H-C(2)). MS: 300 (0,2 M⁺), 285 (5), 246 (4), 244 (11), 243 (4), 181 (6), 179 (18), 164 (11), 163 (100), 162 (18), 140 (5), 138 (16), 137 (6), 106 (6), 105 (26), 104 (11), 78 (6), 51 (4), 43 (7). Anal. ber. für C₁₇H₁₇ClN₂O (300,79): C 67,88, H 5,70, N 9,31, Cl 11,79; gef.: C 68,00, H 5,68, N 9,15, Cl 12,00.

2.2. 2-[4'-(*p*-Chlorphenyl)-2',2',5'-trimethyl- Δ^3 -1',3'-oxazolin-5'-yl]pyridin (**5b**). Nach *Methode 2* wurden 2 g (11 mmol) **1a** und 1,35 g (11 mmol) 2-Acetylpyridin 2,25 h in 350 ml Benzol belichtet. Entfärbung mit Aktivkohle. Kristallisation bei -18° aus hochsied. Petroläther.

2.3. 4-[4'-(*p*-Chlorphenyl)-2',2',5'-trimethyl- Δ^3 -1',3'-oxazolin-5'-yl]pyridin (**5c**). Nach *Methode 2* wurden 2 g (11 mmol) **1a** und 1,35 g (11 mmol) 4-Acetylpyridin 2 h in 350 ml Benzol belichtet. Entfärbung mit Aktivkohle. Kristallisation bei -18° aus hochsied. Petroläther.

2.4. 3-[4'-(*p*-Chlorphenyl)-2',2'-dimethyl- Δ^3 -1',3'-oxazolin-5'-yl]pyridin (**5d**). Nach *Methode 2* wurden 3 g (17 mmol) **1a** und 2 g (19 mmol) Pyridin-3-carbaldehyd 7 h in 330 ml Benzol belichtet. Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂). Umkristallisation aus (i-Pr)₂O/Hexan. IR (KBr): 1630 (C=N); 1596, 1577, 1570, 1492, 1479 (Aromat, Heteroaromat); 825 (*p*-subst. Benzol). ¹H-NMR: 1,592, 1,677 (2s, (CH₃)₂C); 6,129 (s, H-C(5')); 7,277, 7,545 (Zentren von AA'BB'); 7,284 (ddd, *J*(5,4) = 8, *J*(5,6) = 5, *J*(5,2) = 1, H-C(5)); 7,545 (ddd, *J*(4,5) = 8, *J*(4,6) = 1,5, *J*(4,2) = 2,5, H-C(4)); 8,571 (dd, *J*(6,5) = 5, *J*(6,4) = 1,5, H-C(6)); 8,631 (dd, *J*(2,4) = 2,5, *J*(2,5) = 1, H-C(2)). MS: 286 (0,3 M⁺), 271 (2), 232 (3,5), 230 (11), 179 (10), 150 (10), 149 (100), 148 (29), 138 (15), 137 (7), 108 (6), 92 (11), 91 (10), 78 (3), 64 (7), 51 (3), 43 (10), 41 (9), 32 (5). Anal. ber. für C₁₆H₁₅ClN₂O (286,76): C 67,02, H 5,27, N 9,77, Cl 12,36; gef.: C 66,84, H 5,19, N 9,72, Cl 12,40.

2.5. 3-[4'-5'-Bis(*p*-chlorphenyl)-2',2'-dimethyl- Δ^3 -1',3'-oxazolin-5'-yl]pyridin (**5e**). Nach *Methode 2* wurden 3 g (16,7 mmol) **1a** und 2,8 g (13 mmol) 3-(*p*-Chlorbenzoyl)pyridin 3 h in 350 ml Benzol belichtet. Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂). Umkristallisation aus Hexan.

2.6. [4'-(*p*-Chlorphenyl)-2',2'-dimethyl-5'-phenyl- Δ^3 -1',3'-oxazolin-5'-yl]pyridin (**5f**). Nach *Methode 2* wurden 3,6 g (20 mmol) **1a** und 3,6 g (19,6 mmol) 3-Benzoylpyridin 5,5 h in 350 ml Benzol belichtet. Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂). Umkristallisation aus Hexan.

2.7. 4-(*p*-Chlorphenyl)-5-[*p*-(dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**5g**). Vgl. [5].

2.8. 4-(*p*-Chlorphenyl)-2,2-dimethyl-5-[3,4-(methylendioxy)phenyl]- Δ^3 -1,3-oxazolin (**5h**). Nach *Methode 2* wurden 4,17 g (23,2 mmol) **1a** und 3,3 g (22,2 mmol) Piperonal 2,5 h in 330 ml Benzol belichtet. Umkristallisation aus Hexan.

2.9. Essigsäure-[4-(4-(*p*-Chlorphenyl)-2,2-dimethyl- Δ^3 -1,3-oxazolin-5-yl)-2-methoxyphenyl]ester (**5i**). Nach *Methode 1* wurden 9 g (50 mmol) **1a** und 9,6 g (50 mmol) Essigsäure-[4-formyl-2-methoxyphenyl]ester 6 h in 2 l Benzol belichtet. Umkristallisation aus Pentan.

2.10. 4,5-Bis(*p*-chlorphenyl)-5-isopropyl-2,2-dimethyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (**5j**). Nach *Methode 1* wurden 30,5 g (170 mmol) **1a** und 31,05 g (170 mmol) Isopropyl-(*p*-chlorphenyl)keton 3 h in 4 l Benzol belichtet. Umkristallisation aus 2-Propanon.

2.11. [4-(*p*-Chlorphenyl)-2,2-dimethyl-1-oxa-3,8-diazaspiro-[4.5]dec-3-en-8-yl]-methylketon (**5k**). Nach *Methode 1* wurden 7 g (39 mmol) **1a** und 5,44 g (39 mmol) *N*-Acetyl-4-piperidon 1 h in 1,5 l Benzol belichtet. Umkristallisation aus Cyclohexan/2-Propanon. IR (KBr): 1641 (CO, Amid); 1625 (C=N); 1592, 1566, 1490, 1479

⁵⁾ W. C. Heraeus GmbH, Produktbereich Original Hanau.

(Aromat); 846 (*p*-disubst. Benzol). ¹H-NMR: 1,550 (*s*, (CH₃)₂C); 1,670 (*d* mit *quint*.-artiger Feinstruktur, $J_{\text{gem}} = 13,5$, $H_{\text{eq}}-\text{C}(6)$, $H_{\text{eq}}-\text{C}(10)$); 2,106 (*ddd*, $J_{\text{gem}} = J_{\text{vic,ax}} = 13,5$, $H_{\text{ax}}-\text{C}(7)$, $H_{\text{ax}}-\text{C}(9)$); darin *s* bei 2,137, CH₃CO); 2,984 (*ddd*, $J_{\text{gem}} = J_{\text{vic,ax}} = 13,5$, $J_{\text{vic,eq}} = 2,5$, $H_{\text{ax}}-\text{C}(7)$); 3,538 (*ddd*, $J_{\text{gem}} = J_{\text{vic,ax}} = 13,5$, $J_{\text{vic,eq}} = 2,5$, $H_{\text{ax}}-\text{C}(9)$); 3,768 (*ddd*, $J_{\text{gem}} = 13,5$, $J_{\text{vic,ax}} = J_{\text{vic,eq}} = 2,5$, $H_{\text{eq}}-\text{C}(7)$); 4,672 (*ddd*, $J_{\text{gem}} = 13,5$, $J_{\text{vic,ax}} = J_{\text{vic,eq}} = 2,5$, $H_{\text{eq}}-\text{C}(9)$); 7,391, 7,774 (Zentren von *AA'BB'*). MS: 320 (28, *M*⁺), 305 (61), 302 (47), 264 (13), 222 (50), 220 (27), 192 (17), 181 (37), 179 (100), 168 (29), 140 (25), 138 (52), 137 (20), 84 (16), 57 (10), 56 (24), 43 (49), 42 (33), 41 (16). Anal. ber. für C₁₇H₂₁ClN₂O₂ (320,82): C 63,64, H 6,60, N 8,73, Cl 11,05; gef.: C 63,70, H 6,55, N 8,60, Cl 11,11.

2.12. 4-(*p*-Chlorphenyl)-2,2-dimethyl-5-(1-methylimidazol-5-yl)-*A*³-1,3-oxazolin (**5l**). Nach *Methode 1* wurden 7 g (39 mmol) **1a** und 4,3 g (39 mmol) 3-Methylimidazol-4-carboxaldehyd 2 h in 1,5 l Benzol belichtet. Chromatographie an Kieselgel (2-Propanon). Umkristallisation aus Hexan.

2.13. 4-(*p*-Chlorphenyl)-2,2-dimethyl-5-phenyl-*A*³-1,3-oxazolin-5-carbonitril (**5m**). Nach *Methode 1* wurden 11 g (61 mmol) **1a** und 8 g (61 mmol) Benzoylcyaniid (= α -Oxobenzolacetonitril) 1,5 h in 1,5 l Benzol belichtet. Abdestillation von restlichem Ausgangsmaterial bei 145°/0,01 Torr. Umkristallisation aus Hexan.

2.14. 3-[4-(2,4-Dichlorphenyl)-2,2,5-trimethyl-*A*³-1,3-oxazolin-5-yl]pyridin (**6a**). Nach *Methode 2* wurden 3,17 g (15 mmol) **1b** und 2 g (17 mmol) 3-Acetylpyridin 2 h in 330 ml Benzol belichtet. Abdestillation von restlichem Ausgangsmaterial bei 164°/0,01 Torr. Umkristallisation aus Pentan.

2.15. 3-[4-(*o*-Chlorphenyl)-2,2,5-trimethyl-*A*³-1,3-oxazolin-5-yl]pyridin (**6b**). Nach *Methode 2* wurden 1,2 g (7 mmol) **1c** und 1,2 g (10 mmol) 3-Acetylpyridin 4,5 h in 350 ml Benzol belichtet. Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Benzol 9:1). Öl.

2.16. 3-[4-(*m*-Chlorphenyl)-2,2,5-trimethyl-*A*³-1,3-oxazolin-5-yl]pyridin (**6c**). Nach *Methode 2* wurden 2 g (11 mmol) **1d** und 1,4 g (12 mmol) 3-Acetylpyridin 2 h in 350 ml Benzol belichtet. Abdestillation von restlichem Ausgangsmaterial bei 150°/0,02 Torr. Umkristallisation aus Hexan.

2.17. 3-(2,2,5-Trimethyl-4-phenyl-*A*³-1,3-oxazolin-5-yl)pyridin (**6d**). Nach *Methode 2* wurden 2 g (14 mmol) **1e** und 2 g (16 mmol) 3-Acetylpyridin 3 h in 300 ml Benzol belichtet. Chromatographie an Kieselgel (Benzol/2-Propanon 9:1). Destillation bei 156°/0,02 Torr, Öl.

2.18. 3-[2,2,5-Trimethyl-4-(2-thienyl)-*A*³-1,3-oxazolin-5-yl]pyridin (**6e**). Nach *Methode 2* wurden 1,68 g (11 mmol) **1f** und 1,6 g (13 mmol) 3-Acetylpyridin 5,5 h in 350 ml Benzol belichtet. Umkristallisation aus Hexan/2-Propanon.

2.19. 3-(*p*-Chlorphenyl)-2-methyl-2-(3'-pyridyl)-1-oxa-4-azaspiro[4.5]dec-3-en (**6f**). Nach *Methode 2* wurden 2 g (9 mmol) **1g** und 1,1 g (9 mmol) 3-Acetylpyridin 6 h in 350 ml Benzol belichtet. Abdestillation von restlichem Ausgangsmaterial bei 150°/0,02 Torr. Umkristallisation aus Hexan. IR (KBr): 1619 (C=N); 1594, 1573, 1565, 1492 (Aromat, Heteroaromat); 840 (*p*-subst. Benzol). ¹H-NMR: 1,713 (*m*, 5 CH₂, darin *s*, bei 1,958 CH₃-C(2)); 7,254, 7,532 (Zentren von *AA'BB'*); 7,257 (*ddd*, $J(5',4') = 8$, $J(5',6') = 5$, $J(5',2') = 1$, H-C(5')); 7,673 (*ddd*, $J(4',5') = 8$, $J(4',6') = 1,5$, $J(4',2') = 2,5$, H-C(4')); 8,551 (*dd*, $J(6',5') = 5$, $J(6',4') = 1,5$, H-C(6')); 8,716 (*dd*, $J(2',4') = 2,5$, $J(2',5') = 1$, H-C(2')). MS: 340 (31 *M*⁺), 325 (40), 299 (16), 297 (50), 246 (19), 244 (59), 204 (15), 203 (100), 202 (13), 138 (11), 122 (32), 106 (14), 105 (20), 104 (22), 79 (8), 78 (12), 77 (7), 67 (20), 55 (13), 54 (9), 41 (17), 39 (8). Anal. ber. für C₂₀H₂₁ClN₂O (340,85): C 70,48, H 6,21, N 8,22, Cl 10,40; gef.: C 70,48, H 6,20, N 8,13, Cl 10,60.

3. Nicht-photochemische Synthese von 6a. – 3.1. 3-[2'-(2,4-Dichlorphenyl)-1',2'-epoxy-1'-methyläthyl]pyridin (**11**)⁶). Eine Mischung aus 210 ml (1,51 mol) 2,4-Dichlorbenzylchlorid, 120 ml (1,64 mol) Me₂S, 2,75 ml MeOH und 100 ml H₂O wurde bei RT. stehen gelassen und gelegentlich kurze Zeit gerührt. Nach 7 Tagen war das 2phasige Gemisch homogen geworden. Man versetzte es mit 195 ml (1,78 mol) 3-Acetylpyridin und 450 ml Hexan. Dann wurden innert 75 min bei 2–5° (Eiskühlung) 270 ml (ca. 2,4 mol) NaOH-Lsg. (ca. 28proz.) zugeotropft. Nach weiterem Rühren (7 h bei 2–5°) wurden 200 ml Eiswasser zugegeben. Ohne Kühlung erwärmte sich das Gemisch über Nacht auf RT., wurde wieder auf 2–5° abgekühlt und bei dieser Temp. 4 h gerührt, wobei sich feine Kristalle aus dem 2phasigen Gemisch Hexan/MeOH/H₂O abschieden. Letztere wurden abgenutscht, mit 2 × 150 ml H₂O und mit 100 ml Hexan gewaschen: 154 g **11a**. Die Fraktion **11a** bestand zu über 95% aus einem Diastereoisomeren, welches nach weiterer chromatographischer Reinigung mit Hilfe des *Nuclear-Overhauser*-Effektes als *cis*-Epoxid identifiziert wurde. Wesentliche Signale im ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,90 (*s*, CH₃-C(1')); 4,27 (*s*, H-C(2')).

Aus den mit der Mutterlauge vereinigten Waschflüssigkeiten (*s.* oben) wurde die MeOH enthaltende H₂O-Phase abgetrennt und mit 4 × 250 ml Hexan extrahiert. Nach Vereinigung aller Hexanphasen wurden diese 3mal mit 200 ml H₂O/MeOH 5:3 gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen blieben 217,4 g braunes Öl zurück, welches an Kieselgel chromatographiert wurde (3,6 l Hexan/Et₂O 5:1, dann 4 l Et₂O). Der nach dem Eindampfen

⁶) Diastereoisomerenmischung.

der Et₂O-Fraktion verbleibende Rückstand erstarrte kristallin: 107,6 g **11**. Gesamtausbeute an **11** + **11a** = 261,9 g (69,8% bzgl. 2,4-Dichlorbenzylchlorid). Durch fraktionierte Kristallisation von **11** aus Hexan liess sich auch das *trans*-Epoxid **11b** rein gewinnen. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,43 (s, CH₃-C(1['])); 4,02 (s, H-C(2['])).

3.2. 1-(2,4-Dichlorphenyl-2-(3-pyridyl)-1,2-propandiol (**12**). Bei 100° (Badtemp.) wurden 104,1 g (0,37 mol) Gemisch **11** 8 h in 1 l 10N H₂SO₄ gerührt, nach dem Abkühlen mit 900 ml Eiswasser verdünnt und mit NaOH-Lsg. basisch gestellt (pH ≥ 9). Dann wurde noch 18 h bei RT. gerührt, da das Sulfat von **12** in H₂O schwer löslich ist und daher nur langsam reagiert. Schliesslich wurde der Kristallbrei auf der Nutsche noch 3mal mit je 500 ml H₂O gewaschen: 108,0 g (97,5%) **12**.

3.3. 2',4'-Dichlor-2-hydroxy-2-(3-pyridyl)propiofenon-hydrochlorid (**13**·HCl). Zu einer Lsg. von 178,8 g (0,6 mol) **12** und 176,4 g (1,32 mol) *N*-Chlorsuccinimid in 1,2 l CH₂Cl₂ wurde bei 2–7° innert 1,5 h unter Rühren tropfenweise eine Lsg. von 100 ml Me₂S (1,36 mol) in 180 ml CH₂Cl₂ gegeben. Nach weiteren 3 h Rühren bei 5° wurde dem Gemisch bei 3–7° eine Lsg. von 190 ml (1,36 mol) Et₃N in 180 ml CH₂Cl₂ innert, 1,7 h zugefügt und nach der Zugabe noch 15 min bei der gleichen Temp. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 1 l H₂O verdünnt und mit 0,5 l CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden 4mal mit je 400 ml 1N HCl extrahiert, die vereinigten wässr. Phasen mit 500 ml Hexan gewaschen und unter Rühren und Kühlung mit 185 ml 28 proz. NaOH-Lsg. basisch gestellt. Dann wurde 3mal mit je 400 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Chromatographie des aus der org. Phase gewonnenen Öls an Kieselgel (CH₂Cl₂/2-Propanon 4:1): 147 g **13**, welches in 340 ml EtOH/konz. HCl 25:9 als Hydrochlorid zur Kristallisation gebracht wurde. Der Niederschlag wurde mit 200 ml Et₂O von 0° gewaschen: 129,7 g (65%) **13**·HCl⁷⁾.

3.4. 3-[4-(2,4-Dichlorphenyl)-2,2,5-trimethyl-*A*³-1,3-oxazolin-5-yl]pyridin (**6a**). Unter einem Wasserabscheider wurden 99,6 g (0,3 mol) **13**·HCl in 600 ml Toluol zum Rückfluss erhitzt. Dann wurde die Innentemp. jeweils auf 95° gesenkt, um in 2 Portionen nach 0,22 bzw. 45 h unter Rühren folgende Reagenzien jeweils gleichzeitig zuzufügen: 67,5 g (0,87 mol) NH₄OAc, 97,5 ml 2-Propanon und 120 ml AcOH. Die Gesamtreaktionszeit, während der sich 150 ml AcOH- und 2-Propanon-enthaltendes H₂O im Wasserabscheider ansammelte, betrug 70 h. Nach dem Abkühlen wurde mit 1200 ml H₂O versetzt und die abgetrennte H₂O-Phase mit 500 ml Toluol gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden ihrerseits 2mal mit 300 ml H₂O/MeOH 21:9 und dann mit 300 ml ges. wässr. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Nach dem Trocknen wurde die Toluollösung 2mal mit je 10 g Kieselgel 5 min gerührt. Der nach dem Abziehen des Toluols verbleibende ölige Rückstand wurde in 180 ml Hexan/Et₂O 5:1 aufgenommen und unter Rühren auf 10° abgekühlt. Dabei begann **6a** in farblosen Kristallen auszufallen, und die frei werdende erhebliche Kristallisationswärme konnte nicht schnell genug abgeführt werden, so dass sich die Lsg. zum Sieden erhitzte. Schliesslich wurden die abgetrennten Kristalle mit 50 ml Et₂O gewaschen (68,0 g **6a**) und mit einem zweiten Kristallisat aus der eingegangenen Mutterlauge (12,9 g **6a**) vereinigt. Gesamtausbeute: 80,9 g (80,6%) **6a**, Schmp. 84–85°.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Giezendanner, M. Märky, B. Jackson, H.-J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 745.
- [2] H. Giezendanner, H. Heimgartner, B. Jackson, T. Winkler, H.-J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2611; vgl. auch H.-J. Hansen, H. Heimgartner, in '1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry', Ed. A. Padwa, Wiley-Interscience, New York, 1984, Vol. 1, S. 177.
- [3] K. H. Pfoertner, R. Zell, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 645.
- [4] N. J. Leonard, B. Zwanenburg, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4456.
- [5] K. H. Pfoertner, K. Bernauer, F. Kaufmann, E. Lorch, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 584.
- [6] G. R. Newcome, D. L. Fishel, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 677.
- [7] M. J. Hatch, *J. Org. Chem.* **1967**, *34*, 2133.
- [8] E. J. Corey, C. U. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 287.
- [9] J. Foricher, F. Montavon, K. H. Pfoertner, P. Schönholzer, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 592.

⁷⁾ Schmelzpunkt unscharf, Zersetzung.