

der Einwirkung der energiereichen γ -Strahlung unerwünschte Reaktionen konkurrieren oder gar dominieren könnten, insbesondere ionische Additionen, die ja bekanntlich andere Orientierungseffekte zeigen. Es darf deshalb angenommen werden, daß das Interesse für

die technische Nutzung von Thiol-Additionen in dem Maße steigen wird, in dem die Anwendung von γ -Strahlenquellen in der Industrie zunimmt.

Eingegangen am 18. Februar 1969 [A 750]

ZUSCHRIFTEN

2-Oxazolin-4-carbonsäure-äthylester aus Isocyanessigsäure-äthylester und Carbonylverbindungen^[1]

Von Dieter Hoppe und Ulrich Schöllkopf*¹

2-Oxazolin-4-carbonsäure-äthylester (6) sind leicht zu Serinen zu hydrolysieren^[2,3]; außerdem interessieren sie als Modellsubstanzen für das Studium baseninduzierter elektrocyclischer Ringöffnungen^[4].

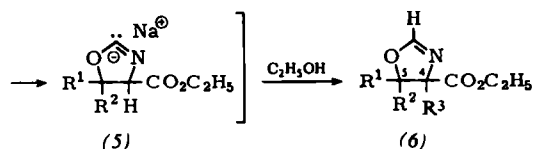
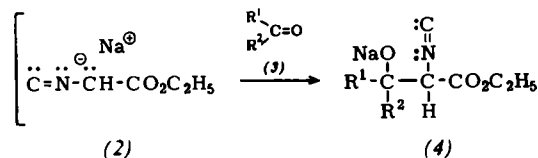
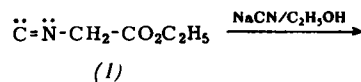
Nach einer früher beschriebenen Oxazolin-Synthese^[5] sind die Ester (6), $\text{R}^3=\text{H}$, nicht zugänglich, wie sie dabei unter Ringspaltung in β -substituierte α -Formylamino-acrylsäure-äthylester übergehen^[4]. Man erhält sie aber in guten Ausbeuten, wenn man Isocyanessigsäure-äthylester^[6] (1) in Äthanol mit Carbonylverbindungen (3) in Gegenwart von wenig (suspendiertem) Natriumcyanid reagieren läßt. Dieser Katalysator alkoholisiert teilweise und sorgt so für ein schwach basisches Medium, in dem (1) zwar noch ausreichend in sein Natriumderivat (2) übergeführt wird, die (alkalilabilen) Oxazoline (6), $\text{R}^3=\text{H}$, aber nicht mehr zersetzt werden. Als Zwischenstufen sind außer (2) die Carbonyl-Addukte (4) und die metallierten Oxazoline (5) anzunehmen.

Soweit bisher untersucht, bilden sich mit Aldehyden nahezu ausschließlich die *trans*-Verbindungen, deren Hydrolyse die *threo*-Formen der β -substituierten Serine liefert.

Wie Versuche mit α -Isocyanpropionsäure-äthylester und Formaldehyd, Aceton sowie Benzaldehyd ergaben, ist das Verfahren auch auf α -substituierte Isocyanessigsäure-äthylester anwendbar.

trans-5-Phenyl-2-oxazolin-4-carbonsäure-äthylester (6c)

Zur Suspension von 0.25 g Natriumcyanid in 10 ml trockenem Äthanol wurde unter kräftigem Rühren bei 15 °C die Lösung von 4.52 g (0.04 mol) Isocyanessigsäure-äthylester^[6] und 4.26 g (0.04 mol) Benzaldehyd in 15 ml trockenem Äthanol getropft. Man rührte 1 Std. nach, zog das Solvens im Wasserstrahlvakuum ab (Badtemperatur 50–80 °C),



Dargestellte 2-Oxazolin-4-carbonsäure-äthylester (6).

	R ¹	R ²	R ³	T (°C)	t (Std.)	<i>trans</i> : <i>cis</i>	Ausb. (%)
(a)	H	H [a]	H	30	0.5		53
(b)	CH ₃	H	H	40	0.5	> 10 : 1	55
(c)	C ₆ H ₅	H	H	15	1	> 20 : 1	72
(d)	CH ₃ -CH=CH	H	H	-10	0.5	> 10 : 1	15 [d]
(e)	(CH ₃) ₂ CH	H	H	0	0.5	> 10 : 1	71
(f)	CH ₃	CH ₃	H	Rück- fluß	1		47
(g)	-(CH ₂) ₅ -		H	30	0.5		75
(h)	H	H [a]	CH ₃	30	1		67
(i)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Rück- fluß	1		70
(j)	C ₆ H ₅	H	CH ₃	25	0.5	0.4 : 1 [c]	86

[a] HCHO als Paraformaldehyd verwendet. [b] Mit α -Isocyanpropionsäure-äthylester. [c] *cis* bzw. *trans* bezieht sich auf Äthoxycarbonyl und Phenyl. [d] Polymerisiert beim Destillieren; Rohausbeute liegt höher.

löst den Rückstand in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff, ließ 30 min bei 0°C stehen und filtriert. Das Filtrat wurde fraktioniert, wobei man 6.3 g (72%) (6c) vom Kp = 112°C/0.2 Torr (nach NMR-Spektrum >95% *trans*-Form) erhielt [NMR-Spektrum (CCl₄): =CH: τ = 3.1 (d, J = 2 Hz); IR-Spektrum (Film): 1620 cm⁻¹ (νC=N), 1735 cm⁻¹ (νCO)].

Eingegangen am 22. Januar 1970 [Z 147a]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht.

[*] Dipl.-Chem. D. Hoppe und Prof. Dr. U. Schöllkopf
Organisch-Chemisches Institut der Universität
34 Göttingen, Windausweg 2

[1] Synthesen mit α-metallierten Isocyaniden, 5. Mitteilung. — 4. Mitteilung: U. Schöllkopf u. D. Hoppe, Angew. Chem. 82, 253 (1970).

[2] Vgl. S. H. Pines, S. Karady, M. A. Kozlowski u. M. Slettinger, J. org. Chemistry 33, 1762 (1968); D. F. Elliot, J. chem. Soc. (London) 1949, 589; J. W. Cornforth in R. C. Elderfield: Heterocyclic Compounds. Wiley, New York 1957, Bd. 5, S. 377ff; U. Schöllkopf u. D. Hoppe, unveröffentlicht.

[3] Zur Abwandlung in Cystein-Derivate s. E. M. Fry, J. org. Chemistry 15, 438 (1950); zur Abwandlung in Cycloserines. C. H. Stammer, A. N. Wilson, C. F. Spencer, F. W. Bachelor, F. W. Holly u. K. Folkers, J. Amer. chem. Soc. 79, 3236 (1957).

[4] Vgl. U. Schöllkopf, F. Gerhart u. R. Schröder, Angew. Chem. 81, 701 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 672 (1969).

[5] F. Gerhart u. U. Schöllkopf, Tetrahedron Letters 1968, 6231.

[6] I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer u. K. Offermann, Angew. Chem. 77, 492 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 472 (1965).

Lithium-diazoessigsäure-äthylester^[1]

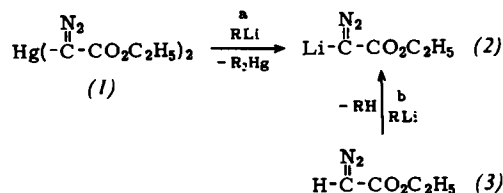
Von Ulrich Schöllkopf und Hubert Frasnelli^[*]

Obwohl die Diazo-Chemie intensiv bearbeitet worden ist^[2], fehlt es an Möglichkeiten zum Austausch von Liganden am Kohlenstoffatom leicht zugänglicher Diazomethylverbindungen. Da ein C-Lithium-Atom vielfältig durch andere Substituenten ersetzt werden kann^[3], suchen wir nach Zugängen zu C-Lithium-Derivaten von Diazoverbindungen^[4].

Wir haben gefunden, daß man Lithium-diazoessigsäure-äthylester (2) erhält, wenn man a) Quecksilber-bis(diazoessigsäure-äthylester)^[5] (1) in Tetrahydrofuran bei ca. -70°C mit Phenyl- oder Butyllithium oder mit Lithiumthiolaten umsetzt oder b) Diazoessigsäure-äthylester (3) in Äther oder Äther/Tetrahydrofuran bei -110°C metalliert. Die Lithiumverbindung (2) ist nur unterhalb -50°C stabil^[6]; sie läßt sich mit z.B. Trialkylstannyl- oder Trialkylsilylchloriden, mit Carbonylverbindungen oder Alkylhalogeniden abfangen und präparativ nutzen. Da das Verfahren a) verhältnismäßig umständlich und wegen der Giftigkeit der entstehenden Quecksilberverbindungen auch nicht ungefährlich ist, dürfte für präparative Zwecke die Metallierung gemäß b) empfehlenswert sein.

2-Diazo-3-hydroxy-3-phenyl-propionsäure-äthylester

Zur Lösung von 5.47 g (47 mmol) Diazoessigsäure-äthylester in 150 ml Äther und 50 ml Tetrahydrofuran wurde unter Rühren bei -110°C in 30 min eine 47 mmol Butyllithium enthaltende Lösung getropft (21.5 ml einer 2.2 M, auf -70°C vorgekühlten Lösung in Pentan). Dann tropfte man bei -110°C die auf -70°C gekühlte Lösung von 5 g (47 mmol) Benzaldehyd in 30 ml Tetrahydrofuran zu, ließ auf -25°C kommen und fügte eine auf -70°C gekühlte Lösung von 2.85 g (47 mmol) Eisessig in 30 ml Tetrahydrofuran hinzu. Nachdem sie sich auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde die Lösung filtriert und das Solvens im Wasserstrahlvakuum (Rotationsverdampfer, 30°C) abgezogen. Der Rückstand wurde in 500 ml Petroläther (Kp = 40–50°C) aufgenommen und mit ca. 1 g Aktivkohle geschüttelt. Man



Darstellung und Reaktionen von (2).

R	Abfangreagens	Abfangprodukt	Ausb. (%) bei Verfahren	
			a	b
C ₄ H ₉	(CH ₃) ₃ SiCl	Trimethylsilyl-diazoessigsäure-äthylester	15	52
C ₆ H ₅	(CH ₃) ₃ SiCl	Trimethylsilyl-diazoessigsäure-äthylester	47	
(CH ₃) ₃ CS	(CH ₃) ₃ SiCl	Trimethylsilyl-diazoessigsäure-äthylester	40	
C ₂ H ₅ S	(CH ₃) ₃ SiCl	Trimethylsilyl-diazoessigsäure-äthylester	25	
C ₄ H ₉	(C ₄ H ₉) ₃ SnCl	Tributylstannyl-diazoessigsäure-äthylester	61	50
C ₄ H ₉	C ₆ H ₅ COCl	Benzoyl-diazoessigsäure-äthylester	20	45
C ₄ H ₉	CH ₃ I	2-Diazo-propionsäure-äthylester	35	
C ₄ H ₉	CH ₂ =CH-CH ₂ I	2-Diazo-4-pentensäure-äthylester	45	
C ₄ H ₉	C ₆ H ₅ CHO	2-Diazo-3-hydroxy-3-phenyl-propionsäure-äthylester		41
C ₄ H ₉	Cyclohexanon	2-Diazo-2-(1-hydroxy-cyclohexyl)essigsäure-äthylester		62
C ₄ H ₉	C ₆ H ₅ -CO-CH ₃	2-Diazo-3-hydroxy-3-phenyl-buttersäure-äthylester		50

filtrierte und zog das Solvens im Wasserstrahlvakuum ab. Zurück blieben 4.3 g (41%) roher 2-Diazo-3-hydroxy-3-phenyl-propionsäure-äthylester [IR-Spektrum (Film): 3500 (νOH), 2100 (νN₂), 1680 (νCO) cm⁻¹; NMR-Spektrum (CCl₄): τ = 2.5 (m), 4.24 (s), 5.4 (s), 5.84 (q), 8.77 (t)]. — Zur Reinigung chromatographierte man einen Teil des Rückstands über Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe 3), wobei mit Petroläther zunächst wenig Benzaldehyd und dann mit Äther die Diazoverbindung eluiert wurde.

Eingegangen am 2. Februar 1970 [Z 147b]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht.

[*] Prof. Dr. U. Schöllkopf und Dipl.-Chem. H. Frasnelli
Organisch-Chemisches Institut der Universität
34 Göttingen, Windausweg 2

[1] Metallsubstituierte Carbene und C-metallierte Diazoalkane, 4. Mitteilung. — 3. Mitteilung: U. Schöllkopf, D. Hoppe, N. Rieber u. V. Jacobi, Liebigs Ann. Chem. 730, 1 (1969).

[2] R. Huisgen, Angew. Chem. 67, 439 (1955); H. Zollinger: Azo and Diazo Chemistry. Interscience, New York 1961, S. 68ff; B. Eistert, N. Regitz, G. Heck u. H. Schwall in Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie. Thieme, Stuttgart 1968, Bd. 10/4, S. 473.

[3] Vgl. U. Schöllkopf in Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie. Thieme, Stuttgart, Bd. 13, im Druck. Die Möglichkeiten sind hier größer als beim Silber-diazoessigsäure-äthylester (vgl. U. Schöllkopf u. N. Rieber, Chem. Ber. 102, 488 (1969)).

[4] Lithium-diazomethan, das einzige bislang beschriebene C-Lithium-diazoalkan, ist eine tautomere Verbindung, die hauptsächlich als N-Lithium-isocyanamin reagiert; vgl. R. Beutler, B. Zeeh u. Eu. Müller, Chem. Ber. 102, 2636 (1969); dort frühere Lit.

[5] E. Buchner, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 215 (1894).

[6] Wenn frühere Versuche zur Synthese von Lithium-diazoessigsäureester fehlgeschlagen sind [vgl. Eu. Müller u. H. Huber-Emden, Liebigs Ann. Chem. 660, 54 (1962)], lag dies wohl an der zu hohen Metallierungstemperatur.