

Oxidation von Ethern mit Benzyl(triethyl)ammoniumpermanganat

Von H.-Jürgen Schmidt und Hans J. Schäfer^[*]

Zur Oxidation von Alkylethern ist Rutheniumtetroxid besonders geeignet^[1]. Ether lassen sich ferner mit Chromtrioxid^[2] und Trichlorisocyanursäure^[3] zu Estern bzw. Lactonen oxidieren. Mit Brom^[4], Uranhexafluorid^[5], Bleitetraacetat^[6] und Ozon^[7] sowie durch anodische Oxidation^[8] entstehen unter oxidativer Etherspaltung Carbonsäuren, Ketone und Alkohole. Mit Rutheniumtetroxid lassen sich allerdings nur Dialkylether umsetzen, da Arylgruppen oxidativ abgebaut werden. Dieser Nachteil entfällt bei der Oxidation mit Benzyl(triethyl)ammoniumpermanganat (1), das Alkylether schonend und chemoselektiv zu Estern oxidiert (Tabelle 1).

Tabelle 1. Produkte der Oxidation von Ethern mit Benzyl(triethyl)ammoniumpermanganat (1).

Ether	Oxidationsprodukte, Ausbeute [a]
Dibutylether (2) [b]	Butylbutyrat, 58 % (80 %)
Dibenzylether (3) [c]	Benzylbenzoat, 80 % (84 %); Methylendibenzoat, 8 %
Benzylbutylether (4) [d]	Butylbenzoat, 90 % (99 %)
Butylmethylether (5) [e]	Methylbutyrat, 23 % (40 %)
Methyloctylether (6) [f]	Methyloctanoat, 41 % (79 %)
Benzyl(1-ethylpropyl)ether (7) [g]	(1-Ethylpropyl)benzoat, 84 % (85 %)
Benzylmethylether (8) [g]	Methylbenzoat, 83 % (84 %)
Butyl(1-ethylpropyl)ether (9) [h]	(1-Ethylpropyl)butyrat, 45 % (73 %); 3-Pentanon, 3 %
Benzyl(1-phenylethyl)ether (10) [i]	(1-Phenylethyl)benzoat, 71 % (83 %); Acetophenon, 6 %
Benzylphenylether (11) [j]	Phenylbenzoat, 42 % (94 %)
Butyl(1-phenylethyl)ether (12) [k]	Acetophenon, 38 % (67 %); (1-Phenylethyl)butyrat, 3 %; Butylbenzoat, 2 %
Butylphenylether (13) [l]	Phenylbutyrat, 11 % (92 %)

[a] Gaschromatographisch bestimmte Ausbeute, bezogen auf eingesetzten und (eingeklammerte Werte) umgesetzten Ether. [b] 30 mmol (2), 10 mmol (1), 50 mmol KMnO₄ in 100 ml Wasser, 100 ml CH₂Cl₂, 14 d bei 30°C. [c] 30 mmol (3), 60 mmol (1) in CH₂Cl₂, 6 d bei -5 bis 20°C. [d] Wie [c], aber 8 d bei 0°C. [e] Wie [b], aber 10 d bei 42°C. [f] Wie [b], aber bei 42°C. [g] Wie [c], aber 7 d bei -5°C. [h] Wie [b], aber bei 30 bis 42°C. [i] Wie [c], aber 9 d bei 5°C. [j] Wie [c], aber 9 d bei 0°C. [k] Wie [b], aber 8 d bei 25°C.

Die aus den unsymmetrischen Ethern gebildeten Ester sowie die Reaktionszeiten und -temperaturen zeigen für die CH-Bindungen folgende Reaktivität an: Benzyl > Phenylalkyl > prim-Alkyl > sec-Alkyl, Methyl > Phenyl. In Phenylethern desaktiviert die Phenylgruppe die CH-Bindung des Alkylrestes.

Eingegangen am 6. November 1978 [Z 123b]

[*] Prof. Dr. H. J. Schäfer, Dipl.-Chem. H.-J. Schmidt
Organisch-Chemisches Institut der Universität
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

- [1] L. M. Berkowitz, P. N. Rylander, J. Am. Chem. Soc. 80, 6682 (1958); M. E. Wolff, J. K. Kervien, F. F. Owings, B. B. Lewis, B. Blank, J. Org. Chem. 28, 2729 (1963); D. G. Lee, M. van den Engh in W. S. Trahanovsky: Oxidation in Organic Chemistry, Academic Press, New York 1973, Part B, S. 222.
[2] I. T. Harrison, S. Harrison, Chem. Commun. 1966, 752; W. Hüchel, H. Bretschneider, J. Prakt. Chem. 151, 61 (1938); H. B. Henbest, B. Nicholls, J. Chem. Soc. 1959, 227.
[3] E. C. Juenge, M. D. Corey, D. A. Beal, Tetrahedron 27, 2671 (1971); E. C. Juenge, D. A. Beal, Tetrahedron Lett. 1968, 5819.
[4] N. C. Deno, N. H. Potter, J. Am. Chem. Soc. 89, 3550 (1967).
[5] G. A. Olah, J. Welch, T. L. Ho, J. Am. Chem. Soc. 98, 7616 (1976).
[6] V. Franzen, R. Edens, Justus Liebigs Ann. Chem. 735, 47 (1970).
[7] K. A. Pollart, R. E. Miller, J. Org. Chem. 27, 2392 (1962).
[8] T. Shono, Y. Matsumura, J. Am. Chem. Soc. 91, 2803 (1969).

Allgemeine Synthese potentiell antiviral wirksamer α -Adamantyl-carbonylverbindungen^[**]

Von Manfred T. Reetz, Wilhelm F. Maier, Konrad Schwellnus und Ioannis Chatziosifidis^[*]

Einige α -Adamantyl-carbonylverbindungen sind antiviral wirksamer sowie weitaus weniger toxisch^[1] als 1-Aminoadamantan^[2]. Die in [1] beschriebenen mehrstufigen Synthesen gehen von Phenolen aus und sind daher auf das Cyclohexanon-Gerüst beschränkt. Wir berichten hier, daß unser Verfahren zur α -tert-Alkylierung von Carbonylverbindungen^[3] auch die Einführung des 1-Adamantylrestes ermöglicht. Setzt man die aus Ketonen (1a)–(1h) leicht zugänglichen Silylenolether (2a)–(2h)^[4] mit 1-Bromadamantan in Gegenwart von Titan-tetrachlorid bei -40 bis -50°C um, so erhält man die gewünschten α -Adamantylketone (3a)–(3h) in guten Ausbeuten (Tabelle 1). Bemerkenswert ist die glatte Adamantylisierung von Di-isopropylketon (1d), die zu Verbindung (3d) mit zwei benachbarten quartären Kohlenstoffatomen führt.

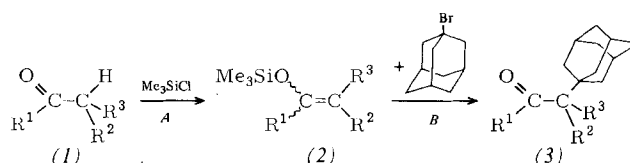


Tabelle 1. α -Adamantylisierung von Ketonen (1a)–(1h) (A: Triethylamin; B: TiCl₄; -40 bis -50°C) sowie von Carbonsäureestern (1i)–(1l) (A: Lithiumdiisopropylamid; B: katalytische Mengen ZnCl₂; Raumtemperatur).

	R ¹	R ²	R ³	Ausb. [%] [a]
a	—(CH ₂) ₃ —		H	66 (78)
b	—(CH ₂) ₄ —		H	89 (95)
c	—(CH ₂) ₆ —		H	73 (90)
d	(CH ₃) ₂ CH—	CH ₃	CH ₃	62 (75)
e	—(CH ₂) ₂ —CHCH ₃ —CH ₂ —		H	72 (80)
f	C ₂ H ₅	CH ₃	H	75 (80)
g	(CH ₃) ₃ C	H	H	82 (89)
h		[b]		70 (80)
i	OCH ₃		—(CH ₂) ₅ —	80
j	OCH ₃	CH ₃	H	47
k	OCH ₃	C ₂ H ₅	H	77
l	OC ₂ H ₅	(CH ₃) ₃ C	H	70 [c]

[a] Die Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Substanzen bei der Reaktion (2) → (3); die in Klammern angegebenen Ausbeuten wurden ¹H-NMR-spektroskopisch ermittelt. [b] 1-Trimethylsiloxy-4-methyl-3,4-dihydronaphthalin (2h) → 2-(1-Adamantyl)-4-methyl-1-tetralon (3h). [c] Ausbeute (1l) → (2l): 84 %.

Carbonsäure-alkylester (1i)–(1l) können über die Ketenketale (2i)–(2l) mit katalytischen Mengen Zinkchlorid als Lewis-Säure bei Raumtemperatur ebenfalls adamantyliert werden^[5]. Es lassen sich auch Verbindungen mit zwei tertiären Resten an einem Kohlenstoffatom darstellen, z. B. (3l).

Nach Dubois et al.^[6] können die Ester sperriger Carbonsäuren über die Säurechloride mit Grignard-Agentien in Gegenwart von Kupfersalzen in Ketone überführt werden. Die Kombination der Methoden eröffnet die Möglichkeit, Ketone mit Adamantylresten an vorgegebenen Stellen zu synthetisieren.

Die antivirale Wirksamkeit der Verbindungen (3) wurde an 2-(1-Adamantyl)-4-methylcyclohexanon (3e) geprüft. in-vi-

[*] Doz. Dr. M. T. Reetz, Dipl.-Chem. W. F. Maier, cand. chem. K. Schwellnus, cand. chem. I. Chatziosifidis
Fachbereich Chemie der Universität
Lahnberge, D-3550 Marburg

Neue Adresse:
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

tro-Versuche mit Viren der Newcastle-Krankheit zeigen, daß (3e) etwa dreimal aktiver und nur halb so toxisch ist wie 1-Aminoadamantan^[1].

Arbeitsvorschrift

Synthese von 2-(1-Adamantyl)cyclohexanon (3b): Zur Lösung von 3.5 g (20 mmol) 1-Trimethylsiloxycyclohexen (2b) und 4.5 g (20.9 mmol) 1-Bromadamantan in 60 ml wasserfreiem Dichlormethan tropft man bei -50°C innerhalb von 2 min eine auf -50°C gekühlte Lösung von 3.8 g (20 mmol) Titantetrachlorid in 10 ml Dichlormethan. Man rührt 30 min, hydrolysiert und engt die organische Phase ein. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Man gewinnt 3.5 g reines (3b) sowie weitere 1.0 g aus der Mutterlauge: Ausb. 89 %; $\text{Fp}=86^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta=1.72$ (s, 15H), 1.42–2.4 (m, 9H); IR (KBr): 2960, 2930, 2895, 2840, 1695, 1445, 1345, 1310, 1205, 1130, 1120, 1110, 1065 cm^{-1} .

Eingegangen am 19. Juni 1978
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht [Z 114]

- [1] K. Aigami, Y. Inamoto, N. Takaishi, K. Hattori, J. Med. Chem. 18, 713 (1975).
- [2] Übersichten: R. C. Bingham, P. v. R. Schleyer, Fortschr. Chem. Forsch. 18, 83 (1971); J. S. Wishnok, J. Chem. Educ. 50, 780 (1973).
- [3] M. T. Reetz, W. F. Maier, Angew. Chem. 90, 50 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 48 (1978); vgl. T. H. Chan, I. Paterson, J. Pinsomnault, Tetrahedron Lett. 1977, 4183.
- [4] H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, H. D. Olmstead, J. Org. Chem. 34, 2324 (1969).
- [5] M. T. Reetz, K. Schwellhus, Tetrahedron Lett. 1978, 1455.
- [6] C. Lion, J. E. Dubois, Y. Bonzougou, J. Chem. Research (S) 1978, 46.

Cyclo-Oligokondensation von Aminosäuren: Hochgliedrige cyclische Amide des β -Alanins^[**]

Von Manfred Rothe und Dietger Mühlhausen^[*]

Die Bildung großer Ringmoleküle in Makrocyclisierungs-Gleichgewichten aus Monomeren – in Konkurrenz zur Polymerbildung – oder aus Polymeren durch Abbau interessiert unter theoretischen Aspekten^[1]. Wir haben das System β -Alanin/Cyclooligo(β -alanyl)/Poly- β -alanin untersucht, das im Hinblick auf die technische Gewinnung von faserbildenden Poly- β -amiden (Nylon 3) aus β -Lactamen^[2] von Bedeutung ist.

Zunächst synthetisierten wir cyclische Oligoamide des β -Alanins $c\text{-(NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO)}_n$ (2) bis zum Hexamer ($n=2-6$) in kristalliner Form durch schrittweisen Aufbau der linearen Oligoamide $\text{H(NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO)}_n\text{OH}$ (1), $n=2-6$, nach den Methoden der Peptidchemie (über gemischte Anhydride mit Chlorameisensäure-isobutylester, Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe mit HBr/Eisessig abgespalten) und Ringschluß von (1) über aktive Ester $\text{H(NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO)}_n\text{SC}_6\text{H}_5$ in Dimethylformamid oder Phosphorigsäure-anhydride $\text{H(NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO)}_n\text{—O—P(OR)}_2$ in Diethylphosphit (DEP) nach dem Verdünnungsprinzip. Abgesehen von Cyclo-di- β -alanyl (2), $n=2$ ^[3] ($\text{Fp}=298-299^{\circ}\text{C}$), zersetzen sich die cyclischen Amide (2) erst oberhalb 350°C ohne zu schmelzen.

[*] Prof. Dr. M. Rothe, Dr. D. Mühlhausen
Lehrstuhl Organische Chemie II der Universität
Oberer Eselsberg, D-7900 Ulm
sowie Organisch-chemisches Institut der Universität Mainz

[**] 25. Mitteilung über Lineare und cyclische Oligomere. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. 24. Mitteilung: M. Rothe in J. Brandrup, E. J. Immergut; Polymer Handbook, 2. Aufl. Wiley-Interscience, New York 1975, VI-1.

Die Ergebnisse der Cyclisierung der linearen Oligoamide (1) in Form ihrer aktiven Derivate sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Diese Befunde lassen sich nicht durch spezifische „Verdoppelung“ aufgrund einer antiparallelen Assoziation zweier Oligoamidketten unter Wasserstoffbrückenbildung^[4]

Tabelle 1. Cyclisierung der Phosphit-Derivate der linearen Oligoamide $\text{H(NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO)}_n\text{OH}$ (1) in 0.01 M Lösung.

	(1), n =	$c\text{-(NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO)}_n$ (2), n =					
Produkte	2	2	4	6	8	10	12
Ringatome		8	16	24	32	40	48
Ausb.		23 %	44 %	10 %	3 %	1 %	0.5 %
Produkte	3	3	6	9			
Ringatome		12	24	36			
Ausb.		58 %	11 %	2.5 %			
Produkte	4	4	8				
Ringatome		16	32				
Ausb.		68 %	2.5 %				

erklären, sondern durch Polykondensation mit anschließender Cyclisierung, insbesondere als Ausweichreaktion vor der Bildung gespannter mittelgroßer Ringe. Dementsprechend entstanden auch höhere Ringhomologe.

Anschließend kondensierten wir die „monomere“ Aminosäure β -Alanin nach der Phosphitmethode^[5] in mäßig verdünnter Lösung in DEP ($c=0.1\text{ mol/l}$) mit *o*-Phenylenchlorophosphit (Phosphorigsäure-brenzcatechinester-chlorid) bei 140°C . Nach Entfernung linearer Oligoamide (1) mit Ionenaustauschern in wäßriger Lösung verblieb ein Cycloamidgemisch, das sich gelchromatographisch (Merckogel PGM 2000/Wasser) in eine polymerhomologe Reihe von Ringen mit bis zu 44 Ringatomen [(2), $n=2-11$] trennen ließ. Die Zuordnung der Peaks gelang mit Hilfe der synthetisierten, authentischen Cycloamide durch Auftragung der Elutionsvolumina der Gelchromatogramme gegen den Logarithmus des Molekulargewichts (bei polymerhomologen Reihen wird innerhalb bestimmter Bereiche annähernd eine Gerade erhalten) sowie durch Massenspektrometrie der isolierten Verbindungen.

Bemerkenswerterweise konnte der monomere viergliedrige Ring (β -Propiolactam) (2), $n=1$, auch bei größerer Verdünnung nicht nachgewiesen werden, und auch der achtegliedrige Ring (2), $n=2$, mit zwei *cis*-Peptidbindungen (IR-spektroskopisch nachgewiesen: NH 3195, 3080; Amid I 1660; Amid II 1440; Amid III 1330 cm^{-1}) entstand nur in mittleren Ausbeuten. Hauptprodukte waren jeweils das Cyclo-tri- und Cyclo-tetraamid (12 bzw. 16 Ringatome; Tabelle 2).

Tabelle 2. Cyclisierung von β -Alanin nach der Phosphitmethode [a]. Angegeben ist die Ausbeute an (2) in %.

c [mol/l]	2	3+4	5	6	7	8	9	10	11
0.001	21	17	4	2	2				
0.01	19	48	6	3	2				
0.1	3	27	11	7	2	1	0.5	0.2	0.2

[a] Bedingungen: Arbeitsvorschrift b.

Die Bildung der höhegliedrigen Ringe ist der Entstehung von Makrocyclen mit bis zu 63 Ringatomen bei der Polyamidbildung aus Caprolactam^[6] zur Seite zu stellen. Solche sehr großen Ringe liegen mindestens in der Nylon-6-Reihe – nach Röntgen-Strukturuntersuchungen^[7] als parallele Ketten