

Kopplung von Solvolyse und C—C-Verknüpfung: Ein vielversprechender Syntheseweg zu Carbonsäuren, Aldehyden und Ketonen mit funktionellen Gruppen

Von Kaspar Bott^[*]

Professor Matthias Seefelder zum 60. Geburtstag gewidmet

Viele Anlagerungen von Carbokationen an Chlorolefine oder Acetylene lassen sich in einer geeigneten Säure mit einer Solvolyse koppeln; dabei entstehen verschiedenartig substituierte Carbonsäuren, Aldehyde und Ketone. Ausschlaggebend für den Erfolg der Synthesen sind sowohl die Stabilität der intermedial erzeugten Carbokationen als auch die Unterdrückung der im sauren Medium konkurrierenden Addition von Protonen an die ungesättigte Reaktionskomponente. Die Amidomethylierung von Chlorolefinen und Acetylenen, d. h. die Einführung von Acylaminomethylgruppen, verläuft unter den Bedingungen der Tscherniac-Einhorn-Reaktion nachweislich nicht über ein trigonales α -Chlorcarbokation bzw. ein lineares Vinylkation, sondern über ein cyclisches Oxazinium-Ion als Zwischenstufe.

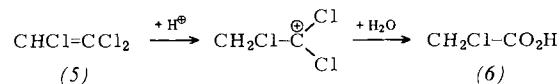
1. Einleitung

Viele Synthesen der Organischen Chemie können nur dadurch realisiert werden, daß man auf den Vorgang der C—C-Verknüpfung einen energieliefernden Schritt wie die Salzbildung folgen läßt. Als typische Beispiele darf man die Carbonylierung aromatischer Kohlenwasserstoffe nach *Gattermann-Koch*^[1] und die Esterkondensation nach *Claisen*^[2] bezeichnen.

Im folgenden soll ein Überblick über solche Reaktionen geboten werden, bei denen der Aufbau einer Zwischenstufe (3a-c) aus dem Carbokation (1) und der ungesättigten Kom-

Reaktionsbedingungen als auf anderen Wegen erzeugen lassen.

Im bevorzugten Reaktionsmedium Schwefelsäure muß der zu (3) führende Syntheseschritt mit einer Protonenanlagerung an das Olefin (2a-b) oder an das Acetylen (2c) konkurrieren. So entsteht z. B. aus Trichlorethylen (5) Chloressigsäure (6):



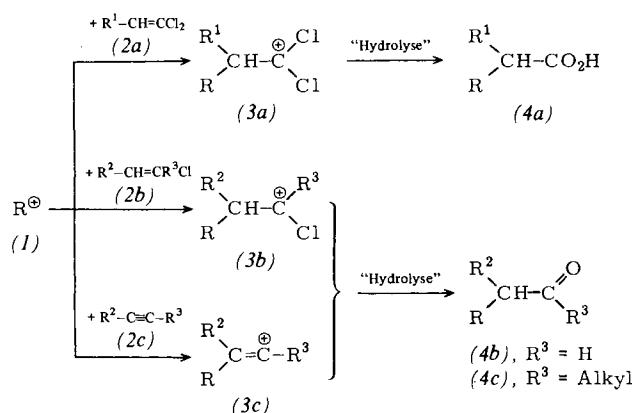
Nur wenn es gelingt, eine solche „Leerverseifung“ zurückzudrängen, können Carbonsäuren (4a), Aldehyde (4b) und Ketone (4c) in guten Ausbeuten gewonnen werden.

2. Synthese von Carbonsäuren

2.1. β -(Acylamino)carbonsäuren

Die nach *Tscherniac* und *Einhorn* benannte Reaktion ermöglicht die Einführung der Acylaminomethylgruppe („Amidomethylgruppe“) in einen aromatischen Ring^[3] oder in eine aktivierte Methylengruppe^[4]. Da diese Synthesen normalerweise in starker Schwefelsäure ablaufen, war zu erwarten, daß geeignete Amidomethyl-Kationen [aus (8)] mit den 1,1-Dichlorolefinen (7) zu *N*-acylierten β -Aminocarbonsäuren reagieren würden.

Nach den vorliegenden Untersuchungen^[5-7] (vgl. Tabelle 1) benötigen die schwach basischen Dichloralkene (7) besonders elektronenarme Amidomethyl-Kationen als Reaktionspartner. Bei der Wahl des Amidomethylierungsmittels (8) haben sich deshalb als Säureamidbausteine die Phthalimido-, Maleinimido-, Trichloracetamido- und Trifluoracetamido-Gruppe als vorteilhaft erwiesen, während für X außer den üblichen anionischen Substituenten wie Chlor oder Hydroxy auch die Säureamidkomponenten $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}^{\text{—}}$ in Frage kommen. Eine weitere Möglichkeit zur Erzeugung der Amidomethyl-Kationen besteht darin, daß man das Carbonsäureamid $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ und (oligomeren) Formaldehyd vor Zugabe des Olefins (7) in Schwefelsäure löst.



ponente (2a-c) gezwungenermaßen mit der energetisch besonders begünstigten Hydrolyse zu Carbonsäuren (4a), Aldehyden (4b) und Ketonen (4c) verbunden ist. Dadurch wird eine nachträgliche Abspaltung von (1) aus der Zwischenstufe (3) so gut wie ausgeschlossen.

Wie am Einzelbeispiel noch erläutert wird (Abschnitt 2.3), hat die Herstellung der Carbonylverbindungen (4a-c) nach dem angegebenen Syntheseplan den entscheidenden Vorteil, daß sich die Addukt-Ionen (3a-c) unter wesentlich milderem

[*] Dr. K. Bott
Hauptlaboratorium der BASF Aktiengesellschaft
D-6700 Ludwigshafen

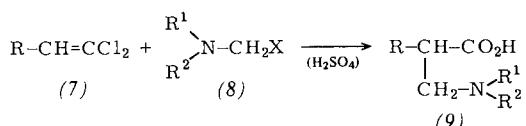
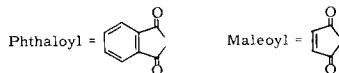


Tabelle 1. β -(Acylamino)carbonsäuren (9) aus 1,1-Dichlorolefinen (7) und Amidomethylierungsmitteln (8).



R	R ¹	R ²	X	Ausb. an (9) [%] [a]
(9a)	Cl	Phthaloyl	OH	94
(9b)	Cl	Cl ₄ -Phthaloyl	OH	92
(9c)	Cl	Maleoyl	OH	73
(9d)	Cl	H	CCl ₃ CO	[b] 88 [c] 74
(9e)	Cl	H	CF ₃ CO	64
(9f)	Br	Phthaloyl	OH	91
(9g)	Br	Cl ₄ -Phthaloyl	OH	90
(9h)	Br	H	CCl ₃ CO	[c] 60
(9i)	p-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	Phthaloyl	OH	94
(9j)	p-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	H	CCl ₃ CO	35
(9k)	Cl-(CH ₂) ₃	Phthaloyl	OH	93
(9l)	p-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂ -(CH ₂) ₃	Phthaloyl	OH	95
(9m)	p-NO ₂ C ₆ H ₄ SO ₂ -(CH ₂) ₃	Phthaloyl	OH	97
(9n)	p-NO ₂ C ₆ H ₄ SO ₂ -(CH ₂) ₃	Maleoyl	OH	98
(9o)	Phthalimidio-(CH ₂) ₃	Phthaloyl	OH	95
(9p)	p-NO ₂ C ₆ H ₄	Phthaloyl	OH	92

[a] Die Ausbeuten beziehen sich auf das im Unterschluß verwendete Edukt. [b] X = CCl₃ - CO - NH. [c] Amidomethylierung mit Trioxan + Trichloracetamid.

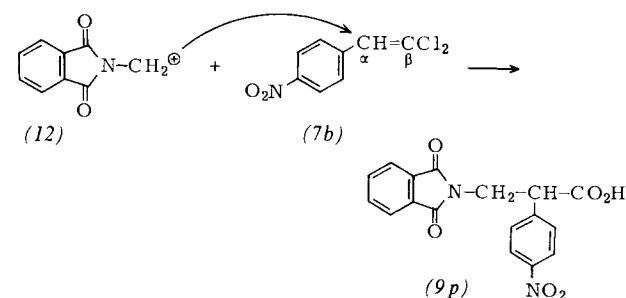
1,1-Dichlorolefine (7) und Chlorolefine (46), die zur Synthese von β -(Acylamino)carbaldehyden verwendet werden, zeigen gegenüber dem elektrophilen Agens (8) eine deutlich abgestufte Reaktionsfähigkeit, die in den unterschiedlichen Reaktionstemperaturen zum Ausdruck kommt. Diese betragen für Vinylchlorid^[18] 0 bis 5 °C, für 1,1-Dichlorethylen und dessen Alkylderivate 5 bis 15 °C, für 1,2-Dichlorethylen 30 bis 35 °C, für Trichlorethylen und 1,1-Dichlor-2-(p-nitrophenyl)ethylen 40 bis 50 °C und schließlich für 2-Brom-1,1-dichlorethylen 50 bis 60 °C.

Die Tscherniac-Einhorn-Synthesen mit den 1,1-Dichloralkenen (7) werden in 95proz. Schwefelsäure ausgeführt und verlaufen bei Verwendung von *N*-(Hydroxymethyl)phthalimid (8a) und seinem Tetrachlorerivat besonders ergiebig. Wie ein Vergleich in Tabelle 1 deutlich macht, sinkt die Ausbeute bei Einbau einer Trichlor- oder Trifluoracetamidomethylgruppe immer beträchtlich.

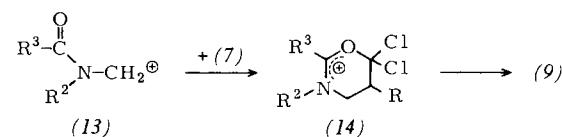
Für die Gewinnung von *N*-acylierten β -Alaninen, in denen R wie in (9i) und (9j) eine Arylalkylgruppe ist, muß die Arylgruppe durch einen stark elektronenanziehenden Substituenten vor der Amidomethylierung geschützt werden.

Aus dem gleichen Grunde empfiehlt es sich, bei der Herstellung der 2-(Phthalimidomethyl)-5-(*p*-toluolsulfonyl)valeriansäure (9l) einen Überschuß an *N*-(Hydroxymethyl)phthalimid (8a) zu vermeiden. Läßt man in diesem Beispiel 1,1-Dichlor-5-(*p*-toluolsulfonyl)-1-penten (7a) zunächst nur mit Schwefelsäure bei Raumtemperatur reagieren und fügt nach Beendigung der „Acidolyse“ die Komponente (8a) hinzu, so resultiert die mit (9l) isomere Carbonsäure (11). Die Konstitution von (11) geht eindeutig aus dem ¹H-NMR-Spektrum hervor.

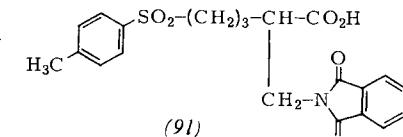
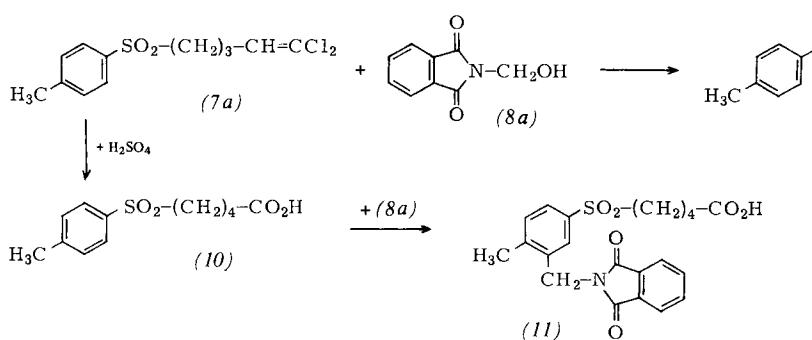
Die in Tabelle 1 als letztes Beispiel angeführte 2-(*p*-Nitrophenyl)-3-phthalimidopropionsäure (9p) ist deshalb interessant, weil zu ihrer Entstehung das Phthalimidomethyl-Kation (12) mit seinem „positiven Ende“ nicht – wie man vielleicht erwarten würde – in β -Stellung, sondern nur am α -C-Atom des Styrolgerüsts von (7b) angreift.



Es gibt Hinweise dafür, daß die Anlagerung der Amidomethyl-Kationen (13) an die Dichlorolefine (7) nicht über ein offenkettiges Dichlorcarbokation [wie z. B. (3a)] erfolgt, sondern von der synchronen Bildung einer energieärmeren Oxazinium-Zwischenstufe (14) profitieren kann. So reagie-

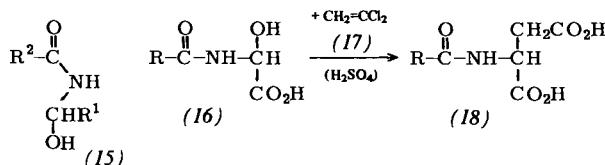


ren „echte“ Carbokationen mit Trichlorethylen (5) (Abschnitt 2.3) in Schwefelsäure erst bei 80 bis 110 °C, während die Amidomethylierung desselben Olefins schon unter viel milderden Bedingungen eintritt. Wie im Abschnitt 3.1 näher erläutert wird, lassen sich bei Einwirkung *cis/trans*-isomerer Olefine auf das Kation (12) in Chlorkohlenwasserstoffen als Lösungsmittel die stereoisomeren Cycloaddukte mit hoher Reinheit isolieren.



2.2. N-Acyl-asparaginsäuren

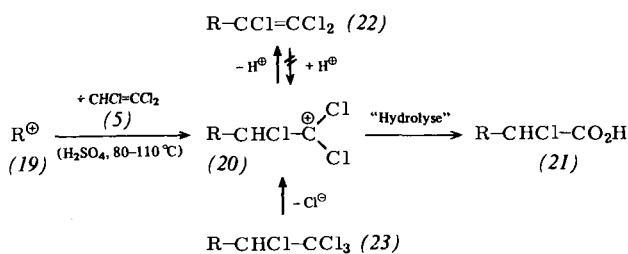
Der Verwendung von Amidomethylierungsmitteln (15) mit aliphatischer Gruppe R¹ für β -Amidocarbonsäure-Synthesen sind enge Grenzen gesetzt, weil die Substanzen (15) als Aldehyd-Derivate in Schwefelsäure normalerweise eine sehr kurze Lebensdauer haben. Dagegen weisen die aus Glyoxylsäure (=carboxylierter Formaldehyd) zugänglichen α -(Acylamino)glykolsäuren (N-Acyl- α -hydroxyglycine) (16) in konzentrierten Mineralsäuren eine den N-Hydroxymethylcarbonsäureamiden (8), X=OH, vergleichbare Stabilität auf.



Bei den Umsetzungen der Verbindungen (16) und des α -Hydroxy-hippursäurebutylesters ist bisher nur 1,1-Dichlorethylen (17) als Chlorolefin-Komponente erprobt worden^{9, 10}. Dabei wurden die N-geschützten Asparaginsäuren (18), R=Ethoxy oder *n*-Butoxy bzw. Phenyl, in Ausbeuten von 47 bis 87% erhalten. Die Reaktionstemperaturen betragen 0 bis 20 °C.

2.3. α -Chlorcarbonsäuren

Die Addition von Carbokationen an 1,1-Dichlorethylen (17) in Schwefelsäure ist bereits ausführlich referiert worden¹¹. Für die Übertragung dieser schon bei 5 bis 10 °C ablaufenden Reaktion auf das schwächer basische Trichlorethylen (5) ist eine Temperatursteigerung auf 80 bis 110 °C erforderlich^{12, 13}. Unter derart drastischen Bedingungen können nur solche Substanzen mit (5) zu den α -Chlorcarbonsäuren (21) reagieren, bei denen eine Olefinbildung aus dem intermediären Carbokation (19) stark erschwert oder ausgeschlossen ist.



In diesem Zusammenhang interessiert, ob auch die aus einem Alkylchlorid RCl und (5) resultierenden Produkte (22) und (23) der klassischen Prins-Reaktion bei Behandlung mit Schwefelsäure über die gemeinsame Zwischenstufe (20) in eine substituierte Chloressigsäure (21) umgewandelt werden können. An leicht zugänglichen Testsubstanzen ließ sich zeigen¹³, daß 1,1,2-Tetrachlor-3-(*p*-nitrophenyl)propan [(23), R=*p*-Nitrobenzyl] selbst bei 115 °C noch langsam (25% Umsatz nach 5 h) zu α -Chlor-*p*-nitro-hydrozimtsäure verseift wird, während 1,1,2-Trichlor-3-(*p*-nitrophenyl)-1-propen [(22), R=*p*-Nitrobenzyl] und Trichlor-(2-norbornyl)ethylen [(22), R=2-Norbornyl] von der Schwefelsäure vorwiegend oxidiert werden. Andererseits gelang es in einigen Fällen, die Trichlorolefine (22) als Nebenprodukte der Carbonsäuresynthese aus (19) und (5) zu isolieren.

2.3.1. Einführung der Chloressigsäuregruppe in das Adamantsystem^{12, 13}

Die Umsetzung von Trichlorethylen (5) mit den Bromadamantanen (24a-c), die als Vorstufen der 1-Adamantyl-Kationen (26a-c) dienen, bleibt nur zum Teil auf der Stufe der α -Chlor-1-adamantanessigsäuren (25a-c) stehen. Der größere Teil von (25a-c) reagiert nach Hydrid-Abstraktion aus der Brückenkopfstellung nochmals mit (5) zu den α, α' -Dichlor-1,3-adamantandiessigsäuren (28a-c) (siehe Tabelle 2). Das Ausmaß der Bildung von (28a-c) hängt erwartungsgemäß von der Reaktionstemperatur, der Schwefelsäurekonzentration und dem Grad der Brückenkopfsubstitution ab.

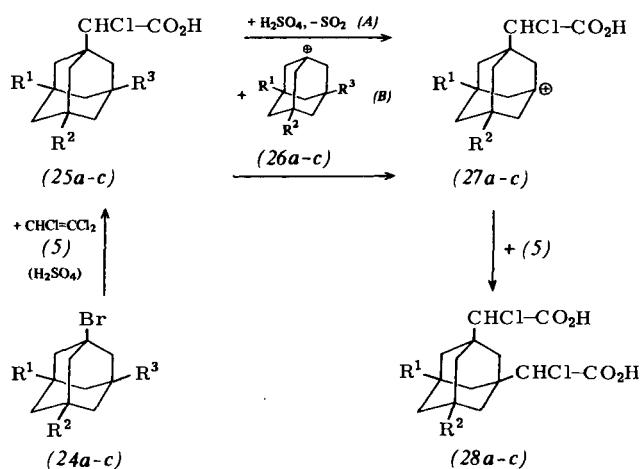


Tabelle 2. Gewinnung von α -Chlor-1-adamantanessigsäuren (25) und α, α' -Dichlor-1,3-adamantandiessigsäuren (28) aus 1-Bromadamantanen (24) und Trichlorethylen (5) in 90proz. Schwefelsäure bei 100 bis 105 °C [a].

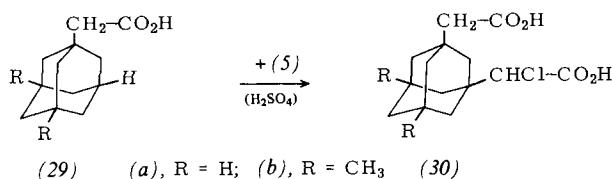
	R ¹	R ²	R ³		Ausbeuten [%]		
(24a)	H	H	H	(25a)	15	(28a)	65
(24b)	CH ₃	H	H	(25b)	26	(28b)	55
(24c)	CH ₃	CH ₃	H	(25c)	28	(28c)	37
(24d)	CH ₃	CH ₃	Br		—	(28c)	88
(24e)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(25e)	94		—

[a] Die Ausbeuten an (25a-c) und (28a-c) beziehen sich auf eingesetztes (24a-c). Der Anteil, der durch Hydrid-Aufnahme von (26a-c) als (methyliertes) Adamantan verlorengeht, wurde nicht berücksichtigt.

Die intermediären Carbokationen (27a-c) werden aus (25a-c) sowohl durch Oxidation mit Schwefelsäure (Weg A) als auch durch Hydrid-Übertragung auf (26a-c) (Weg B) erzeugt. Bemerkenswert ist, daß bei Anwesenheit von Trichlorethylen die von *Geluk* und *Schlatmann*^{14, 15} beobachtete Umwandlung der 1-Adamantyl-Kationen (26) in 2-Adamantanone nicht zum Zuge kommt.

Zur Isolierung der Syntheseprodukte (25) und (28) trennt man ihre Methylester durch fraktionierende Destillation. Diese Ester entstehen als Gemische der *meso*-Formen mit den diastereomeren Antipodenpaaren; die hochviskosen Öle haben keine sonderliche Kristallisationsneigung. Als ideale Modellsubstanzen für selektive Synthesen darf man 1,3-Dibrom-5,7-dimethyladamantan (24d) und 1-Brom-3,5,7-trimethyladamantan (24e) ansehen, weil diese sich mit (5) in hohen Ausbeuten zu α, α' -Dichlor-5,7-dimethyl-1,3-adamantandiessigsäure (28c) bzw. zu α -Chlor-3,5,7-trimethyl-1-adamantanessigsäure (28e) umsetzen. Läßt man die 1-Adamantanessigsäuren (29a) und (29b) in 95proz. Schwefelsäure auf Trichlorethylen (5) einwirken, so wird nur eine Chloressig-

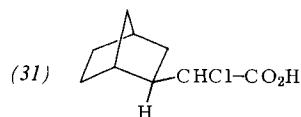
säuregruppe am (unsubstituierten) Brückenkopf eingebaut; die Dicarbonsäuren (30a) bzw. (30b) entstehen mit guter Selektivität in Ausbeuten von 85–86%, bezogen auf den Umsatz. Die der Anlagerung des Trichlorethyens vorausgehende Ablösung eines Wasserstoffs als Hydrid-Ion verläuft relativ langsam. Infolgedessen sind für die Darstellung der 3-



(Carboxymethyl)- α -chlor-1-adamantanessäuren (30a) und (30b) Temperaturen von 105 bis 115 °C erforderlich. Zur drucklosen Durchführung der Reaktion muß man das schon bei 87 °C siedende (5) mit dem indifferenten Perchlorbutadien verdünnen. Um die Entstehung von Nebenprodukten zu vermeiden, ist es vorteilhaft, den Umsatz von (29) nicht über 80% zu steigern.

2.3.2. α -Chlor-2-*exo*-norbornanessäure

Ein weiteres Carbokation der cycloaliphatischen Reihe, das in Schwefelsäure eine beachtliche Stabilität besitzt, ist das 2-Norbornyl-Kation. Daher läßt sich α -Chlor-2-*exo*-norbornanessäure (31) leicht aus Norbornen oder Norborneol und Trichlorethylen synthetisieren (Ausbeute 66%).

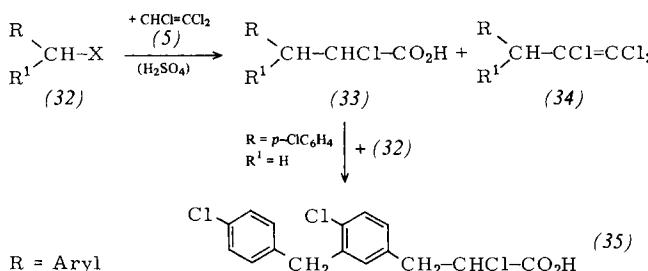


Zum Strukturbeweis wurde das als Gemisch zweier diastereomerer Antipodenpaare entstandene (31) mit Zink entlogeniert. Das Anilid der erhaltenen *exo*-Norbornanessäure war mit einer authentischen Probe^[16] identisch.

Durch Einführung einer Methylgruppe verliert das 2-Norbornyl-Kation die Fähigkeit, sich an Trichlorethylen zu addieren. Offenbar erleichtert ein Alkylsubstituent die Bildung einer olefinischen Doppelbindung, die Folgereaktionen wie Oxidation, Polymerisation oder Sulfonierung eingeht.

2.3.3. α -Chlor-hydrozimtsäuren^[13, 17]

Für die Darstellung der α -Chlor-hydrozimtsäuren (33) aus Benzylalkoholen oder deren Estern (32) und Trichlorethylen (5) in Schwefelsäure ist vor allem die Anwesenheit stark elektronegativer Substituenten am Benzolring erforderlich. Andernfalls werden die primär entstandenen Carbonsäuren (33) kernalkyliert; dies führt überwiegend zu höhermolekularen Substanzen wie z. B. (35).



Am Beispiel der Umsetzung von *p*-Chlorbenzylalkohol (32), R = *p*-Chlorphenyl, R¹ = H, X = OH mit (5) kann gezeigt werden, daß dem ersten Alkylierungsschritt zu (35) weitere Substitutionen folgen. Deshalb lassen sich hier auch nach Veresterung mit Methanol keine destillierbaren Produkte abtrennen.

Im Pentachlorbenzyl-Kation (37) sind dagegen alle Positionen des Benzolrings durch Substituenten blockiert. Aus diesem Grunde reagiert der durch Oxidation von Pentachlortoluol mit Schwefeltrioxid leicht zugängliche Dischweifelsäure-pentachlorbenzyl-halbester (36) ohne die genannten Komplikationen mit Trichlorethylen (5) zu 3-(Pentachlorphenyl)-2-chlorpropionsäure (38)^[18].

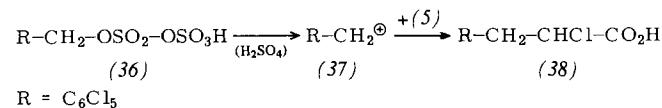
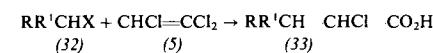


Tabelle 3 gibt einen Überblick über solche Substituenten, die einen elektrophilen Angriff auf den Benzolring in Verbindungen vom Typ (33) abschirmen können und auf diese Weise die Anlagerung der Phenylcarbenium-Ionen an Trichlorethylen (5) begünstigen.

Tabelle 3. Synthese der α -Chlor-hydrozimtsäuren (33) aus (32) und Trichlorethylen (5).



R	R ¹	X	Ausb. an (33) [%]
(33a)	<i>p</i> -O ₂ N C ₆ H ₄	H	CH ₃ CO ₂ 71 [a], 74 [b]
(33b)	<i>m</i> -O ₂ N C ₆ H ₄	H	OH 82 [a]
(33c)	<i>p</i> -HO ₂ C C ₆ H ₄	H	OH 38 [a, d]
(33d)	<i>m</i> -HO ₂ C C ₆ H ₄	H	OH 39 [a, d]
(33e)	<i>p</i> -Cl- <i>m</i> -O ₂ N C ₆ H ₃	H	CH ₃ CO ₂ 85
(33f)	<i>p</i> -CH ₃ SO ₂ C ₆ H ₄	H	OH 58 [a], 62 [b]
(33g)	<i>p</i> -C ₆ H ₅ SO ₂ C ₆ H ₄	H	OH 31 [c, e]
(33h)	<i>p</i> -C ₆ H ₅ CO C ₆ H ₄	H	OH 71 [a]
(33i)	<i>p</i> -O ₂ N C ₆ H ₄	<i>p</i> -O ₂ N C ₆ H ₄	OH 77, 86 [b]
(33j)	<i>m</i> -O ₂ N C ₆ H ₄	<i>m</i> -O ₂ N C ₆ H ₄	Cl 71 [b]

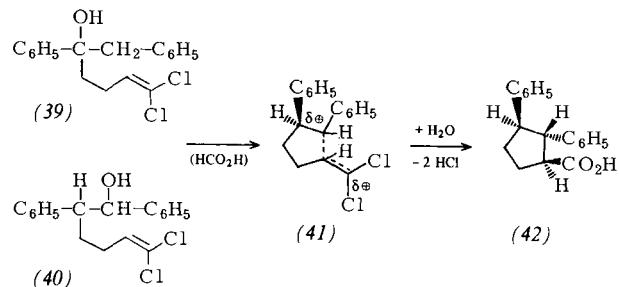
[a] Als Methylester gewonnen. [b] Nach Umwandlung in das Zimtsäurederivat bestimmt. [c] Als *p*-Benzolsulfonyl-zimtsäure-methylester isoliert. [d] Ein beträchtlicher Teil des Produkts wird durch Decarboxylierung zerstört. [e] Außerdem entstehen 51% höhermolekulare Carbonsäuren.

Neben den Hydrozimtsäuren (33) entstehen bei der Synthese die Trichlorethylenderivate (34), die in Ausbeuten von 2 bis 6% isolierbar sind.

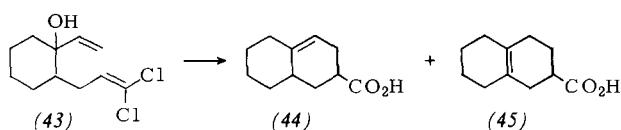
Im Hinblick auf die Gewinnung der α -Chlor- β -aryl-hydrozimtsäuren wie (33i) und (33j) ergänzt die Carbonsäuresynthese mit Trichlorethylen die Meerwein-Reaktion^[19], die sich nur anwenden läßt, wenn R¹ = H ist. Der präparative Nutzen dieser Synthesen wird dadurch unterstrichen, daß man aus den α -Chlor-hydrozimtsäuren (33) mit Natronlauge die Zimtsäuren in hohen Ausbeuten erhalten kann.

2.4. Cycloalkancarbonsäuren

Die Herstellung von Cycloalkancarbonsäuren durch intramolekulare Addition eines Carbokations an eine Dichlorvinyl-Endgruppe nimmt eine Sonderstellung ein^[20]. Sofern dabei fünf- oder sechsgliedrige Ringe aufgebaut werden, gelingt die C—C-Verknüpfung bereits in Ameisensäure als Re-



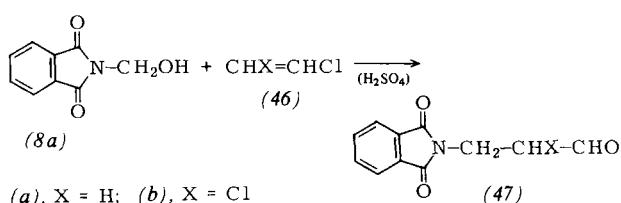
aktionsmedium. Erhitzt man eine Lösung der isomeren Desoxybenzoine (39) oder (40) in Ameisensäure unter Rückfluß, so entsteht unabhängig vom Edukt *trans,trans*-2,3-Diphenyl-1-cyclopentanecarbonsäure (42) (Ausbeute ca. 50%). Dieses Ergebnis läßt den Schluß zu, daß sich die aus den Alkoholen (39) und (40) primär resultierenden Carbokationen im Gleichgewicht miteinander befinden und daß im Falle des energetisch weniger günstigen sekundären Carbokations [aus (40)] der Übergangszustand (41) des Cyclisierungsschritts einen geringeren Energieinhalt hat. Auf gleiche Weise läßt sich der Allylalkohol (43) in ein Gemisch der doppelbindungsisomeren Octalincarbonsäuren (44) und (45) umwandeln (Gesamtausbeute 40%), während der ebenfalls mögliche Ringschluß zum Cyclobutan unterbleibt.



3. Aldehyd- und Ketonsynthesen

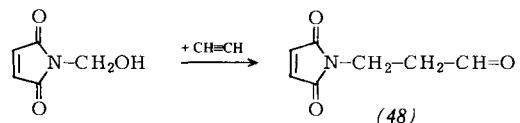
3.1. β -(Acylamino)carbaldehyde und β -(Acylamino)ketone

Die Umsetzung von Vinylchlorid (46a) und *cis*- oder *trans*-1,2-Dichlorethylen (46b) mit *N*-(Hydroxymethyl)phthalimid (8a) in 90- bis 96proz. H_2SO_4 eröffnet einen einfachen Weg zu den 3-Phthalimidopropionaldehyden (47a) und (47b) (Ausbeute 83 bzw. 53%)^[7,21].

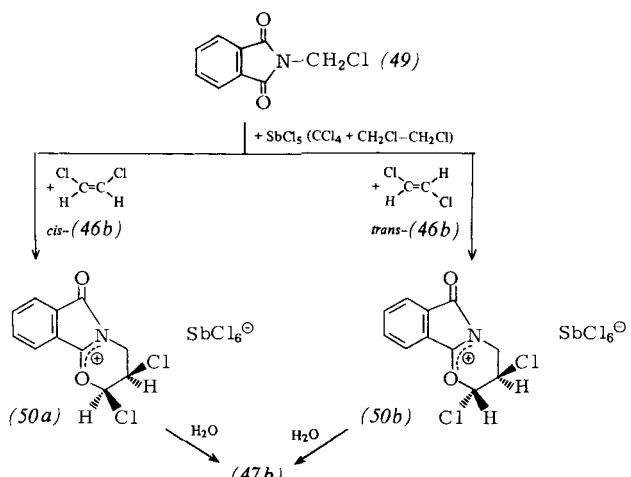


Anstelle von (46a) läßt sich mit gleichem Erfolg auch Acetylen verwenden. Diese schon bei 5 bis 10°C unter Normaldruck ablaufende Reaktion ist in wenigen Minuten abgeschlossen. Ihr Ende kann leicht am Stillstand der Acetylenaufnahme erkannt werden.

Der in gleicher Weise aus *N*-(Hydroxymethyl)maleinimid und Acetylen synthetisierte 3-Maleinimidopropionaldehyd (48) ist wegen seiner großen Polymerisationsfreudigkeit nicht rein isolierbar; im Rohprodukt kann durch Titration mit Hydroxylammoniumchlorid-Lösung eine Aldehyd-Ausbeute von 80% bestimmt werden.



Bei Einwirkung von *N*-(Hydroxymethyl)carbonsäureamiden auf Acetylen in Schwefelsäure treten wahrscheinlich intermediär keine „freien“ Vinylkationen auf, die an ihren Umlagerungsprodukten leicht erkennbar wären (vgl. Abschnitt 3.2). Vielmehr darf man hier wie auch im Falle der Chlorolefine (7) und (46) die synchrone Bildung einer cyclischen Zwischenstufe voraussetzen. Ein solcher Reaktionsablauf läßt sich einfach nachweisen, indem man die äquimolare Mischung aus Antimonpentachlorid und *N*-(Chlormethyl)phthalimid (49) mit den reinen Isomeren des 1,2-Dichlorethyens (46b) in Chlorkohlenwasserstoffen umsetzt. Dabei sind die erwarteten Cycloaddukte (50a) und (50b) als kristalline Hexachloroantimonate zu isolieren^[7].



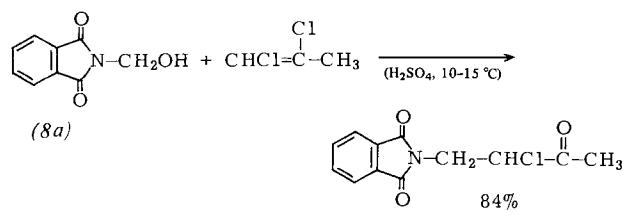
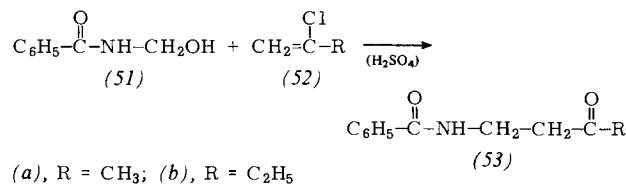
Aus den NMR-Spektren der beiden Dihydrooxaziniumhexachloroantimonate geht hervor, daß (50a) und (50b) jeweils höchstens 10% des anderen Isomers enthalten. Mit Wasser wandeln sich die isolierten Salze rasch in den 2-Chlor-3-phthalimidopropionaldehyd (47b) um.

Der vorgeschlagene Synchronmechanismus für die Erzeugung der Zwischenstufe aus einem Chlorolefin oder Acetylen und einem Amidomethyl-Kation läßt nach der Woodward-Hoffmann-Regel^[22] auf einen Übergangszustand mit niedrigem Energieinhalt schließen. Eine zusätzliche Stütze für den einstufigen Aufbau des Dihydrooxazins bieten stereochemische Befunde, die *R. R. Schmidt*^[23] bei der Amidomethylierung starker basischer Olefine als (7) und (46) erhielt.

Wird in Vinylchlorid (46a) der α -Wasserstoff durch eine Alkylgruppe ersetzt, so gelangt man zu den merklich säureempfindlicheren 2-Chlor-1-alkenen (52). Infolgedessen ist es nicht überraschend, daß 2-Chlor-1-propen (52a) von einer Lösung des *N*-(Hydroxymethyl)phthalimids (8a) in 80- bis 90proz. Schwefelsäure nur zu Aceton verseift wird. Gleichzeitig entsteht aus (8a) *N*-(Chlormethyl)phthalimid (49). Erst bei Verwendung des leichter ionisierenden Amidomethylierungsmittels *N*-(Hydroxymethyl)benzamid (51) gelingt es, aus (52a) oder (52b) das gewünschte *N*-(3-Oxobutyl)benz-

amid (53a) (Ausbeute 51%) bzw. *N*-(3-Oxopentyl)benzamid (53b) zu synthetisieren.

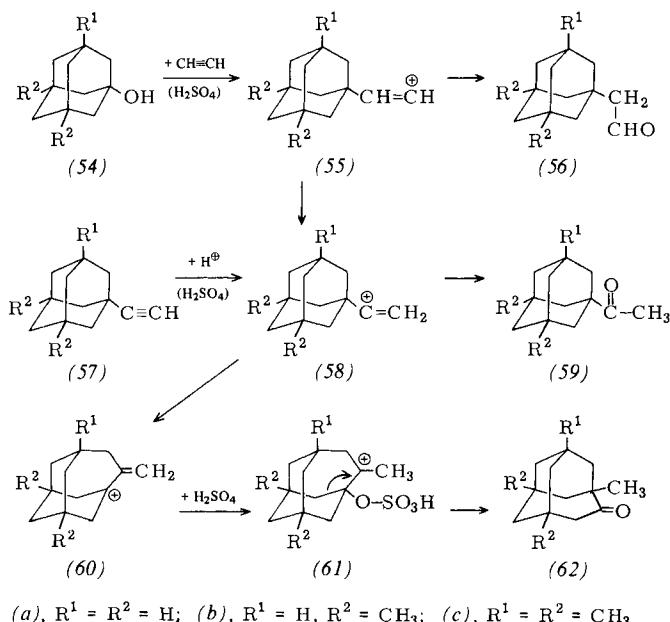
Im Gegensatz zu (52a) ist das um ein Chloratom reichere und somit wesentlich säurestabilere 1,2-Dichlor-1-propen noch fähig, sich in 95proz. Schwefelsäure mit *N*-(Hydroxymethyl)phthalimid (8a) zu *N*-(2-Chlor-3-oxo-butyl)phthalimid umzusetzen, ohne daß eine nennenswerte „Leerverseifung“ zu beobachten ist.



3.2. Aldehyde und Ketone der Adamantanreihe

In 90- bis 95proz. Schwefelsäure reagieren 1-Adamantanol (54a) und seine Brückenkopf-Methylderivate (54b, c) bereits bei 4 bis 7 °C innerhalb weniger Minuten mit der äquimolaren Menge Acetylenen^[24, 25]. Anschließende Hydrolyse ergibt 1-Adamantanacetraldehyde (56a-c), 1-Adamantyl-methylketone (59a-c) und Homoadamantan-2-one (62a-c) in Gesamtausbeuten von 88 bis 95%. Für 1-Adamantanol (54a) resultiert folgende Produktzusammensetzung: 72% (56a), 3% (59a) und 25% (62a).

Um einen Hydridaustausch zwischen den 1-Adamantyl-Kationen und den Adamantanacetraldehyden (56a) oder (56b) mit freien Brückenkopfstellungen zu vermeiden, bei dem vorwiegend 1,3-Adamantandiacetraldehyde und (methylierte) Adamantane gebildet werden, tropft man Lösun-



gen der Adamantanole (54a) und (54b) zu der in einer Acetylen-Atmosphäre vorgelegten Schwefelsäure.

Die Trennung der Produkte (56), (59) und (62) im präparativen Maßstab läßt sich auf chemischem Wege durchführen, indem man ihre deutlich abgestufte Reaktivität [(56) > (59) > (62)] gegenüber Carbonyl-Reagentien zur selektiven Fällung der Semicarbazone ausnutzt^[26].

Tabelle 4. Relative Ausbeuten an 1-Adamantyl-methyl-ketonen (59) und Homoadamantan-2-onen (62).

Edukte	R ¹ = R ²	Relative Ausbeute	
		(59) [%]	(62) [%]
(54a) + C ₂ H ₂	H	(59a) 11	(62a) 89
(54c) + C ₂ H ₂	CH ₃	(59c) 29	(62c) 71
(57a)	H	(59a) 31	(62a) 69
(57c)	CH ₃	(59c) 48	(62c) 52

Wie das Formelschema zeigt, bilden sich aus den Adamantolen (54) und Acetylenen zunächst 2-(1-Adamantyl)vinyl-Kationen (55), die dann größtenteils in die Adamantanacetraldehyde (56) umgewandelt werden. Bei diesem Stabilisierungsschritt wird vermutlich die Stufe eines Enol-schwefelsäure-halbesters durchlaufen^[27, 28]. Ein kleiner Anteil von (55) lagert sich in die energieärmeren 1-(1-Adamantyl)vinyl-Kationen (58) um, welche man direkt durch Protonierung der Adamantyl-acetylene (57) erzeugen kann. Die Kationen (58) reagieren in geringerem Ausmaß zu den Adamantyl-methylketonen (59); Hauptreaktion ist der Übergang in das „trigonale“ Carbokation (60) (siehe Tabelle 4). Dieser Prozeß ist nämlich mit einem beträchtlichen Energiegewinn verbunden, obwohl in (60) keine Überlappung der räumlich fixierten π -Bindungssorbitale mit dem unbesetzten Orbital des Carbenium-Kohlenstoffatoms möglich ist. Für die Entstehung der Homoadamantan-2-one (62) aus (60) darf man (61) als Zwischenstufe annehmen.

Die Acidolyse der 1-Adamantyl-acetylene (57a) und (57c) in 90proz. Schwefelsäure ergibt erwartungsgemäß nur die Adamantyl-methyl-ketone (59) und die Homoadamantanone (62)^[26]. Aus Tabelle 4 geht hervor, daß das Molverhältnis der Ketone (59) und (62) sowohl von der Art ihrer Erzeugung als auch von der Zahl der Brückenkopf-Methylgruppen abhängt.

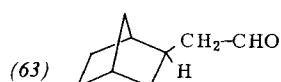
Wie eine Studie über den „Feinmechanismus“ der Umsetzung von 1-Adamantol (54a) mit Acetylenen enthüllte^[27, 28], nimmt der Anteil an 1-Adamantanacetraldehyd (56a) zugunsten des Homoadamantanons (62a) stark ab, wenn man die Schwefelsäurekonzentration von 98 auf 85% erniedrigt (Tabelle 5). Verwendet man anstelle der Schwefelsäure den Komplex Bortrifluorid-Ether als Reaktionsmedium, so steigt die Absolutausbeute von (62a) sogar auf 60%.

Tabelle 5. Relative Ausbeuten der Reaktion von 1-Adamantol (54a) mit Acetylen bei verschiedenen Schwefelsäurekonzentrationen.

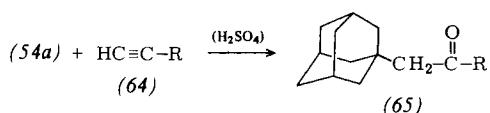
H ₂ SO ₄ -Konz. [Gew.-%]	Relative Ausbeute	
	(56a) [%]	(62a) [%]
98	89.1	10.9
92.5	71.2	28.8
90	66.0	34.0
87.6	60.0	40.0
85.5	57.0	43.0

Unabhängig von der geschilderten Synthese des Aldehyds (56a) und des Ketons (62a) wandelt sich in Schwefelsäure das zunächst gebildete (56a) langsam in 1-Adamantyl-methyl-keton (59a) um, ohne daß die Stufe eines Vinylkations durchschritten werden muß. So konnten Sasaki et al.^[29] bei Einwirkung von Acetylen auf 1-Bromadamantan (24a), das eine wesentlich längere Reaktionszeit als (54a) benötigt, 1-Adamantyl-methyl-keton (59a) als einziges Reaktionsprodukt nachweisen. Das Keton (59a) läßt sich auf diese Weise in 80% Ausbeute gewinnen^[28].

Die Reaktionen der 1,3-Adamantandiole mit Acetylen in Schwefelsäure verlaufen kompliziert und sind deshalb nicht näher untersucht worden. Als Beispiel für die Umsetzung eines sekundären Carbokations der cycloaliphatischen Reihe sei die Synthese von 2-*exo*-Norbornanacetraldehyd (63) (Ausbeute 19%) aus Norbornen und Acetylen genannt^[25].

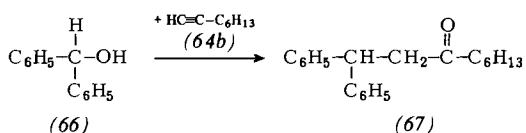


Bei der Übertragung der Anlagerungsreaktionen von Carbokationen auf substituierte Acetylene hat sich gezeigt, daß man aus 1-Adamantol (54a) und 1-Pentin (64a) oder 1-Octin (64b) die erwarteten Ketone (65a) bzw. (65b) in 40 bis 43% Ausbeute erhalten kann, während die analoge Herstellung



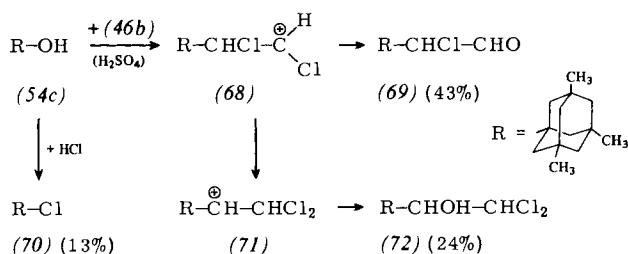
(a), R = *n*-C₃H₇; (b), R = *n*-C₆H₁₃

von 1,1-Diphenyl-3-nonanon (67) aus (64b) und Benzhydrol (66) wesentlich weniger ergiebig ist (Ausbeute 23%). Das besonders reaktionsfähige Phenylacetylen wird unter den Bedingungen dieser Synthesen hauptsächlich zu Acetophenon verseift.



Der Anwendungsbereich der genannten Ketonsynthesen aus Alkyl- und Arylacetylenen wird vor allem dadurch eingeschränkt, daß die Protonierung des Alkins vielfach eine dominierende Rolle spielt. Dagegen treten hier Umlagerungen der als Zwischenstufe fungierenden sekundären Vinylkationen stark in den Hintergrund.

Ein Beispiel für die Gewinnung eines α -Chlorcarbaldehyds ist die näher untersuchte Reaktion von 3,5,7-Trimethyl-1-adamantol (54c) mit 1,2-Dichlorethylen (46b)^[21]. Das zu-



nächst gebildete α -Chlor-carbokation (68) hat zwei Stabilisierungsmöglichkeiten. Es kann entweder direkt zum α -Chlor-1-adamantanacetraldehyd (69) hydrolysiert oder über die Stufe des umgelagerten Kations (71) das 1-(1-Adamantyl)-2,2-dichlorethanol (72) bilden. Zusätzlich wird ein kleiner Teil des Edukts (54c) vom freiwerdenden Chlorwasserstoff in das reaktionsträge 1-Chloradamantan (70) umgewandelt. Die Ausbeuteangaben im Formelbild sind aus dem Gaschromatogramm des destillierten Reaktionsproduktes berechnet.

Intramolekulare Additionen von Carbokationen an eine C—C-Dreifachbindung oder an eine Chlorvinyl-Gruppe bieten die Möglichkeit, zu Cycloalkanonen und Cycloalkylketonen zu gelangen. Derartige unter Ringschluß ablaufende Synthesen, für die bereits Übersichtsarbeiten vorliegen^[30,31], benötigen im allgemeinen kein stark acides Reaktionsmedium, sondern lassen sich schon in Ameisensäure oder Trifluorethanol durchführen.

4. Schlußbetrachtung

Die in der vorliegenden Übersicht behandelten Methoden zur Synthese von Carbonsäuren, Aldehyden und Ketonen sind nicht nur von präparativer Bedeutung, sondern ermöglichen auch einen weiteren Einblick in das Reaktionsverhalten der Carbokationen. So konnte man durch Anlagerung des 1-Adamantyl-Kations an Acetylen zum ersten Mal ein „primäres“ Vinylkation [(55a)] ohne stabilisierenden Substituenten erzeugen und die Reaktionen dieses Kations quantitativ verfolgen. Andererseits hat sich gezeigt, daß bei der Reaktion der Amidomethyl-Kationen mit Chlorolefinen in Schwefelsäure kein Carbokation, sondern ein Oxazinium-Ion als Zwischenstufe durchlaufen wird. Diese Befunde könnten sich als wertvoll für die Planung neuer Synthesen erweisen. Einen Anreiz dazu wird jedoch nicht zuletzt die Verfügbarkeit der Ausgangsstoffe bieten.

Eingegangen am 17. Dezember 1979 [A 307]

- [1] Übersicht: N. N. Crounse, Org. React. 5, 290 (1949).
- [2] Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl., Bd. VIII. Thieme, Stuttgart 1952, S. 642.
- [3] Übersichten: a) H. E. Zaugg, W. B. Martin, Org. React. 14, 52 (1965); b) H. E. Zaugg, Synthesis 1970, 49.
- [4] H. Hellmann, G. Aichinger, H. P. Wiedemann, Justus Liebigs Ann. Chem. 626, 35 (1959).
- [5] K. Bott, Chem. Commun. 1969, 1304.
- [6] K. Bott, Tetrahedron Lett. 1970, 4185.
- [7] K. Bott, Chem. Ber. 106, 2513 (1973).
- [8] Als Gas unter Normaldruck verwendet.
- [9] D. Ben-Ishai, DOS 2626127 (1976), Technion Research and Development Foundation, Haifa.
- [10] D. Ben-Ishai, R. Moshenberg, J. Altman, Tetrahedron 33, 1533 (1977).
- [11] K. Bott, H. Hellmann, Angew. Chem. 78, 932 (1966); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 5, 870 (1966).
- [12] K. Bott, Angew. Chem. 79, 943 (1967); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 6, 946 (1967).
- [13] K. Bott, Chem. Ber. 103, 3850 (1970).
- [14] H. W. Geluk, J. L. M. A. Schlatmann, Tetrahedron 24, 5361 (1968).
- [15] H. W. Geluk, J. L. M. A. Schlatmann, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 88, 13 (1969).
- [16] K. Bott, Chem. Ber. 100, 978 (1967).
- [17] K. Bott, Tetrahedron Lett. 1968, 4979.
- [18] V. Mark, L. Zengierski, V. A. Pattison, L. E. Walker, J. Am. Chem. Soc. 93, 3538 (1971).
- [19] C. S. Rondestvedt, Org. React. 11, 189 (1960).
- [20] P. T. Lansbury, R. C. Stewart, Tetrahedron Lett. 1973, 1569.
- [21] K. Bott, Tetrahedron Lett. 1970, 4301.
- [22] R. B. Woodward, R. Hoffmann, Angew. Chem. 81, 797 (1969); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 781 (1969).

- [23] R. R. Schmidt, *Synthesis* 1972, 333.
 [24] K. Bott, *Tetrahedron Lett.* 1969, 1747.
 [25] K. Bott, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 766, 51 (1972).
 [26] K. Bott, *Chem. Commun.* 1969, 1349.
 [27] D. R. Kell, F. J. McQuillin, *Chem. Commun.* 1970, 599.
 [28] D. R. Kell, F. J. McQuillin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1972, 2100.
 [29] T. Sasaki, S. Eguchi, T. Toru, *Chem. Commun.* 1968, 780.
 [30] P. T. Lansbury, *Acc. Chem. Res.* 5, 311 (1972).
 [31] M. Hanack, *Angew. Chem.* 90, 346 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 333 (1978).

3-Phenylpropylamine, eine neue Stoffklasse systemisch wirksamer Fungicide

Von Walter Himmelle und Ernst-Heinrich Pommer^[*]

Professor Matthias Seefelder zum 60. Geburtstag gewidmet

Die biologische Wirksamkeit von 3-Phenylpropylaminen ist nicht ausschließlich konstitutionsbedingt. Es konnte nachgewiesen werden, daß die fungicide Wirkung von (partiell hydrierten) Verbindungen aus dieser Stoffklasse auch durch die Molekülgestalt wesentlich beeinflußt wird. Eine Optimierung der Konfigurationsmerkmale – durch viele Beispiele illustriert, die ihrerseits nur ein kleiner Teil der geprüften Verbindungen sind – führt zu Substanzen mit hervorragenden Eigenschaften, z. B. *N*-[3-(4-*tert*-Butyl-1-cyclohexenyl)-2-methylpropyl]-*cis*-2,6-dimethylmorpholin.

1. Einleitung: Bedeutung der Fungicide für den Getreidebau

Amine wie *N*-Tridecyl-2,6-dimethylmorpholin (Tridemorph) und *N*-Cyclododecyl-2,6-dimethylmorpholin (Dodemorph) wirken bei Getreide gegen spezielle Pilzarten. Auch andere 2,6-Dimethylmorpholine mit geeigneten Substituenten am Stickstoff und auch am Heterocyclus haben sehr gute fungicide Eigenschaften, insbesondere gegen echte Mehltau-pilze^[1].

Im intensiven Getreideanbau spielen heute neben einer ausgewogenen Düngung gezielte Pflanzenschutzmaßnahmen eine bedeutende Rolle. Während zunächst der Schwerpunkt auf dem Gebiet der Unkraut- und Ungräserbekämpfung lag, so ist, abgesehen von der seit langer Zeit üblichen Saatgutbeizung, in den letzten zehn bis fünfzehn Jahren die Anwendung von Fungiciden zur Bekämpfung von Fuß-, Blatt- und Ährenkrankheiten als wichtiger Faktor zur Ertragssicherung und -steigerung erkannt worden. Bei der Mehltaubekämpfung in Gerste gelang 1971 durch Einführung des systemischen Fungicids Tridemorph ein Durchbruch; je nach Krankheitsbefall können Ertragssteigerungen um zehn Prozent und wesentlich mehr erreicht werden. Dieses Fungicid ist auch gegen Weizenmehltau gut wirksam, jedoch beobachteten wir bei einigen Weizensorten und unter ungünstigen Anwendungsbedingungen, daß die Pflanzenverträglichkeit nicht zufriedenstellend ist. Die Suche nach neuen Wirkstoffen ohne diesen Mangel, die aber gleichzeitig auch noch gegen andere bedeutende pflanzenpathogene Pilze wirksam

sind, z. B. Getreiderostpilze, war der Ausgangspunkt für diese Arbeit.

Unter den Schädlingen, die Blattkrankheiten des Getreides verursachen, sind die echten Mehltaupilze aus der Gattung *Erysiphe* sowie die Rostpilze aus der Gattung *Puccinia* als die wichtigsten anzusehen. Man schätzt, daß allein in Westeuropa eine Getreideanbaufläche von mehr als sechs Millionen Hektar befallsgefährdet ist. Da der Landwirt u. a. aus ökonomischen Gründen möglichst geringe Mengen an Pflanzenbehandlungsmitteln verwenden möchte, bevorzugt er Fungicide, die ein breites Wirkungsspektrum aufweisen und damit die Anwendung von mehreren, spezifisch wirksamen Produkten überflüssig machen. Die Wirksamkeit herkömmlicher Fungicide, beispielsweise Dithiocarbamate, wird dadurch begrenzt, daß sie im wesentlichen die Pflanzenoberfläche nur durch direkten Kontakt mit der Pilzspore schützen; dabei sind sie Regen, Luft, Wind, Licht usw. ausgesetzt und können bei schnellem Neuzuwachs vielen Pflanzeiteilen keinen Schutz geben. Von einem systemischen Fungicid erwartet man dagegen folgende Eigenschaften:

1. leichte Aufnahme über Blätter und Wurzeln, unabhängig von der Pflanzenart;
2. schnellen Transport und schnelle Verteilung in der ganzen Pflanze, unabhängig davon, ob es sich um einjährige oder verholzte Pflanzen (Bäume) handelt;
3. breites fungicides Wirkungsspektrum;
4. auch nach Erreichung fungitoxischer Konzentrationen im Pflanzengewebe gute Verträglichkeit; anhaltende Wirksamkeit auch bei „Verdünnung“ des Fungicids infolge Neuzuwachs;
5. Abbau der fungicid wirksamen Substanz zu unbedenklichen Metaboliten innerhalb eines bestimmten Zeitraums zwischen letzter Applikation und Ernte.

Die untersuchten fungicid wirksamen 3-Phenylpropylamine zeichnen sich durch systemische Eigenschaften aus. Da es

[*] Dr. W. Himmelle
Hauptlaboratorium der BASF Aktiengesellschaft
D-6700 Ludwigshafen

Dr. E.-H. Pommer
Versuchsstation Limburgerhof der BASF Aktiengesellschaft
D-6703 Limburgerhof