

Tscherniac-Einhorn-Synthesen mit Chlorolefinen und Acetylen¹⁾

Kaspar Bott

Forschungslaboratorien der Chemischen Werke Hüls AG, D-4370 Marl, Kreis Recklinghausen

Eingegangen am 13. April 1973

Die Reaktion von Amidomethyl-Kationen mit den 1,1-Dichlorolefinen **1** in Schwefelsäure führt über eine cyclische Zwischenstufe zu den β -Amidocarbonsäuren **3**. Entsprechend werden beim Ersatz von **1** durch Vinylchlorid (**8a**), 1,2-Dichloräthylen (**8b**) oder Acetylen die *N*-Acyl- β -aminopropionaldehyde **9** gebildet. In Chlorkohlenwasserstoffen als Lösungsmittel können die aus Phthalimidomethyl-hexachloroantimonat und *cis*- bzw. *trans*-1,2-Dichloräthylen resultierenden Cycloaddukte **10a** und **b** mit großer sterischer Reinheit isoliert werden.

Tscherniac-Einhorn Syntheses with Chloroolefins and Acetylene¹⁾

Amidomethyl cations react with the 1,1-dichloroolefins **1** in sulphuric acid *via* a cyclic intermediate to afford the β -amidocarboxylic acids **3**. The analogous amidomethylation of vinyl chloride (**8a**), 1,2-dichloroethylene (**8b**), or acetylene results in the production of *N*-acyl- β -aminopropanals **9**. Starting from phthalimidomethyl hexachloroantimonate and the two isomers of 1,2-dichloroethylene in chloroalkanes as solvents it was possible to isolate the corresponding cycloadducts **10a** and **b** in high steric purity.

Seit ihrer Entdeckung vor mehr als 70 Jahren ist die nach *Tscherniac* und *Einhorn* benannte Einführung des Amidomethylrestes in einen aromatischen Ring²⁾ oder in eine aktivierte Methylengruppe³⁾ dem klassischen Substitutionsprinzip treu geblieben. Da diese Synthesen normalerweise in starker Schwefelsäure als Reaktionsmedium ablaufen, war zu erwarten, daß die Umsetzung geeigneter Amidomethyl-Kationen mit den 1,1-Dichlorolefinen **1** unter den genannten Bedingungen die *N*-acylierten β -Aminocarbonsäuren **3** liefern würde. Nach unseren Untersuchungen^{4,5)} ist nämlich mit der Anlagerung von Carbokationen an 1,1-Dichloräthylen oder Trichloräthylen in Schwefelsäure eine Solvolyse zu alkylsubstituierten Essigsäuren bzw. Chloressigsäuren verbunden. Auch für die analoge Amidomethylierung der 1-Chlorolefine **8** und des Acetylen zu den β -Phthalimido-propionaldehyden **9** durfte als Modellreaktion die bereits bekannte Herstellung von 1-Adamantylacetaldehyden aus Adamantanolen und Acetylen oder 1,2-Dichloräthylen (**8b**) zugrunde gelegt werden^{6,7)}.

Sowohl die Chlorolefine **1** und **8** als auch das Acetylen benötigen wegen ihrer geringen Basizität besonders elektronenarme Amidomethyl-Kationen als Reaktions-

1) Die unter l. c. 7), 9) und 10) zitierten Arbeiten gelten als vorläufige Mitteilungen.

2) Übersichtsreferat: *H. E. Zaugg* und *W. B. Martin*, Org. Reactions **14**, 52 (1965).

3) *H. Hellmann*, *G. Aichinger* und *H. P. Wiedemann*, Liebigs Ann. Chem. **626**, 35 (1959).

4) *K. Bott* und *H. Hellmann*, Angew. Chem. **78**, 932 (1966); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **5**, 870 (1966).

5) *K. Bott*, Chem. Ber. **103**, 3850 (1970).

6) *K. Bott*, Liebigs Ann. Chem. **766**, 51 (1972).

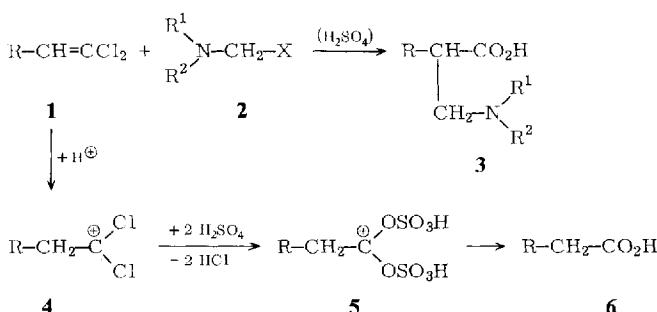
7) *K. Bott*, Tetrahedron Lett. **1970**, 4301.

partner. Bei der Wahl des Amidomethylierungsmittels **2** haben sich deshalb auf der Seite des Säureamidbausteins die Phthalimido-, die Maleinimido-, die Trichloracetamido- und die Trifluoracetamido-Gruppe als vorteilhaft erwiesen, während für X außer den üblichen anionischen Resten wie Chlor oder Hydroxyl auch die Säureamidkomponenten $R^1R^2N^-$ infrage kommen. Eine weitere Möglichkeit zur Erzeugung der erforderlichen Amidomethyl-Kationen besteht darin, daß man das betreffende Carbonsäureamid und Formaldehyd vor Zugabe des Alkens **1** oder **8** in Schwefelsäure löst.

Die einzelnen Chlorolefine zeigen gegenüber dem elektrophilen Agenz **2** eine deutlich abgestufte Reaktionsfähigkeit, die in den unterschiedlichen Reaktionstemperaturen zum Ausdruck kommt. Diese betragen für Vinylchlorid⁸⁾ 0 bis 5°C, für 1,1-Dichloräthylen und dessen Alkylderivate 5 bis 15°C, für 1,2-Dichloräthylen 30 bis 35°C, für Trichloräthylen 40 bis 50°C und schließlich für 2-Brom-1,1-dichloräthylen 50 bis 60°C.

β -Amidocarbonsäuren⁹⁻¹²⁾

Die *Tscherniac-Einhorn*-Synthesen mit den 1,1-Dichlorolefinen **1** werden in 95 proz. Schwefelsäure ausgeführt und verlaufen bei Verwendung von *N*-(Hydroxymethyl)-phthalimid (**2a**) oder seiner Tetrachlorverbindung **2b** besonders ergiebig. Wie ein Vergleich in der Tabelle zeigt, hat der Einbau einer Trichlor- oder einer Trifluoracetamidomethylgruppe immer einen beträchtlichen Abfall der β -Amidocarbonsäure-Ausbeute im Gefolge.



R-Schlüssel siehe Tab.

In Abwesenheit von **2** erleiden die Olefine **1** durch die Schwefelsäure eine Umwandlung in die Carbonsäuren **6**. Diese Solvolyse, bei der die Carbokationen **4** und **5** als kurzlebige Zwischenstufen anzunehmen sind, muß in jedem Fall mit kleinerer Geschwindigkeit einhergehen als die Bildung der Aminosäuren **3**.

Für die Gewinnung von *N*-acylierten β -Alaninen **3**, in denen R eine aliphatische Seitenkette mit einem Arylrest repräsentiert, muß dieser durch einen stark elektronen-anziehenden Kernsubstituenten vor der Amidomethylierung geschützt werden. Aus

⁸⁾ Eingesetzt als Gas unter Normaldruck.

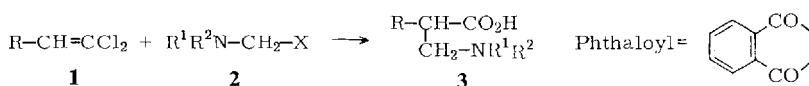
⁹⁾ K. Bott, Chem. Commun. **1969**, 1304.

¹⁰⁾ K. Bott, Tetrahedron Lett. **1970**, 4185.

¹¹⁾ Chemische Werke Hüls AG (Erf. K. Bott), D.B.P. 1933 502 (1969) [C. A. **74**, 88298 q (1971)].

¹²⁾ Chemische Werke Hüls AG (Erf. K. Bott), D.B.P. 2019016 (1970) [C. A. **76**, 59253 g (1972)].

β -Amidocarbonsäuren **3a–p** aus 1,1-Dichlorolefinen **1** und Amidomethylverbindungen **2**

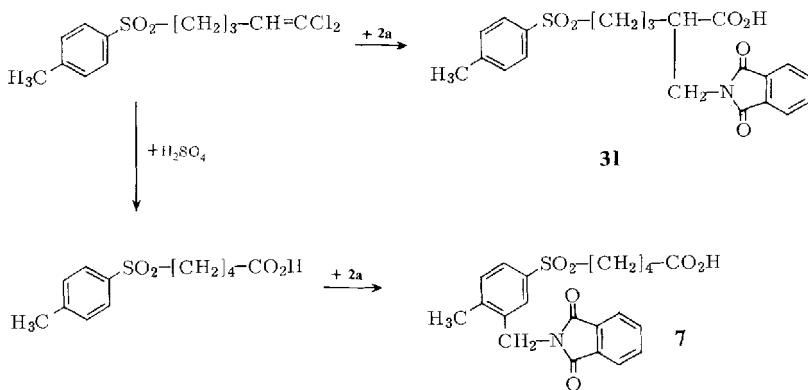


R	β -Amidocarbonsäure 3		Amidomethylierungskomponente 2 (in %) ^{a)}	Ausb. an 3 (in %) ^{a)}
	R ¹	R ²		
3a Cl		Phthaloyl	X = OH <i>N</i> -(Hydroxymethyl)-phthalimid (2a)	94
3b Cl		Cl ₄ -Phthaloyl	X = OH 3,4,5,6-Tetrachlor- <i>N</i> -(hydroxymethyl)-phthalimid (2b)	92
3c Cl			X = OH <i>N</i> -(Hydroxymethyl)-maleinimid (2c)	73
3d Cl	H	CCl ₃ CO	X = CCl ₃ CONH <i>N,N'</i> -Methylenbis-(trichloracetamid) (2d)	88
			Trioxan + Trichloracetamid	74
3e Cl	H	CF ₃ CO	X = OH <i>N</i> -(Hydroxymethyl)-trifluoracetamid (2e)	64
3f Br		Phthaloyl	2a	91
3g Br		Cl ₄ -Phthaloyl	2b	90
3h Br	H	CCl ₃ CO	Trioxan + Trichloracetamid	60
3i	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	Phthaloyl	2a	94
3j	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	H CCl ₃ CO	X = OH <i>N</i> -(Hydroxymethyl)-trichloracetamid (2f)	35
3k	Cl-[CH ₂] ₃ -	Phthaloyl	2a	93
3l	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂ -[CH ₂] ₃ -	Phthaloyl	2a	95
3m	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ SO ₂ -[CH ₂] ₃ -	Phthaloyl	2a	97
3n	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ SO ₂ -[CH ₂] ₃ -		2c	98
3o		Phthaloyl	2a	95
3p	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Phthaloyl	2a	92

^{a)} Die Ausbeuten beziehen sich auf die im Unterschuß eingesetzte Reaktionskomponente.

dem gleichen Grunde empfiehlt es sich, bei der Herstellung der 2-(Phthalimidomethyl)-5-(*p*-tolylsulfonyl)valeriansäure (**3l**) einen Überschuß an *N*-(Hydroxymethyl)phthalimid (**2a**) zu vermeiden. Läßt man in dem genannten Beispiel das 1,1-Dichlor-5-(*p*-tolylsulfonyl)-1-penten [**1**, R = 3-(*p*-Tolylsulfonyl)propyl] zunächst nur mit Schwefelsäure reagieren und fügt nach Beendigung der „Acidolyse“ die Komponente **2a** hinzu, so resultiert als Endprodukt die mit **3l** isomere Carbonsäure **7**. Die Konstitution

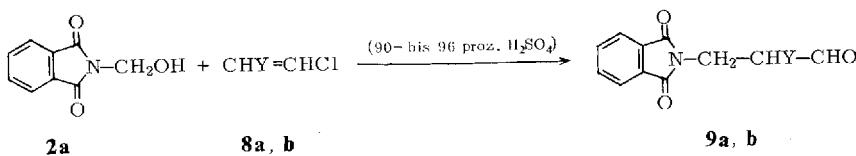
der 2-(Phthalimidomethyl)-5-(*p*-tolylsulfonyl)valeriansäure (**3I**) geht eindeutig aus dem NMR-Spektrum hervor, welches die aromatischen und aliphatischen Protonen der *p*-Tolylsulfonyl-Gruppe im erwarteten Verhältnis wiedergibt.



Die als letztes Synthesebeispiel in der Tabelle angegebene 2-(*p*-Nitrophenyl)-3-phthalimidopropionsäure (**3p**) ist deshalb interessant, weil zu ihrer Entstehung das Phthalimidomethyl-Kation mit seinem „positiv geladenen Ende“ nicht in der β -Stellung, sondern am α -C-Atom des Styrolsystems angreifen muß.

β -Amidoaldehyde^{7,9)}

Die Umsetzung von Vinylchlorid (**8a**) und *cis*- oder *trans*-1,2-Dichloräthylen (**8b**) mit *N*-(Hydroxymethyl)phthalimid (**2a**) öffnet einen einfachen Weg zu den 3-Phthalimidopropionaldehyden **9a** und **b**.



	Y	Ausb. an 9 (in %)
a	H	83
b	Cl	53

Anstelle von **8a** lässt sich mit gleichem Erfolg auch Acetylen verwenden. Diese schon bei 5 bis 10°C und unter Normaldruck ablaufende Reaktion ist in wenigen Minuten abgeschlossen. Ihr Ende kann leicht am Stillstand der Acetylenaufnahme abgelesen werden.

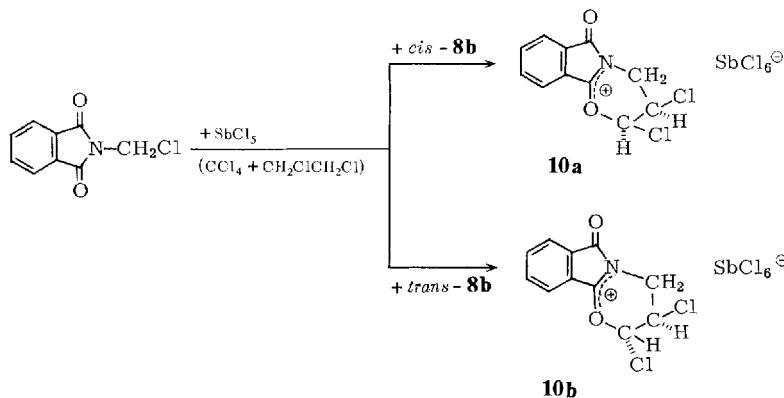
Der in gleicher Weise aus *N*-(Hydroxymethyl)maleinimid (**2c**) und Acetylen synthetisierte 3-Maleinimidopropionaldehyd war wegen seiner großen Polymerisationsfreudigkeit nicht als reine Substanz isolierbar. Die im Rohprodukt mit einer Hydroxylammoniumchlorid-Lösung titrimetrisch bestimmte Aldehydausbeute betrug 80%.

Erläuterungen zum Reaktionsablauf

Die durch Schwefelsäure bewirkte Verseifung der 1,1-Dichlorolefine **1** zu den Carbonsäuren **6** ist stets mit einer Entbindung von Chlorwasserstoff gekoppelt. Im Gegensatz dazu wird bei der Synthese der 2-Alkyl-3-phthalimidopropionsäuren (z. B. **3i**) keine HCl-Freisetzung beobachtet, wenn man die Reaktionstemperatur nicht über 5°C ansteigen läßt. Auffallend ist weiterhin, daß sich die eingangs genannte Anlagerung „echter“ Carbenium-Ionen an Trichloräthylen erst in einem Temperaturbereich zwischen 80 und 100°C vollzieht, während die Amidomethylierung derselben Olefins unter viel mildereren Bedingungen eintritt.

Beide Befunde legen die synchrone Bildung eines cyclischen Zwischenprodukts nahe, das für die Addition des Phthalimidomethyl-Kations sowohl an *cis*- als auch an *trans*-1,2-Dichloräthylen unten angegeben ist. Durch die Einwirkung eines äquimolaren Gemisches von Antimonpentachlorid und *N*-(Chlormethyl)phthalimid auf die reinen Isomeren des Olefins **8b** gelang es, die erwarteten Cycloaddukte **10a** und **b** als kristallisierte Hexachloroantimonate zu fassen.

Aus den Kernresonanzspektren der zwei Dihydrooxazinium-hexachloroantimonate geht hervor, daß die sterische Reinheit von **10a** und **b** mindestens 90% betragen muß. Beim Versetzen mit Wasser wandeln sich die isolierten Salze rasch in den 2-Chlor-3-phthalimidopropionaldehyd (**9b**) um.



Der vorgeschlagene Synchronmechanismus für die Erzeugung der Synthesezwischenstufe aus **1** oder **8** und dem betreffenden Amidomethyl-Kation läßt auch nach der von *Woodward* und *Hoffmann* aufgestellten Regel¹³⁾ auf einen Übergangszustand mit niedrigem Energieinhalt schließen. Als zusätzliche Stütze für den einstufigen Aufbau des Dihydrooxazinrings bieten sich stereochemische Arbeiten an, die *Schmidt*¹⁴⁾ im Rahmen der Amidomethylierung stärker basischer Olefine als **1** und **8** ausgeführt hat.

Herrn Prof. Dr. *H. Hellmann* bin ich für das entgegengebrachte Interesse, den Herren Dr. *F. Salzer*, Dr. *R. Wickbold*, Dr. *P.-J. Frenzel*, *G. Peitscher* und *G. Zurhausen* für die Ausführung der Analysen zu Dank verpflichtet.

¹³⁾ *R. B. Woodward* und *R. Hoffmann*, Angew. Chem. **81**, 797 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 781 (1969).

¹⁴⁾ *R. R. Schmidt*, Synthesis **1972**, 333.

Experimenteller Teil

β -Amidocarbonsäuren

Herstellung der Ausgangssubstanzen

3,4,5,6-Tetrachlor-N-(hydroxymethyl)phthalimid (2b): 20.0 g 3,4,5,6-Tetrachlorphthalimid werden mit 4.2 g Paraformaldehyd und 0.60 g Kaliumcarbonat in 150 ml Dioxan 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf 20°C filtriert man und versetzt das Filtrat mit 200 ml 10proz. Formalin-Lösung. Die ausgefallenen Kristalle werden nach 12stdg. Stehenlassen bei 20°C abfiltriert; Ausb. 16.9 g. Die Substanz spaltet beim Erhitzen Formaldehyd ab.

$C_9H_3Cl_4NO_3$ (315.0) Ber. C 34.32 H 0.96 N 4.45 Gef. C 34.47 H 1.01 N 4.51

1,1-Dichlor-3-(*p*-nitrophenyl)-1-propen (1, R = *p*-Nitrobenzyl): Eine Mischung aus 15.0 g *p*-Nitrobenzylchlorid, 30 g 1,1-Dichloräthylen, 30 ml Nitrobenzol und 4.0 g Eisentrichlorid wird 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach der Hydrolyse mit Eis nimmt man in Methylenechlorid auf und fraktioniert durch Vak.-Destillation. Es fallen 12.1 g vom Sdp. 110–113°C/0.1 Torr, n_D^{20} 1.5846, an.

$C_9H_7Cl_2NO_2$ (232.1) Ber. C 46.57 H 3.04 Cl 30.55 N 6.03
Gef. C 46.74 H 3.01 Cl 30.28 N 5.76

1,1-Dichlor-5-(*p*-tolylsulfonyl)-1-penten [1, R = 3-(*p*-Tolylsulfonyl)propyl]: Eine aus 7.2 g Kalium und 28.7 g *p*-Toluolsulfinsäure in 150 ml *n*-Butanol bereitete Lösung wird mit 30.8 g 1,1,5-Trichlor-1-penten 10 h unter Rückfluß gerührt. Man arbeitet mit Wasser und Äther auf, destilliert die organische Phase i. Vak. und kristallisiert die bei 180–190°C/0.5 Torr siedende Fraktion (33.4 g) aus Methanol (–70°C) um. Das reine Produkt schmilzt bei 34°C.

$C_{12}H_{14}Cl_2O_2S$ (293.2) Ber. C 49.15 H 4.81 Cl 24.19 O 10.91
Gef. C 48.90 H 4.82 Cl 24.12 O 11.10

1,1-Dichlor-5-(*p*-nitrophenylsulfonyl)-1-penten [1, R = 3-(*p*-Nitrophenylsulfonyl)propyl]: 18.5 g *p*-Nitrothiophenol werden in 140 ml 80proz. Äthanol mit 7.0 g Kaliumhydroxid neutralisiert. Nach Zugabe von 20.0 g 1,1,5-Trichlor-1-penten erhitzt man 4 h unter Rückfluß. Das gebildete (5,5-Dichlor-4-pentenyl)(*p*-nitrophenyl)sulfid wird durch Abdampfen des Äthanols und Behandeln des Rückstands mit Methylenechlorid/Wasser isoliert. Von dem rohen Thioäther (33.8 g) oxidiert man 12.4 g in 60 ml Essigsäure durch Eintropfen von 17.5 g 43proz. Peressigsäure (in Eisessig) bei 20°C und lässt 5 h nachreagieren. Das durch Zugabe von 100 ml Wasser ausgefallene 1,1-Dichlor-5-(*p*-nitrophenylsulfonyl)-1-penten (13.2 g) wurde aus Methanol (0°C) umkristallisiert, Schmp. 85–86°C.

$C_{11}H_{11}Cl_2NO_4S$ (324.2) Ber. C 40.75 H 3.42 N 4.32 S 9.89
Gef. C 40.64 H 3.35 N 4.34 S 9.92

1,1-Dichlor-5-phthalimido-1-penten (1, R = 3-Phthalimidopropyl): 7.15 g Kalium-phthalimid werden mit 6.7 g 1,1,5-Trichlor-1-penten in 50 ml Dimethylformamid 1 h auf 110°C erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. und Waschen des Rückstands mit Wasser verbleiben 10.4 g mit dem Schmp. 106°C (aus Methanol, 0°C).

$C_{13}H_{11}Cl_2NO_2$ (284.1) Ber. C 54.96 H 3.90 Cl 24.96 N 4.93 O 11.26
Gef. C 54.69 H 3.84 Cl 24.82 N 4.94 O 11.54

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Aminosäuresynthese: Man löst das Amidomethylierungsmittel **2** bei Raumtemp. in 95proz. Schwefelsäure und röhrt anschließend 1.5–6 h mit der ungesättigten Komponente **1** bei der jeweils erforderlichen Reaktionstemperatur. Durch Hydrolyse mit Eis wird die *N*-acylierte β -Aminocarbonsäure **3** abgeschieden.

2-Chlor-3-phthalimidopropionsäure (3a): Man läßt eine Lösung von 15.0 g *N*-(Hydroxymethyl)phthalimid (2a) in 150 ml Schwefelsäure 3 h bei 48°C mit 30 g Trichloräthylen reagieren. Nach der Hydrolyse werden durch Filtration 19.6 g und durch Ausschütteln des Filtrats mit Methylenchlorid 0.72 g 3a, Schmp. 168–169°C (aus Xylool bei 20°C), gewonnen (Gesamtausb. 94%).

$C_{11}H_8ClNO_4$ (253.6) Ber. C 52.09 H 3.18 Cl 13.98 N 5.52 O 25.24
Gef. C 51.97 H 3.06 Cl 13.75 N 5.54 O 25.22

2-Chlor-3-(3,4,5,6-tetrachlorphthalimidopropionsäure (3b): 11.1 g 3,4,5,6-Tetrachlor-*N*-(hydroxymethyl)phthalimid (2b) in 100 ml Schwefelsäure werden mit 20 g Trichloräthylen durch 5stdg. Erhitzen auf 55°C zur Umsetzung gebracht. Man reinigt das nach der Hydrolyse abgesaugte Produkt durch Extraktion im Soxhlet (Lösungsmittel: 500 ml Toluol). Bei 0°C werden 12.7 g (92%) 3b, Schmp. 232°C, abfiltriert.

$C_{11}H_4Cl_5NO_4$ (391.5) Ber. C 33.75 H 1.03 N 3.58 O 16.35
Gef. C 33.81 H 1.06 N 3.48 O 16.49

2-Chlor-3-maleinimidopropionsäure (3c): Man röhrt 45 g Trichloräthylen mit einer Lösung von 15.0 g *N*-(Hydroxymethyl)maleinimid (2c) in 200 ml Schwefelsäure 6 h bei 48°C. Aus dem „Hydrolysat“ wird die rohe Amidocarbonsäure durch 15stdg. Perforation mit Methylenchlorid gewonnen. Man destilliert den Eindampfrückstand der Methylenchlorid-Lösung nach Zugabe von 100 mg 4-*tert*-Butylbrenzcatechin und kristallisiert das Destillat (19.2 g, Sdp. 175–190°C/0.2 Torr) aus 400 ml Toluol (0°C) um. Ausb. 17.5 g (73%), Schmp. 142 bis 143°C.

$C_7H_6ClNO_4$ (203.6) Ber. C 41.29 H 2.97 Cl 17.42 N 6.88 O 31.43
Gef. C 41.58 H 2.98 Cl 17.74 N 6.79 O 31.11

2-Chlor-3-(trichloracetamido)propionsäure (3d)

a) Nach 4stdg. Einwirkung von 30 g Trichloräthylen auf 15.0 g *N,N'*-Methylenbis(trichloracetamid) (2d) in 150 ml Schwefelsäure bei 45°C hydrolysiert man und schüttelt 12 mal mit Methylenchlorid aus. Die *N*-geschützte Aminosäure wird mit eiskalter Soda-Lösung aus der organischen Phase extrahiert und durch Ansäuern der wäßrigen Salz-Lösung freigesetzt. Man gewinnt durch Abfiltrieren 6.60 g und durch Ausschütteln des Filtrats mit Methylenchlorid 3.91 g 3d, Schmp. 96–97°C (aus Toluol, 0°C), Gesamtausbeute 88%.

$C_5H_5Cl_4NO_3$ (268.9) Ber. C 22.33 H 1.87 N 5.21 O 17.85
Gef. C 22.74 H 1.91 N 5.14 O 17.67

b) Man röhrt zunächst eine Lösung von 10.0 g Trichloracetamid in 150 ml Schwefelsäure mit 4.50 g Trioxan 1 h bei 20°C und läßt anschließend mit 40 g Trichloräthylen wie oben reagieren. Nach der Hydrolyse wird das Produkt mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus 100 ml Toluol (0°C) umkristallisiert. Es fallen 11.8 g 3d an. Durch Behandeln der Mutterlauge mit kalter Soda-Lösung und Ansäuern der wäßr. Phase lassen sich weitere 0.50 g der Substanz in reiner Form isolieren (Gesamtausb. 74%).

2-Chlor-3-(trifluoracetamido)propionsäure (3e): Man setzt 4.56 g *N*-(Hydroxymethyl)trifluoracetamid (2e) mit 16 g Trichloräthylen in 55 ml Schwefelsäure (2 h bei 45°C) um und perforiert nach der Hydrolyse 6 h mit Äther. Bei der Destillation des Eindampfrückstands der Ätherlösung resultieren 4.51 g (64%) 3e, Sdp. 126–131°C/0.1 Torr, Schmp. 92°C (aus Toluol, 20°C).

$C_5H_5ClF_3NO_3$ (219.6) Ber. C 27.35 H 2.29 N 6.38 Cl 16.15
Gef. C 27.51 H 2.30 N 6.48 Cl 16.31

2-Brom-3-phthalimidopropionsäure (3f): Aus der 5 stdg. Einwirkung von 77 g 2-Brom-1,1-dichloräthylen (**1**, R = Br) auf 39.0 g **2a** in 125 ml Schwefelsäure bei 58–60°C gewinnt man durch Abfiltrieren und Waschen der nach der Hydrolyse abgeschiedenen Kristalle mit Pentan 59.8 g (91%) **3f**, Schmp. 172–173°C (aus Toluol, Lit.¹⁵⁾ 169–170°C).

2-Brom-3-(3,4,5,6-tetrachlorphthalimido)propionsäure (3g): Eine Lösung von 12.6 g **2b** in 100 ml Schwefelsäure wird mit 30 g 2-Brom-1,1-dichloräthylen (**1**, R = Br) 5 h bei 55°C gerührt. Aus dem „Hydrolysat“ werden 15.7 g (90%) **3g**, Schmp. 255–256°C (aus Toluol, 0°C), abfiltriert.

$C_{11}H_4BrCl_4NO_4$ (435.9) Ber. C 30.31 H 0.92 Br 18.33 N 3.21 O 14.68
Gef. C 30.41 H 0.89 Br 18.02 N 3.25 O 14.71

2-Brom-3-(trichloracetamido)propionsäure (3h): Man läßt 10.0 g Trichloracetamid in 100 ml Schwefelsäure zunächst mit 4.0 g Trioxan 1 h bei 20°C und dann mit 40 g 2-Brom-1,1-dichloräthylen 6 h bei 47°C reagieren. Nach der Hydrolyse isoliert man das Produkt durch 7 stdg. Perforation mit Äther und kristallisiert den Eindampfrückstand der Ätherlösung aus Toluol (0°C) um. Ausb. 11.5 g (60%), Schmp. 121–122°C.

$C_5H_5BrCl_3NO_3$ (313.4) Ber. C 19.16 H 1.61 N 4.47 O 15.32
Gef. C 19.44 H 1.62 N 4.46 O 15.36

2-(p-Nitrobenzyl)-3-phthalimidopropionsäure (3i): Eine auf 5°C gekühlte Lösung von 3.00 g **2a** in 35 ml Schwefelsäure wird bei dieser Temperatur nach Zugabe von 2.00 g 1,1-Dichlor-3-(*p*-nitrophenyl)-1-propen (**1**, R = *p*-Nitrobenzyl) 2 h gerührt. Die nach der Hydrolyse abgeschiedene Amidocarbonsäure behandelt man zur Entfernung von überschüssigem **2a** 2 h bei 50°C mit 300 ml Wasser und filtriert sie bei 20°C ab. Es werden 2.88 g (94%) vom Schmp. 213–214°C (aus Äthanol, 0°C) erhalten.

$C_{18}H_{14}N_2O_6$ (354.3) Ber. C 61.01 H 3.98 N 7.91 O 27.09
Gef. C 61.06 H 3.96 N 7.85 O 27.10

2-(*p*-Nitrobenzyl)-3-(trichloracetamido)propionsäure (3j): Man trägt nacheinander *N*-(Hydroxymethyl)trichloracetamid (**2f**), das durch Verschmelzen von 5.60 g Trichloracetamid mit 1.20 g Paraformaldehyd bei 100°C (Katalysator: Kaliumcarbonat) hergestellt wird, und 4.00 g 1,1-Dichlor-3-(*p*-nitrophenyl)-1-propen in 40 ml gekühlte Schwefelsäure ein. Nach 4 stdg. Reaktion bei 10°C wird hydrolysiert und die ausgefallene Propionsäure **3j** aus Toluol (0°C) umkristallisiert, Schmp. 115–116°C, 2.23 g (35%).

$C_{12}H_{11}Cl_3N_2O_5$ (369.6) Ber. C 38.99 H 3.00 Cl 28.78 N 7.58 O 21.64
Gef. C 39.27 H 3.00 Cl 28.67 N 7.34 O 21.61

5-Chlor-2-(phthalimidomethyl)valeriansäure (3k): Das aus der Umsetzung von 15.0 g **2a** mit 10.0 g 1,1,5-Trichlor-1-penten (**1**, R = 3-Chlorpropyl) in 100 ml Schwefelsäure bei 5°C (Reakt.-Zeit 4 h) resultierende Produkt wird mit Methylchlorid ausgeschüttelt und durch Rühren in Pentan zur Kristallisation gebracht. Die weitere Reinigung der abfiltrierten Kristalle erfolgt durch 2maliges Aufschämmen in jeweils 1.2 Liter Wasser (20°C). Ausb. 15.8 g (93%), Schmp. 111–112°C (aus Benzol/Cyclohexan 1:1).

$C_{14}H_{14}ClNO_4$ (295.7) Ber. C 56.86 H 4.77 Cl 11.99 N 4.74 O 21.64
Gef. C 56.56 H 4.76 Cl 12.09 N 4.69 O 21.87

5-Chlor-2-(phthalimidomethyl)valeriansäure-methylester (3k-Methylester): Schmp. 76°C (aus Methanol, 0°C).

$C_{15}H_{16}ClNO_4$ (309.7) Ber. C 58.16 H 5.21 Cl 11.45 N 4.52 O 20.66
Gef. C 58.14 H 5.18 Cl 11.19 N 4.52 O 20.92

¹⁵⁾ S. Gabriel, Ber. Deut. Chem. Ges. **40**, 2648 (1907).

2-(Phthalimidomethyl)-5-(*p*-tolylsulfonyl)valeriansäure (3l): Nach 4 stdg. Reaktion von 3.50 g **2a** mit 5.0 g 1,1-Dichlor-5-(*p*-tolylsulfonyl)-1-penten [**1**, R = 3-(*p*-Tolylsulfonyl)propyl] in 50 ml Schwefelsäure bei 10°C werden mit Eis und 20 ml Benzol (zur Kristallisierungsförderung) 6.77 g (95%) **3l**, Schmp. 135–136°C (aus Toluol), abgeschieden.

¹H-NMR (CD₃COCD₃, innerer Standard Octamethyltetrasiloxan): *p*-CH₃C₆H₄SO₂ τ = 2.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H) und 7.59 (s, 3H).

C₂₁H₂₁NO₆S (415.4) Ber. C 60.71 H 5.10 N 3.37 O 23.11 S 7.72
Gef. C 60.48 H 5.09 N 3.38 O 23.09 S 7.90

5-[4-Methyl-3-(phthalimidomethyl)phenylsulfonyl]valeriansäure (7): Abweichend vom vorgehenden Beispiel werden 1.00 g des Dichlorolefins [**1**, R = 3-(*p*-Tolylsulfonyl)propyl] zunächst 2 h bei 20°C in 10 ml Schwefelsäure „solvolyisiert“ und nach Zugabe von 0.70 g **2a** bei der gleichen Temp. amidomethyliert. Man behandelt das aus dem Hydrolysat abfiltrierte Produkt 2 h mit 150 ml Wasser von 35°C. Bei 20°C werden 1.12 g rohes **7**, Schmp. 178–179°C (nach Umkrist. aus Propionsäure/Toluol 1:1), abgesaugt.

C₂₁H₂₁NO₆S (415.4) Ber. C 60.71 H 5.10 N 3.37 O 23.11 S 7.72
Gef. C 60.46 H 5.15 N 3.30 O 23.16 S 7.62

5-(*p*-Nitrophenylsulfonyl)-2-(phthalimidomethyl)valeriansäure (3m): Man arbeitet die aus 5.0 g **2a** und 5.00 g 1,1-Dichlor-5-(*p*-nitrophenylsulfonyl)-1-penten [**1**, R = 3-(*p*-Nitrophenylsulfonyl)propyl] in 50 ml Schwefelsäure bei 10–15°C (Reakt.-Zeit 3 h) gewonnene β-Amido-carbonsäure wie üblich auf und reinigt sie nach Abfiltrieren durch Rühren mit 700 ml Wasser (2 h, 50°C). Absaugen bei 20°C liefert 6.71 g (97%) **3m**, Schmp. 196–196.5°C (aus Propionsäure/Toluol 1:1).

C₂₀H₁₈N₂O₈S (446.4) Ber. C 53.80 H 4.06 N 6.28 O 28.67 S 7.18
Gef. C 53.45 H 4.02 N 6.51 O 28.85 S 7.24

2-(Maleimidomethyl)-5-(*p*-nitrophenylsulfonyl)valeriansäure (3n): Man setzt 2.90 g *N*-(Hydroxymethyl)maleimid (**2c**) in 40 ml Schwefelsäure mit 3.53 g der olefinischen Komponente [**1**, R = 3-(*p*-Nitrophenylsulfonyl)propyl] während 4 h bei 10°C um. Nach der Hydrolyse werden durch Abfiltrieren 4.24 g (98%) **3n**, Schmp. 146–147°C (aus Toluol/Propionsäure 2:1), isoliert.

C₁₆H₁₆N₂O₈S (396.4) Ber. C 48.48 H 4.07 N 7.07 O 32.29
Gef. C 48.48 H 4.01 N 6.98 O 32.30

5-Phthalimido-2-(phthalimidomethyl)valeriansäure (3o): Das aus der Reaktion von 6.0 g **2a** mit 5.00 g 1,1-Dichlor-5-phthalimido-1-penten (**1**, R = 3-Phthalimidopropyl) in 50 ml Schwefelsäure (3 h bei 10–15°C) resultierende Produkt wird nach der Hydrolyse durch Zugabe von 30 ml Benzol zur Kristallisation gebracht. Nach Ausblasen des Benzols wird die rohe Carbonsäure abfiltriert und durch Rühren mit 700 ml Wasser (2 h, 50°C) gereinigt, Ausb. 6.81 g (95%). Aus Propionsäure (0°C) kristallisiert die Substanz mit 0.5 mol des Lösungsmittels, Schmp. 114–115°C.

C_{23.5}H₂₁N₂O₇ (443.4) Ber. C 63.65 H 4.77 N 6.32 Gef. C 63.38 H 4.73 N 6.37

2-(*p*-Nitrophenyl)-3-phthalimidopropionsäure (3p): Man setzt 5.0 g **2a** mit 3.00 g β,β-Dichlor-*p*-nitrostyrol (**1**, R = *p*-Nitrophenyl) in 30 ml Schwefelsäure bei 50°C 1.5 h um und reinigt das nach der Hydrolyse abgeschiedene Rohprodukt durch Behandeln mit 600 ml Wasser (50°C). Bei Raumtemp. werden 4.32 g (92%) **3p**, Schmp. 215–216°C (aus Propionsäure/Toluol 1:1), abfiltriert.

C₁₇H₁₂N₂O₆ (340.3) Ber. C 60.00 H 3.55 N 8.23 O 28.21
Gef. C 59.71 H 3.53 N 8.37 O 28.32

β -Phthalimidooaldehyde**3-Phthalimidopropionaldehyd (9a)**

a) Eine auf 5°C abgekühlte Lösung von 16.0 g *N*-(Hydroxymethyl)phthalimid (**2a**) in 600 ml 96proz. Schwefelsäure wird 9 min unter einer Acetylen-Atmosphäre kräftig gerührt und anschließend hydrolysiert. Man gewinnt durch Abfiltrieren (unter Stickstoff) und durch Ausschütteln des Filtrats mit Methylchlorid 17.8 g Rohaldehyd, von dem man (zur Ausbeutebestimmung) 2.00 g in 70 ml Äthanol mit einer Mischung aus 4.0 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 40 ml Äthanol und 40 g 50proz. Schwefelsäure 12 h bei 0°C reagieren ließ. Es wurden 3.57 g 3-Phthalimidopropionaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon (**9a**-Dinitrophenylhydrazon), Schmp. 209–210°C (aus Acetonitril, Lit.¹⁶⁾ 207°C), gewonnen (berechnete Aldehydausb. 91%).

b) Setzt man wie im vorhergehenden Beispiel 10.0 g **2a** in 300 ml 90proz. Schwefelsäure bei 0–5°C mit gasförmigem Vinylchlorid (**8a**) (Atmosphärendruck) um und schüttelt das nach 7 min Reaktionszeit hydrolysierte Produkt mit Methylchlorid aus, so isoliert man als Eindampfrückstand der CH_2Cl_2 -Lösung 11.3 g Rohaldehyd. 2.00 g davon wurden in 60proz. wäsr. Methanol (20°C) mit Semicarbazid·HCl und Na-Aacetat in 2.15 g **9a**-Semicarbazone, Schmp. 224–225°C (aus *O*-Methylglykol, Lit.¹⁶⁾ 229°C), umgewandelt; das entspricht einer Aldehydausb. von 83%.

2-Chlor-3-phthalimidopropionaldehyd (9b): Man führt eine Lösung von 20.0 g **2a** in 200 ml 95proz. Schwefelsäure mit 40 g 1,2-Dichloräthylen (**8b**, *cis/trans*-Verhältnis 35:65) 1 h bei 30°C und kristallisiert das nach der Hydrolyse abfiltrierte Produkt aus Wasser (0°C) um. Aus dem schwefelsauren Filtrat wird durch Extraktion mit Methylchlorid, Destillation des Extraktes (Sdp. 151–170°C/0.2 Torr) und durch Umkristallisation des Destillats (2.82 g) aus Wasser eine weitere Aldehyd-Fraktion gewonnen; Gesamtausb. 15.25 g (53%) 2-Chlor-3-phthalimidopropionaldehyd-hydrat (**9b**-Hydrat), Schmp. 101–103°C.

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (255.7) Ber. C 51.67 H 3.94 N 5.48 O 25.03
Gef. C 51.48 H 3.99 N 5.41 O 25.22

9b-2,4-Dinitrophenylhydrazone, Schmp. 224–225°C (aus Acetonitril, 20°C).

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_6$ (417.8) Ber. C 48.87 H 2.89 N 16.76 O 22.98
Gef. C 48.77 H 2.87 N 16.63 O 23.31

1,3-Oxazinium-hexachloroantimonate (10a, b): Man läßt jeweils eine Mischung aus 5.00 g *N*-(Chlormethyl)phthalimid in 50 ml 1,2-Dichloräthan, 7.65 g Antimonpentachlorid in 35 ml Tetrachlorkohlenstoff und 20 g *cis*- bzw. *trans*-1,2-Dichloräthylen (*cis*- bzw. *trans*-**8b**) 7 d bei 5°C reagieren. Durch Abfiltrieren unter Feuchtigkeitsausschluß werden aus *cis*-**8b** 12.9 g (85%) **10a**, Schmp. 178°C (Zers.), und aus *trans*-**8b** 8.3 g (55%) **10b**, Schmp. 194°C (Zers.), gewonnen. $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}_2]_{\text{SbCl}_6}$ (591.6) Ber. Cl 47.95 Gef. Cl 47.5–48.0

Die NMR-Spektren (*TAC*-Analyse) der Salze **10a** und **b** wurden von einer 12proz. Lösung (Nitrobenzol) mit dem „Varian A 60“ aufgenommen. Zur Bestimmung der sterischen Reinheit wertete man die Signale der aliphatischen Protonen (–CH₂CHClCHCl–) bei τ = 5.17 (von **10a**), 4.94 (von **10b**) und 5.58 (von **10b**) aus. Eine eindeutige Zuordnung der Protonensignale gelang nicht.

Hydrolyse von 10a und b: 2.92 g **10a** werden mit 55 ml Wasser 4 h bei 20°C gerührt. Aus der in der Siedehitze filtrierten Lösung kristallisierten bei 0°C 0.84 g (67%) **9b**-Hydrat, Schmp. 99–101°C, aus.

Analog lieferte die Hydrolyse von 3.30 g **10b** 1.19 g (84%) **9b**-Hydrat.

¹⁶⁾ R. O. Atkinson und F. Poppelsdorf, J. Chem. Soc. **1952**, 2448.

[141/73]