

α -Aminosäuren als nucleophile Acyläquivalente, II¹⁾

Synthese von γ -Diketonen unter Verwendung von Oxazolin-5-onen

Günter Schulz, Peter Gruber und Wolfgang Steglich*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 11. Januar 1979

Die aus α -Aminosäuren leicht zugänglichen Oxazolin-5-one **1** addieren basenkatalysiert Acylacetylene zu 4-(3-Oxopropenyl)-Derivaten **2**, die sich durch Erwärmen mit Oxalsäure-dihydrat in Essigsäure zu den γ -Diketonen **3** spalten lassen. Ausgehend von 4-Alkyldeneoxazolin-5-onen **7** können durch 1,4-Addition von Lithium-phenylthio(alkyl)cupraten **4**¹-verzweigte Oxazolinone **8** erhalten werden, die trotz großer sterischer Hinderung auf analoge Weise in α,α -dialkylverzweigte γ -Diketone **10** überführbar sind. Die Stereochemie der basenkatalysierten Addition von Benzoylacetylen an **1b** wird untersucht.

α -Amino Acids as Nucleophilic Acyl Equivalents, II¹⁾

Synthesis of γ -Diketones by Means of Oxazolin-5-ones

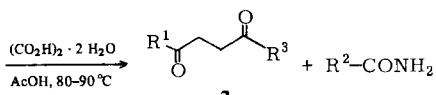
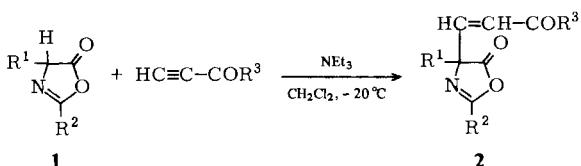
Oxazolin-5-ones **1**, easily obtainable from α -amino acids, undergo base catalyzed addition of acylacetyles to give 4-(3-oxopropenyl)-derivatives **2**, which are cleaved on warming with oxalic acid dihydrate in acetic acid to yield γ -diketones **3**. Starting from 4-alkylideneoxazolin-5-onen **7** 4^1 -branched oxazolinones **8** may be obtained via addition of lithium phenylthio(alkyl)cuprates. Despite of their high sterical hindrance the oxazolinones **8** are converted into α,α -disubstituted γ -diketones **10** as described for **1**. The stereochemistry of the base catalyzed addition of benzoylacetylene to **1b** has been investigated.

α -Aminosäuren sind attraktive Ausgangsmaterialien für organische Synthesen. Durch Substitution in α -Stellung und anschließende Oxidation können sie als nucleophile Acyläquivalente eingesetzt werden^{1–3)}. Nachdem wir dieses Prinzip kürzlich zur Darstellung von Ketonen angewandt haben¹⁾, beschreiben wir in der vorliegenden Mitteilung eine neue Synthese von γ -Diketonen.

A. γ -Diketone aus natürlichen α -Aminosäuren

Zur Einführung von Resten in α -Stellung von Aminosäuren sind die aus ihnen leicht zugänglichen 2-Oxazolin-5-one **1** gut geeignet. Diese reagieren bereits bei –20°C in Gegenwart von Triethylamin mit Acylacetylenen regiospezifisch unter Addition in 4-Stellung zu 4-(3-Oxopropenyl)-2-oxazolin-5-onen **2**^{4,5)}.

Die Konstitution der Addukte **2** wird durch die Lactonbande im IR-Spektrum (CHCl_3) bei ca. 1820 cm^{-1} bewiesen, die für 2,4,4-trisubstituierte 2-Oxazolin-5-one charakte-



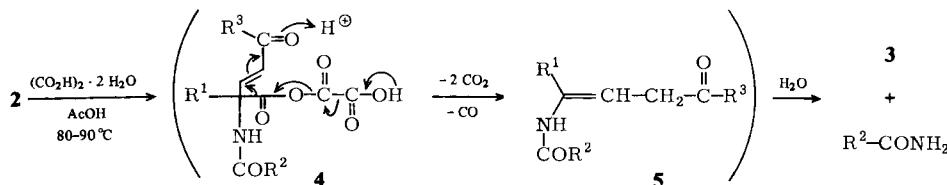
	R^1 *)	Ausgangs- aminoäuren
a	CH_3	(Ala)
b	iPr	(Val)
c	$\text{sec-Bu}^{**})$	(L-Ile)
d	PhCH_2	(Phe)
e	$\text{MeS}[\text{CH}_2]_2$	(Met)
	$\text{BzNH}[\text{CH}_2]_4$	(Lys)

	R ¹	R ²	R ³	Ausgangs- amino- säuren
g	MeO ₂ CCH ₂	Ph	Ph	(Asp)
h	PhCH ₂	Ph	iPr	(Phe)
i	PhCH ₂	Ph	Me	(Phe)
j	MeO ₂ C[CH ₂] ₂	Me	Ph	(Glu)
k	β-Indolyl-CH ₂	Me	Ph	(Try)

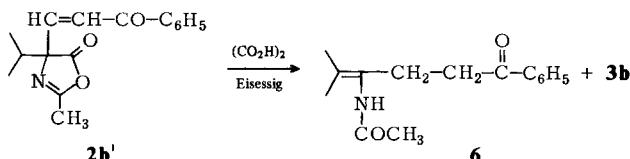
* $\mathbb{R}^2 = \mathbb{R}^3$ = Ph; **)(S)-Konfiguration

ristisch ist, während die C=O-Valenzschwingung der isomeren 3-Oxazolin-5-one bei ca. 1790 cm⁻¹ liegt⁵⁾. Aus den ¹H-NMR-Spektren folgt, daß die C=C-Doppelbindung der isolierten Produkte überwiegend (*E*)-konfiguriert ist. Das (*Z*)/(*E*)-Verhältnis bei 2 hängt nur wenig von den Reaktionsbedingungen, aber stark von der Aufarbeitungsmethode ab (vgl. Abschnitt C).

Die rohen Oxazolinone (*Z*)/(*E*)-**2** können durch Erwärmen mit Oxalsäure-dihydrat in Essigsäure unter decarboxylierender Ringöffnung glatt in γ -Diketone **3** übergeführt werden. Die Umwandlung entspricht einer vinylogen Dakin-West-Reaktion, bei der intermediär eine vinyloge β -Ketosäure oder ihr gemischtes Anhydrid **4⁶⁾** entsteht, das unter Verlust von CO₂ und CO zum γ -Ketoenamid **5** fragmentiert. Durch die Verschiebung der Doppelbindung wird formal das α -Kohlenstoffatom der zugrundeliegenden Aminosäure oxidiert, so daß die sich unmittelbar anschließende Hydrolyse das γ -Diketon **3** ergibt.



Wird eine schnelle Hydrolyse durch Verwendung von trockener Oxalsäure in HMPT verhindert, so entsteht nach dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum im Falle von **2b** ein Gemisch von **5** mit Doppelbindungsisomeren. Spaltet man das 2-Methylderivat **2b'** mit trockener Oxalsäure in Eisessig, dann ist im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohgemisches nach Abdampfen der Essigsäure neben **3b** nur **6** zu erkennen, das durch Chromatographie in 20proz. Ausbeute isoliert werden kann.



Die Abtrennung der γ -Diketone **3** von den gleichzeitig entstehenden Amiden gelingt durch Destillation, Extraktion oder Chromatographie über eine kurze Kieselgelsäule. Die Ausbeuten an gereinigten Verbindungen liegen meist zwischen 60 und 80% bzw. 55 und 75% (bezogen auf **1**).

Da die Alkinylketone z. B. durch Oxidation der entsprechenden Carbinole mit $\text{MnO}_2^{7)}$ oder Chromsäure⁸⁾ gut zugänglich sind, ist eine Variation der endständigen Reste am γ -Diketonsystem in weiten Grenzen möglich. Die neue Synthese⁹⁾ eignet sich besonders für γ -Diketone, die eine aus der Aminosäure stammende zusätzliche funktionelle Gruppe besitzen. So können z. B. aus Methionin 1-Methylthio-3,6-diketone (z. B. 3e), aus *N,N'*-Dibenzoyllysin 1-Benzoylamino-5,8-diketone (3f), aus Asparaginsäure- β -estern 3,6-Dioxocarbonsäureester (3g) und aus Glutaminsäure- γ -estern 4,7-Dioxocarbonsäureester (3j) dargestellt werden. Ausgehend vom L-Isoleucin erhält man (*S*)-3-Methyl-4,7-diketone (z. B. 3c, bei dem mit $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Methoden, wie Zusetzen eines chiralen Shift-Reagens oder Messen im chiralen Lösungsmittel keine Epimerisierung erkennbar war). Selbst beim Tryptophan kann das γ -Diketon 3k erhalten werden, wenn man zur Spaltung von 2k Oxalsäure-dihydrat in HMPT bei 70°C verwendet, jedoch ist die Verbindung so empfindlich, daß bei der Reinigung große Verluste eintreten.

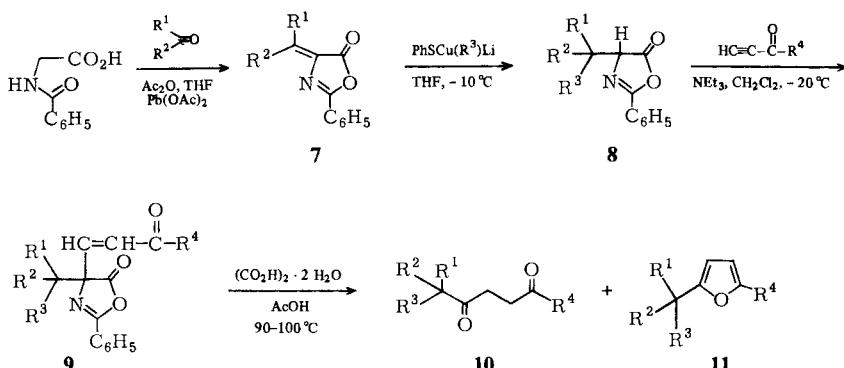
Wendet man das vorgestellte Verfahren auf Peptidoxazolinone an, so wird die C-terminale Aminosäure als leicht identifizierbares γ -Diketon abgespalten. Das verbleibende Teilpeptidamid kann nach Regeneration der Carboxylgruppe analog weiter abgebaut werden, so daß sich hier ein neuer Weg zur C-terminalen Sequenzierung von Peptiden anbietet, der bisher an einem Tripeptid erfolgreich erprobt worden ist¹⁰⁾.

B. γ -Diketone aus 4-Alkyliden-2-oxazolin-5-onen

Da die Addition von Acylacetylenen an Oxazolinone selbst bei Anwesenheit einer *tert*-Butylgruppe am Reaktionszentrum ausschließlich in 4-Stellung erfolgt⁴⁾, eröffnet sich ein einfacher Zugang zu α,α -dialkylverzweigten 1,4-Diketonen. Ausgangsverbindungen sind dabei 4-Alkyldenoxyazolinone 7, die durch Erlenmeyer-Kondensation von Hippursäure mit aliphatischen Aldehyden oder Ketonen unter Verwendung von Blei(II)-acetat¹¹⁾ gut zugänglich sind. Diese liefern mit Lithium-phenylthio(alkyl)-cupraten¹²⁾ in hohen Ausbeuten 4¹-verzweigte Oxazolinone 8^{13,14)}.

Bei ungenügendem Sauerstoffsättigung können Dehydrodimere von **8** als Nebenprodukte auftreten, die sich im IR-Spektrum (CHCl_3) durch eine Bande bei $1790 - 1800 \text{ cm}^{-1}$ zu erkennen geben. Exemplarisch wurde diese vermeidbare Nebenreaktion durch kurzen Luftzutritt bei **8p** provoziert, wobei **12** entstand, dessen Konstitution durch die spektroskopischen Daten gesichert ist.

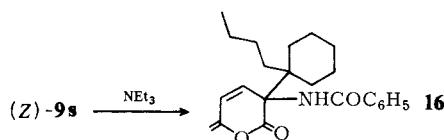
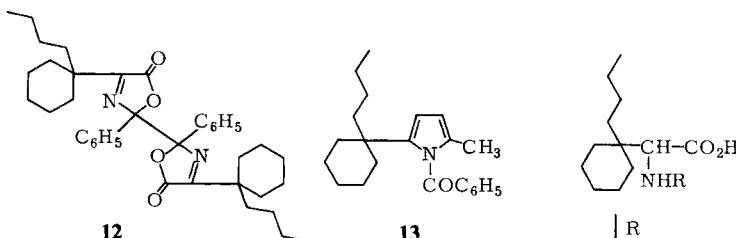
Die rohen Oxazolinone **8** können ohne weitere Reinigung mit Acylacetylenen unter Triethylamin-Katalyse zu den Addukten **9** umgesetzt werden, deren Spaltung mit



	R ¹	R ² *)		R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	H	Me		q	Me	Me	Ph
m	H	Et		r	Me	Me	tert-Bu
n	H	iPr		s	-[CH ₂] ₅ -	Bu	Me
o	Me	Me		t	-[CH ₂] ₅ -	Bu	iPr
p	-[CH ₂] ₅ -						

*³) R³ = Bu, R⁴ = Ph

Oxalsäure-dihydrat in Essigsäure wie oben beschrieben gelingt. Zur Abtrennung des Benzamids werden die rohen γ -Diketone **10** mit niedrigsiedendem Petrolether extrahiert, wobei in 60–80proz. Ausbeute (bezogen auf **8**) Öle anfallen, die nach dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum noch geringe Mengen (<10%) an Furanen **11** enthalten. Kugelrohrdestillation im Hochvakuum oder Chromatographie über eine kurze Kieselgelsäule liefert die reinen γ -Diketone **10**. Die Leistungsfähigkeit der Methode wird durch die glatte Synthese des Pentamethylethyl-Derivates **10r** aufgezeigt, das ausgehend von kristallinem **8r** in 62proz. Ausbeute analysenrein erhalten werden kann.



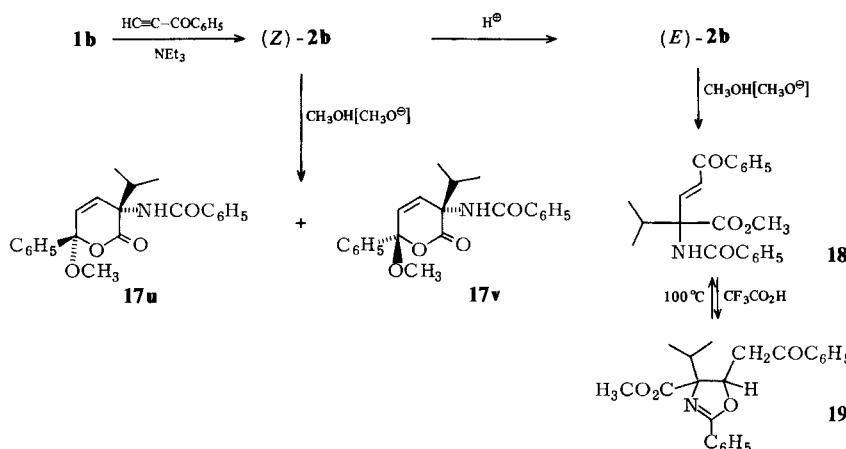
Die verringerte Ausbeute an **10s** ist auf teilweise Cyclisierung des intermediär entstehenden γ -Ketoenamids (vgl. **5**) zum Pyrrol **13** zurückzuführen. Außerdem wurde bei der Darstellung von **9s** in wechselnden Mengen ein Nebenprodukt **16** erhalten, das durch basenkatalysierte Acyllactonumlagerung¹⁵⁾ aus (*Z*)-**9s** entsteht. Bei längerer Einwirkung von Triethylamin wird (*Z*)-**9s** vollständig in **16** übergeführt, während sich unter saurer Katalyse (*E*)-**9s** bildet. Die Konstitution von **16** ist durch eine IR-Bande (CHCl_3) bei 1760 cm^{-1} und die charakteristischen $^1\text{H-NMR}$ -Signale der olefinischen Protonen gesichert. Da **16** mit Oxalsäure-dihydrat in Essigsäure bei verlängerter Reaktionsdauer ebenfalls das γ -Diketon **10s** ergibt, ist eine vorherige Abtrennung nicht erforderlich.

Durch die in ausgezeichneten Ausbeuten verlaufende 1,4-Addition der Phenylthio-(alkyl)cuprate an die 4-Alkyldenoazazolin-5-one wird die *Horner-Schwahn-Synthese*¹³⁾ β -alkylverzweigter α -Aminosäuren verbessert. So liefert die Öffnung des Oxazolinons **8p** mit verdünnter Natronlauge die *N*-Benzoylaminosäure **14**, die mit konz. Salzsäure und Eisessig 2-(1-Butylcyclohexyl)glycin (**15**) in 87proz. Gesamtausbeute ergibt.

C. Anhang: Zur Stereochemie der Addition von Benzoylacetylen an **1b**

Bei der basenkatalysierten Addition von Benzoylacetylen an 4-Isopropyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (**1b**) wurden bei verschiedenen Ansätzen die Diastereomeren von **2b** in wechselnden Mengenverhältnissen erhalten. Da dieser Effekt bei älteren Versuchen nicht beobachtet wurde^{4,5)}, erschien eine eingehendere Untersuchung der Stereochemie angebracht.

Danach entsteht bei der Addition sowohl bei -20°C als auch bei Raumtemperatur vorwiegend ($\geq 90\%$) die (*Z*)-Form von **2b**, die auch bei längerem Stehenlassen keine nachweisbare Isomerisierung erleidet. Vermeidet man zur Entfernung des Triethylamins Mineralsäuren, so kann (*Z*)-**2b** problemlos isoliert werden. Die Bildung der (*E*)-Form ist auf die Verwendung von verdünnter Salzsäure bei der Aufarbeitung zurückzuführen. Bereits kurzes Schütteln der Methylchloridlösung von (*Z*)-**2b** mit eiskalter 1 N HCl führt zur vollständigen Konfigurationsumkehr an der Doppelbindung.



Bei der methylat-katalysierten Methanolyse zeigen die beiden Diastereomeren von **2b** einen interessanten Unterschied: Während die (*E*)-Form einheitlich in den *N*-Benzoyl-

aminoäureester **18** übergeht, liefert (*Z*)-**2b** ausschließlich ein Gemisch der stereoisomeren δ -Lactone **17**, da die räumliche Nähe der beiden Carbonylgruppen in der (*Z*)-Form die innermolekulare Öffnung des Oxazolinon-Ringes nach dem Angriff von Methylat auf die Benzoyl-C=O-Gruppe ermöglicht. Im ^1H -NMR-Spektrum sind deutlich die Diastereomeren **17u** und **17v** unterscheidbar. In **17v** kommt die *O*-Methylgruppe infolge sterischer Wechselwirkung mit der Isopropylgruppe stärker in den Abschirmbereich des geminalen Phenylkernes, so daß gegenüber **17u** eine Hochfeldverschiebung des Methoxysingulets um 0.2 ppm beobachtet wird.

Löst man den Ester **18** in Trifluoressigsäure, so lagert er sich nach dem ^1H -NMR-Spektrum quantitativ in das Oxazolin **19** um, das bereits beim Erwärmen ohne Trifluoressigsäure **18** zurückliefert. Im ^1H -NMR-Spektrum von **19** ist keine Signalverdopplung sichtbar, so daß anscheinend nur eine der diastereomeren Formen entsteht.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Spektrometer SP 1100, Pye Unicam. — ^1H -NMR-Spektren: Spektrometer WH 90 Bruker und EM 390, Varian (90 MHz; CDCl_3 als Lösungsmittel, wenn nicht anders angegeben; TMS als innerer Standard; δ -Werte in ppm). — ^{13}C -NMR-Spektren: Spektrometer WP 80, Bruker (20 MHz; CDCl_3 als Lösungsmittel; TMS als innerer Standard). — Massenspektren: Spektrometer MS 30 und MS 9, AEI (Direkteinlaß, 70 eV). Angegeben werden ausgewählte Fragmente. — Schmelzpunkte: Heiztischmikroskop, Reichert; unkorrigierte Temperaturwerte. — Optischer Drehwert: Polarimeter 241, Perkin-Elmer; Na-Dampflampe. — Destillation: Kugelrohrdestille, Büchi GKR 50. Angegeben sind die Ofentemperaturen, die nur den Siedebereich charakterisieren, sowie pumpenseitige Druckwerte, die insbesondere bei der Hochvakuumdestillation auf Grund enger Querschnitte in der Kugelrohrapparatur vom tatsächlichen Destillationsdruck abweichen können. — Heizung und Kühlung: Angegeben sind die Temperaturen der entsprechenden Bäder. Abweichungen um $\pm 5^\circ\text{C}$ beeinflussen die Ergebnisse nicht. — Chromatographiematerial: Kieselgel 0.06 bis 0.1 mm, Macherey und Nagel. — Die Elementaranalysen verdanken wir dem analytischen Labor des Instituts.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2-Oxazolin-5-one (1)^{16–18}: Die Ausgangsaminsäuren oder ihre *N*-Benzoylderivate werden in 5–10 Äquivalenten Acetanhydrid bei 80–90°C in 30 min zu **1k** cyclisiert; nur im Falle von **1k** wird bei 50°C unter Stickstoff gearbeitet. Bei den Aminosäuren Lys und Asp bzw. Glu müssen zuvor durch *N*^ω-Benzoylierung oder selektive Veresterung der ω -Carboxygruppe¹⁹ die Dritt funktionen blockiert werden. Überschüssiges Acetanhydrid und entstandene Essigsäure dampft man i. Vak. ab und entfernt Acetanhydridreste durch Aufnehmen in Toluol und erneutes Eindampfen. Die Ausbeuten an Rohprodukten, die direkt zur Addition an die Acylacetylene eingesetzt werden, sind quantitativ.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 4-(3-Oxopropenyl)-2-oxazolin-5-one (2) und (9): Zu 20 mmol **1** (5 mmol **8**) und 20 mmol (5 mmol) Acylacetylen in 50 ml trockenem Methylenchlorid tropft man bei -20°C innerhalb von 30 min eine Mischung von 10 mmol Triethylamin und 15 ml Methylenchlorid. Nach 1 h bei -20°C wird kurz mit eiskalter 1 N HCl ausgeschüttelt, die abgetrennte organische Phase mit MgSO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. **2** bzw. **9** fällt als schwach gelbes Öl an.

4-Isopropyl-4-(3-oxo-3-phenylpropenyl)-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (2b): (*Z*)-Form: Zu 4.06 g (20 mmol) **1b** und 2.6 g (20 mmol) frisch sublimiertem Benzoylacetylen ($50^\circ\text{C}/0.1$ Torr) in 50 ml trockenem Methylenchlorid tropft man bei -20°C 1.38 ml (10 mmol) Triethylamin in 10 ml Methylenchlorid. Nach 1 h bei -20°C setzt man 2 ml Eisessig zu, schüttelt zweimal mit Wasser

Tab. 1. Ausgewählte ^1H -NMR- und IR-Daten der 2-Oxazolin-5-one 1

R^1	^1H -NMR		IR (CHCl_3)		
	4-H		$\text{C}=\text{O}$ -Lacton	$\text{C}=\text{N}$	Sonstige
1a	1.60, d, $J = 7.2$ Hz [3]	4.39, q, $J = 7.2$ Hz	1835	1665	
b	0.97, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.10, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 2.27, sept d, $J = 6.5$ und 4.5 Hz [1]	4.10, d, $J = 4.5$ Hz	1830	1665	
c^{a)}	0.95, t, $J = 7$ Hz [3]; 1.08, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.17 – 1.88, m [2]; 1.88 – 2.36, m [1]	4.33, d, $J = 5.7$ Hz; 4.40, d, $J = 4.5$ Hz	1830	1662	
d	3.20, dd, $J = 14.7$ und 7.5 Hz [1]; 3.35, dd, $J = 14.7$ und 5.5 Hz [1]; 7.25, s [5]	4.64, dd, $J = 7.5$ und 5.5 Hz	1828	1662	
e	2.20, s [3]; 2.1 – 2.5, m [2]; 2.7 – 2.9, m [2]	4.58, dd, $J = 8.2$ und 5.8 Hz	1830 ^{b)}	1665 ^{b)}	
f	1.4 – 2.16, m [6]; 3.42, q, $J = 6$ Hz [2], verbr.; 6.40, s [1], sehr breit; 7.2 – 7.55, m [3]; 7.6 – 7.8, m [2]	4.36, t, $J = 6$ Hz	1830	1665	3340 – 3520 ^{c)} ; 3490 ^{e)}
g	3.02, dd, $J = 17.7$ und 5.9 Hz [1]; 3.07, dd, $J = 17.7$ und 4.8 Hz [1]; 3.62, s [3]	4.60, t, $J = 5.4$ Hz	1830	1660	1750 ^{d)}
j	1.93 – 2.3, m [2]; 2.4 – 2.75, m [2]; 3.71, s [3]	4.26, tq, $J = 6$ und 2 Hz	1825	1690	1745 ^{d)}
k	3.22, ddd, $J = 14.7$ und 6.2 und 0.5 Hz [1]; 3.38, ddd, $J = 14.7$ und 5.0 und 0.5 Hz [1]; 7.00, d, $J = 0.5$ Hz [1]; 7.05 – 7.38, m [3]; 7.55 – 7.80, m [1]; 8.25, s [1], sehr breit	4.46, tq, $J = 5.6$ und 2 Hz	1830	1690	3520 ^{e)}

^{a)} Diastereomere im Verhältnis 1:1. – ^{b)} Messung in CCl_4 . – ^{c)} N – H-Valenzschwingung. – ^{d)} Ester-C = O-Valenzschwingung.

und einmal mit verd. wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung aus, trocknet die abgetrennte organische Phase mit MgSO_4 und dampft i. Vak. ein. Ausb. 6.47 g (97%) gelbes Öl, das nach ^1H -NMR-Integration zu 95% aus (Z)-**2b** und zu 5% aus (E)-**2b** besteht.

(E)-Form: 500 mg des oben erhaltenen Gemisches werden in 200 ml Methylenchlorid mit 100 ml eiskalter **1** n HCl 2 min gut durchmischt. Die getrocknete organische Phase liefert beim Eindampfen 495 mg (99%) gelbes Öl, das spontan kristallisiert. Schmp. 89.5°C.

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (333.4) Ber. C 75.66 H 5.74 N 4.20 Gef. C 75.64 H 5.77 N 4.20

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der γ -Diketone **3** und **10** (außer **3k**): **2** (**9**) wird in 50 ml (20 ml) 95proz. Essigsäure mit ca. 4 Äquivalenten Oxalsäure-dihydrat 30 bis 45 min unter Röhren auf 80 – 90°C (90 – 100°C) erhitzt. Das Abklingen der Gasentwicklung (Gärröhrchen) oder Verschwinden der Bande bei 1820 cm^{-1} im IR-Spektrum (CHCl_3) indizieren die Vollständigkeit der Reaktion. Nach Abdampfen der Essigsäure i. Vak., Verteilen zwischen Methylenchlorid und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung, Trocknen mit MgSO_4 und Eindampfen der abgetrennten organischen Phase erhält man die γ -Diketone zusammen mit Benzamid oder Acetamid (bei **2j** → **3j**), die nach Reinigung (Methoden A bis D) als farblose Öle oder Feststoffe isoliert werden.

Tab. 2. Ausgewählte ^1H -NMR-Daten der 4-(3-Oxopropenyl)-2-oxazolin-5-one **2** [(*E*)-Formen wenn nicht anders angegeben] und Ausbeuten an (*Z*)/(*E*)-**2**

R^1	$-\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-$	Summenformel (Molmasse) Ausb. 1 \rightarrow 2 [%]
2a 1.73, s [3]	7.14, d, $J = 16$ Hz [1]; 7.27, d, $J = 16$ Hz [1]	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (305.3) 89
(<i>Z</i>)- b 0.90, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.13, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 2.31, sept, $J = 6.5$ Hz [1]	6.11, d, $J = 12$ Hz [1]; 6.52, d, $J = 12$ Hz [1]	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (333.4) 95
b 1.00, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 1.16, d, $J = 6.5$ Hz [3]; 2.36, sept, $J = 6.5$ Hz [1]	7.01, d, $J = 15.6$ Hz [1]; 7.20, d, $J = 15.6$ Hz [1]	
c 0.91, t, $J = 6.6$ Hz [3/2] ^{a)} ; 0.92, t, $J = 6.6$ Hz [3/2]; 0.96, d, $J = 6.6$ Hz [3/2]; 1.12, d, $J = 6.6$ Hz [3/2]; 1.0–1.8, m[2]; 1.8–2.3, m [1]	7.14, d, $J = 15.7$ Hz [1/2]; 7.25, d, $J = 15.7$ Hz [1/2]; 7.12, d, $J = 15.8$ Hz [1/2]; 7.24, d, $J = 15.8$ Hz [1/2]	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (347.4) 96
d 3.34, s [2]; 7.28, s [5]	7.29, s [2]	$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (381.4) 97
e 2.05, s [3]; 2.2–2.7, m [4]	7.02, d, $J = 15$ Hz [1]; 7.21, d, $J = 15$ Hz [1]	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ (365.5) 95
f 1.20–1.86, m [4]; 1.92–2.23, m [2]; 3.37, q, $J = 6.0$ Hz [2] verbr.; 6.56, t, $J = 6$ Hz [1] breit; 7.3–7.5, m [3]; 7.6–7.8, m [2]	7.08, d, $J = 17.4$ Hz [1]; 7.25, d, $J = 17.4$ Hz [1]	$\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ (466.5) 88
g 3.17, d, $J = 17.7$ Hz [1]; 3.23, d, $J = 17.7$ Hz [1]; 3.60, s [3]	7.03, d, $J = 17.1$ Hz [1]; 7.30, d, $J = 17.1$ Hz [1]	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (363.4) 83
h 3.28, s [2]; 7.20, s [5]	6.56, d, $J = 15.3$ Hz [1]; 7.00, d, $J = 15.3$ Hz [1]	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (347.4) 94
i 3.27, s [2]; 7.19, s [5]	6.48, d, $J = 16.3$ Hz [1]; 6.93, d, $J = 16.3$ Hz [1]	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (319.4) 85
j 2.07–2.58, m [4]; 3.66, s [3]	6.96, d, $J = 15.2$ Hz [1]; 7.21, d, $J = 15.2$ Hz [1]	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (315.3) 91
k 3.43, s [2]; 7.0–8.1, m [5]; 8.3, s [1] breit	^{b)}	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (358.4) 75

^{a)} Diastereomere im Verhältnis 1:1. – ^{b)} Signale im Aromatenbereich nicht eindeutig identifizierbar.

Reinigungsmethode A: Extraktion von **3** (**10**) mit Petrolether (40–60 °C) liefert nach Eindampfen der Extrakte braune Öle, die nach schneller Kugelrohrdestillation farblos werden und außer **3** (**10**) noch geringe Mengen Furan (Wasserabspaltung aus dem γ -Diketon) enthalten können.

B: Filtration über eine kurze Säule mit Methylenechlorid als Elutionsmittel liefert farblose oder braune Öle. Braune Öle werden wie unter **A** schneller Kugelrohrdestillation unterworfen.

C: Extraktion wie bei **A** und anschließende Sublimation.

D: Säulenchromatographie mit Methylenchlorid/1% Methanol als Elutionsmittel und anschließendes Umkristallisieren des beim Eindampfen der Keton-Fraktion erhaltenen Feststoffes.

Nach **C** und **D** erhält man analytisch reine Substanzen, während die Produkte nach **A** und **B** ^1H -NMR-spektroskopisch sauber sind, jedoch zur Elementaranalyse durch Chromatographie mit Chloroform als Eluent von geringen Mengen Furan befreit werden müssen, was zu 10–15% Verlust führt.

Tab. 3. IR-Spektren (CHCl_3 , Werte in cm^{-1}) der 4-(3-Oxopropenyl)-2-oxazolin-5-one **2**
[(*E*)-Formen, wenn nicht anders angegeben]

	2a	(<i>Z</i>)- b	b^{a)}	c	d	e^{b)}	f	g	h	i	j	k
C = O-Lacton	1825	1820	1815	1825	1823	1817	1820	1827	1822	1822	1830	1830
R ³ – C = O	1670	1665 – 85	1665	1665 – 85	1675	1676	1660 – 85	1680	1705	1710	1685 – 95	1692
C = N –	1653		1650		1662	1652		1660	1660	1662		1685
Sonstige							3200 – 3500, 3470 ^{e)}	1749 ^{d)}	1745 ^{d)}	3360 – 3500, 3495 ^{e)}		

^{a)} in KBr. – ^{b)} in CCl_4 . – ^{c)} N – H-Schwingung. – ^{d)} Ester-C = O-Schwingung.

Tab. 4. IR-Spektren (CHCl_3 , Werte in cm^{-1}) der 4-(3-Oxopropenyl)-2-oxazolin-5-one **9**
[(*E*)-Formen, wenn nicht anders angegeben]

	(Z)-9i	9m	n	o	p	q	r	s	t
C = O-Lacton	1818	1820	1818	1811	1813	1813	1815	1812	1812
R ⁴ – C = O		1680				1678		1700	1700
C = N –	1660 – 80		1660 – 80	1665 – 90	1660 – 80	1652	1660 – 80	1665 – 85	1665

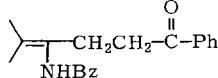
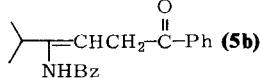
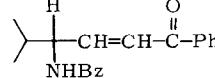
Tab. 5. Ausgewählte ^1H -NMR-Daten der 4-(3-Oxopropenyl)-2-oxazolin-5-one **9**
[(*E*)-Formen, wenn nicht anders angegeben] und Ausbeuten an (*Z*)/(*E*)-**9**

$\text{R}^1 - \text{R}^2 - \text{R}^3$ ^{a)}	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$	Summenformel (Molmasse) Ausb. 8 → 9 [%]
(<i>Z</i>)- 9i 1.93–2.37, m [1] – 0.90, d, <i>J</i> = 7 Hz [3/2] ^{b)} ; 1.10, d, <i>J</i> = 7 Hz [3/2] ^{b)} – 0.86, t, <i>J</i> = ca. 6.5 Hz [3] ^{c)} ; 1.02–1.53, m [6]	6.17, d, <i>J</i> = 12.2 Hz [1/2] ^{b)} ; 6.62, d, <i>J</i> = 12.2 Hz [1/2]; 6.19, d, <i>J</i> = 12.4 Hz [1/2]; 6.63, d, <i>J</i> = 12.4 Hz [1/2]	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (375.5) 90
m 1.90–2.20, m [1] – 0.65–1.87, m [14]	7.17, s [2]	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (389.5) 90
n 2.0–2.26, m [1] – 0.86, d, <i>J</i> = 7 Hz [3]; 0.97, d, <i>J</i> = 7 Hz [3] ^{d)} – 0.87, t, <i>J</i> = ca. 6.5 Hz [3] ^{c)} ; 1.00–1.93, m [7]	7.11, s [2]	$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ (403.5) 94
o 1.0–1.9, m [15]	7.30, s [2]	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (389.5) 85
p 0.89, t, <i>J</i> = ca. 7 Hz [3] ^{c)} ; 1.0–2.0, m [16]	7.26, s [2]	$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_3$ (429.6) 90
q 1.17, s [9]	7.26, s [2]	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (347.4) 82
r 1.06, s [3] – 1.33, s [3] – 1.03, s [9]	7.11, d, <i>J</i> = 15 Hz [1]; 7.37, d, <i>J</i> = 15 Hz [1]	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (389.5) 80
s 0.87, t, <i>J</i> = ca. 6.5 Hz [3] ^{c)} ; 1.0–2.0, m [16]	6.39, d, <i>J</i> = 16.5 Hz [1]; 6.98, d, <i>J</i> = 16.5 Hz [1]	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ (367.5) 70
t 0.87, t, <i>J</i> = ca. 6.5 Hz [3] ^{c)} ; 1.0–2.2 [16]	6.51, d, <i>J</i> = 15.6 Hz [1]; 7.06, d, <i>J</i> = 15.6 Hz [1]	$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ (395.5) 89

^{a)} Aufgliederung der Signale in dieser Reihenfolge, wenn möglich. – ^{b)} Diastereomere im Verhältnis 1:1. – ^{c)} Verbreitetes Signal der Methylgruppe der n-Butylkette. – ^{d)} Weiteres Signal von R^3 überlagert.

3k: 1 g (2.8 mmol) **2k** wird mit 1.4 g Oxalsäure-dihydrat in 30 ml HMPT 30 min auf 70°C erhitzt. Man entfernt das Lösungsmittel so weit wie möglich i. Vak., gießt in 150 ml kalte 5proz. Salzsäure und extrahiert 3mal mit je 100 ml Ether. Die mit MgSO_4 getrockneten, vereinigten organischen Phasen liefern nach Eindampfen i. Vak. ein braunes zähes Öl, das sofort chromatographiert wird (Eluent Methylenechlorid). Die **3k**-Fraktion (Nachweis mit DNPH) wird auf 50–100 ml eingeengt und bis zur beginnenden Trübung mit Petrolether (40–60°C) versetzt. **3k** kristallisiert im Kühlschrank bei sukzessivem Zusatz von Petrolether langsam aus. Ausb. 0.203 g farblose Kristalle, die sich bei Raumtemp. und Luftzutritt rasch braun verfärbten.

Gemisch der 4-Benzoylamino-5-methyl-1-phenyl-x-hexen-1-one ($x = 2, 3$ oder 4 ; **5b** und Doppelbindungsisonere): 1 g **2b** wird in HMPT mit 1 g wasserfreier Oxalsäure 5 h auf 60°C erwärmt. Man entfernt HMPT so weit wie möglich bei 70°C im Ölpumpenvak., gießt in kalte 5proz. Salzsäure und ethert sofort aus. Schnelle Chromatographie der mit MgSO_4 getrockneten und eingedampften etherischen Extrakte mit Methylenchlorid als Eluent trennt **3b** als Vorlauf ab, und man erhält 200 mg braunes Öl, das nach dem ^1H -NMR-Spektrum (CCl_4) aus folgenden 3 Komponenten besteht:

		
1.57, s [3] 1.67, s [3] 2.5–3.17, m [4]	1.03, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [6] 3.60, d, <i>J</i> = 6.3 Hz [2] 5.44, t, <i>J</i> = 6.3 Hz [1] verbr.	0.87, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [3] 0.97, d, <i>J</i> = 6.5 Hz [3] 4.46–4.86, m [1] 7.0, m [2]

Tab. 6. Ausbeuten und Verbrennungsanalysen der γ -Diketone 3 und 10

Name der Verbindung	Reinigungsmethode Sdp. [°C/Torr], Schmp. [°C]	Ausb. ^{a)} [%] 3/10	Summenformel (Molmasse) ²⁰⁾	Verbrennungsanalyse C H N
3a 1-Phenyl-1,4-pentandion ²⁰⁾	<i>A</i> , 90/0.05	69	C ₁₁ H ₁₂ O ₂ (176.2)	Ber. 76.44 Gef. 76.37 7.90 7.99
b 5-Methyl-1-phenyl-1,4-hexandion ²¹⁾	<i>A</i> , 130/0.1	73	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ (204.3)	Ber. 77.03 Gef. 77.24 8.31 8.51
c (<i>S</i>)-5-Methyl-1-phenyl-1,4-heptandion ²²⁾	<i>A</i> , 130/0.05	77	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ (218.3)	Ber. 80.93 Gef. 80.70 6.39 6.44
d 1,5-Diphenyl-1,4-pentandion ²³⁾	<i>B</i>	76	C ₁₇ H ₁₆ O ₂ (252.3)	Ber. 66.07 Gef. 66.26 6.82 6.85
e 6-Methylthio-1-phenyl-1,4-hexandion	<i>C</i> ,	43.6	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ S (236.3)	Ber. 74.75 Gef. 74.77 6.87 6.97
f 8-Benzoylamoно-1-phenyl-1,4-octandion	<i>D</i> ,	105.8	C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ (337.4)	Ber. 41.15 Gef. 41.41
g 3,6-Dioxo-6-phenylhexansäure-methylester	<i>A</i> ,	62.5	C ₁₅ H ₁₄ O ₄ (234.3)	Ber. 66.66 Gef. 66.54 6.10
h 6-Methyl-1-phenyl-2,5-heptandion	<i>A</i> , 140/0.1	65	C ₁₄ H ₁₆ O ₂ (218.3)	Ber. 77.03 Gef. 76.95 8.31 8.50
i 1-Phenyl-2,5-hexandion ²³⁾	<i>A</i> , 130/0.1	59	C ₁₂ H ₁₄ O ₂ (190.2)	Ber. 75.76 Gef. 75.54 7.42 7.58
j 4,7-Dioxo-7-phenylheptansäure-methylester ²⁴⁾	<i>A</i> ,	40–41	C ₁₄ H ₁₆ O ₄ (248.3)	Ber. 78.33 Gef. 78.13 5.88 5.82
k 5-(3-Indolyl)-1-phenyl-1,4-pentandion		78.5	C ₁₉ H ₁₇ NO ₂ (291.3)	Ber. 4.78 Gef. 4.78
10 l 5-Methyl-1-phenyl-1,4-nonandion	<i>A</i> , 140/5 × 10 ⁻⁶	74	C ₁₆ H ₂₂ O ₂ (246.3)	Ber. 9.00 Gef. 9.15
m 5-Ethyl-1-phenyl-1,4-nonandion	<i>A</i> , 150/5 × 10 ⁻⁶	33.5	C ₁₇ H ₂₄ O ₂ (260.4)	Ber. 9.29 Gef. 9.24
n 5-Isopropyl-1-phenyl-1,4-nonandion	<i>A</i> , 160/0.03	62–63	C ₁₈ H ₂₆ O ₂ (274.4)	Ber. 9.55 Gef. 9.66
o 5,5-Dimethyl-1-phenyl-1,4-nonandion	<i>B</i>	66	C ₁₇ H ₂₄ O ₂ (260.4)	Ber. 9.29 Gef. 9.35

Tab. 6 (Fortsetzung)

p	1-(1-Butylcyclohexyl)-4-phenyl-1,4-butandion	<i>A</i> , $150/5 \times 10^{-6}$	68	$C_{20}H_{38}O_2$ (306,4)	Ber.	79,96	9,39
q	5,5-Dimethyl-1-phenyl-1,4-hexandion ²⁵⁾	<i>A</i> , $135/5 \times 10^{-5}$	66	$C_{14}H_{26}O_2$ (218,3)	Gef. 25, ₁	79,92	9,38
r	5,5,6,6-Tetramethyl-1-phenyl-1,4-heptandion	<i>B</i>	62	$C_{17}H_{34}O_2$ (260,4)	Ber.	78,42	9,29
s	1-(1-Butylcyclohexyl)-1,4-pentandion	<i>A</i> , $110/5 \times 10^{-6}$	31	$C_{15}H_{36}O_2$ (238,4)	Ber.	78,10	9,43
t	1-(1-Butylcyclohexyl)-5-methyl-1,4-hexandion	<i>A</i> , $120/5 \times 10^{-6}$	67	$C_{17}H_{36}O_2$ (266,4)	Gef.	75,58	10,99
					Gef.	75,39	11,01
					Ber.	76,64	11,35
					Gef.	76,57	11,35

a) Ausbeute bezogen auf **1** bzw. auf **8**.

Tab. 7. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und IR-Spektren (in CHCl_3 , wenn nicht anders angegeben) der γ -Diketone **3**

R ^{1(a)}	$^1\text{H-NMR}$			IR [cm^{-1}]		
	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$\text{R}'-\text{C=O}$	$\text{R}^3-\text{C=O}$	Sonstige		
3a ²⁰⁾						
b ²¹⁾						
c	0,97, t, $J = 6,8 \text{ Hz}$ [3]; 1,12, d, $J = 6,8 \text{ Hz}$ [3]; 1,42, dd, $J = 13,4$ und 7,0 Hz [1]; 1,81, ddq, $J = 13,4$ und 7,5 und 6,8 Hz [1]; 2,51, sext, $J = 7,0 \text{ Hz}$ [1]		2,85; 3,23 ^{b)}	1715	1695	
d	3,77, s [2]; 7,26, s [5]				2,84; 3,19 ^{b)}	1710
e	2,10, s [3], 2,8, s [4] verbr.				2,83; 3,26 ^{b)}	1709 ^{c)}
f	1,43 – 1,80, m [4]; 2,37 – 2,60, m [2]; 3,36, q, $J = 6 \text{ Hz}$ [2] verbr.; 7,15, t, $J = 6 \text{ Hz}$ [1] breit; 7,3 – 7,6, m [3]; 7,75 – 8,1, m [2]		2,73; 3,19 ^{b)}	1715	1685	3360 – 3660 1665 ^{c,d)}
g	3,60, s [2]; 3,74, s [3]		2,97; 3,31 ^{b)}	1728	1691	1687 ^{c)}
h	3,72, s [2]; 7,1 – 7,4, m [5]		2,67, s [4]	1715		1752 ^{c)}
i	3,67, s [2]; 7,1 – 7,4, m [5] ²⁴⁾		2,66, s [4]	1720		
j	3,98, s [2]; 7,13 – 7,73, m [5]; 8,2, s [1] breit					
k	2,83; 3,25	1720	1693	3360 ^{b)}		

^{a)} R³ außer für **3h** und **i**: 7,3 – 7,6, m [3]; 7,85 – 8,1, m [2]. R³ für **3i**: 2,16, s [3].
^{b)} Schwerpunkte der als zwei triplittartige Multiplets auftretenden AA'BB'-Systeme. – ^{c)} Messung in KBr. – ^{d)} Amidbanden. – ^{e)} Ester-C=O-Schwingung. – ^{f)} Indol-N-H-Schwingung.

Tab. 8. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und IR-Spektren (in CHCl_3 , Werte in cm^{-1}) der γ -Diketone **10**

	$^1\text{H-NMR}$	IR		
	$\text{R}^1 - \text{R}^2 - \text{R}^3$ ^{a)}	$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ ^{b)}	$-\text{C=O}$	$\text{R}^4 - \text{C=O}$
10l	2.62, m, $J = 7$ Hz [1] – 1.14, d, $J = 7$ Hz [3] – 0.9, t, $J = 6$ Hz [3] ^{c)} ; 1.18 – 1.89, m [6]	2.91; 3.29	1712	1692
m	2.28 – 2.63 m [1] – 0.88, t, $J = 6.5$ Hz [6] verbr.; 1.07 – 1.91, m [8]	2.87; 3.24	1710	1690
n	2.19 – 2.47, m [1] – 0.92, d, $J = 7$ Hz [6]; 1.90, oct, $J = 7$ Hz [1] – 0.87, t, $J = 7$ Hz [3] ^{c)} ; 1.02 – 1.86, m [6]	2.86; 3.20	1712	1695
o	1.17, s [6] – 0.87, t, $J = 6.5$ [3] ^{c)} ; 1.1 – 1.75, m [6]	2.90; 3.20	1705	1695
p	0.87, t, $J = 6$ Hz [3] ^{c)} ; 0.95 – 2.3, m [16] ²⁵⁾	2.89; 3.17	1700 – 1690	
r	1.23, s [6] – 0.96, s [9]	2.94; 3.17	1700 – 1685	
s	0.86, t, $J = 6.5$ Hz [3] ^{c)} ; 0.95 – 2.15, m [16]	2.69	1700 – 1725	
t	0.86, t, $J = 7$ Hz [3] ^{c)} ; 0.95 – 2.20, m [16]	2.72	1700 – 1715	

^{a)} Aufgliederung der Signale in dieser Reihenfolge, wenn möglich. R^4 ist für **10l** bis **r**: 7.35 – 7.65, m [3]; 7.9 – 8.1, m [2]. Für **s**: 2.18, s [3]. Für **t**: 1.12, d, $J = 7$ Hz [6]; 2.66, sept, $J = 7$ Hz [1].

^{b)} Schwerpunkt(e) der Signalgruppen des AA'BB'-Systems.

^{c)} Verbreitertes Signal der Methylgruppe der n-Butylkette.

4-Acetylamino-5-methyl-1-phenyl-4-hexen-1-on (6): 1 g **2b'** wird in 20 ml Eisessig mit 1 g trockener Oxalsäure 30 min auf 80 – 90°C erhitzt. Nach Abdampfen der Essigsäure, Aufnehmen in Methylenchlorid, kurzem Ausschütteln mit wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Eindampfen der mit MgSO_4 getrockneten organischen Phase wird mit Methylenchlorid als Eluent chromatographisch **3b** als Vorlauf abgetrennt. Der bräunliche Feststoff liefert bei Sublimation ($150^\circ\text{C}/5 \times 10^{-6}$ Torr) 180 mg (20%) farblose, hygroskopische Kristalle, Schmp. 117°C.

IR (KBr): 3260, 1682, 1660 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: 1.66, s [3] verbr.; 1.75, s [3] verbr.; 2.02 s [3]; 2.58 – 2.84, m [2] tripletartig; 3.04 – 3.29, m [2] tripletartig; 6.57, s [1] breit; 7.38 – 7.68, m [3]; 7.91 – 8.09, m [2]. – MS (Ionenquellentemp. 150°C): $m/e = 245$ (33 %, M^+), 227 (26, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 105 (100, $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (245.3) Ber. C 73.44 H 7.81 N 5.77 Gef. C 72.97 H 7.74 N 5.63

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2-Oxazolin-5-one (8): Die Ansatzgröße bezogen auf 7 betrug i. allg. 5 mmol; Ansätze bis zu 50 mmol wurden z. B. bei **7p** mit gleichem Erfolg ausgeführt.

Reagens²⁶⁾: Zu einer unter Argon gut gerührten Suspension von 2.16 g (12.5 mmol) Phenylthiokupfer in 50 ml trockenem THF werden bei -30°C 12.4 mmol Alkyllithium in Ether oder Hexan zugetropft. Man lässt aufwärmen und hält 0.5 h bei -15°C . – **Umsetzung:** 5 mmol **7** in 20 – 30 ml trockenem THF werden in die auf -30°C vorgekühlte Reagenslösung getropft. Man hält 2 h bei -15°C und gießt dann in 200 – 300 ml einer gesättigten wäßrigen Ammoniumchloridlösung, die dabei heftig gerührt wird. Ausgefallenes Phenylthiokupfer wird abgesaugt und mit Ether gewaschen. Man extrahiert die THF/Ammoniumchloridlösung-Mischung 3 – 4 mal mit je 100 – 150 ml Ether und dampft die mit der Waschlösung vereinigten und mit MgSO_4 getrockneten Extrakte i. Vak. ein. **8** fällt i. allg. als schwach gelbes spektroskopisch reines Öl an, das direkt mit Acylacetylenen umgesetzt wird.

4-(1-Butylcyclohexyl)-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (8p): 1.21 g (5 mmol) **7p** werden nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Man erhält **8p** als schwach gelbes Öl, das nach Anreiben in kaltem Pentan kristallisiert und nach einmaligem Umkristallisieren analytisch rein ist. Ausb. 1.30 g (87%), Schmp. 52°C.

¹³C-NMR, 2-Oxazolin-5-on-Ringkohlenstoffe: $\delta = 178.2 \text{ ppm}; 161.7; 70.4$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (299.4) Ber. C 76.22 H 8.42 N 4.68 Gef. C 76.33 H 8.45 N 4.65

Tab. 9. Ausgewählte ¹H-NMR- und IR-Daten und Ausbeuten der 2-Oxazolin-5-one **8**

	¹ H-NMR R ¹ – R ² – R ³ – 4-H ^{a)}	IR (CHCl_3 , cm^{-1})		Ausb. [%]
		C=O	C=N	
8l	2.0–2.3, m [1] – 0.91, d, $J = 7 \text{ Hz}$ [3/2 ^{b)} ; 1.06, d, $J = 7 \text{ Hz}$ [3/2 ^{b)} – 0.85–0.95, m [3]; 1.0–2.0, m [6] – 4.30, d, $J = 4.5 \text{ Hz}$ [1/2 ^{b)} ; 4.36, d, $J = 4.5 \text{ Hz}$ [1/2 ^{b)}	1835	1662	95
m	1.73–2.13, m [1] – 0.89, t, $J = 7 \text{ Hz}$ [3/2 ^{b)} ; 0.99, t, $J = 7 \text{ Hz}$ [3/2 ^{c,d)} – 0.90, t, $J = 7 \text{ Hz}$ [3 ^{d)} ; 1.10–1.70, m [8] – 4.44, d, $J = 4 \text{ Hz}$ [1]	1826	1660	95
n	0.7–2.16, m [17] – 4.44, d, $J = 3 \text{ Hz}$ [1]	1830	1660	87
o	1.04, s [3] – 1.10, s [3] – 0.93, t, $J = 6 \text{ Hz}$ [3 ^{d)} ; 0.9–1.6, m [6] – 4.16, s [1]	1826	1662	93
p	0.89, t, $J = 6.5 \text{ Hz}$ [3 ^{d)} ; 1.0–1.95, m [16] – 4.36, s [1]	1830	1660	94
q	1.16, s [9] – 4.05, s [1]	1835	1662	84
r	0.89, s [3] – 1.26, s [3] – 1.08, s [9] – 4.29, s [1]	1828	1662	60

^{a)} Aufgliederung der Signale in dieser Reihenfolge, wenn möglich. – ^{b)} Signalverdopplung durch Diastereomere im Verhältnis 1:1. – ^{c)} Weitere Signale von R³ überdeckt. – ^{d)} Verbreiterte Methylgruppe der Butylkette.

2-Phenyl-4-(1,1,2,2-tetramethylpropyl)-2-oxazolin-5-on (8r): Die Umsetzung von 1.01 g (5 mmol) **7r** nach der allgemeinen Vorschrift führt zu einem gelben Öl **8r**, das nach Filtration über eine kurze Säule mit Methylenchlorid als Eluent 0.77 g (60%) farblose Kristalle ergibt, Schmp. 126°C.

MS (Ionenquellentemp. 120°C): $m/e = 259$ (0.6%, M⁺), 244 (1.7, M⁺ – CH₃), 175 (9.6, M⁺ – (CH₃)₂C=C(CH₃)₂), 105 (100, C₇H₅O⁺).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (259.3) Ber. C 74.10 H 8.16 N 5.40 Gef. C 73.91 H 8.21 N 5.15

4,4'-Bis(1-butylcyclohexyl)-2,2'-diphenyl-2,2'-bi(3-oxazolinyl)-5,5'-dion (12): Leitet man bei einem 5-mmol-Ansatz zur Darstellung von **8p** vor dem Eingießen in die wäßrige Ammoniumchloridlösung (vgl. Allgemeine Vorschrift) 0.5 min lang Luft über das Reaktionsgemisch, können nach der Aufarbeitung und Chromatographie mit Chloroform als Eluent 155 mg (10%) **12** und Diphenyldisulfid von **8p** abgetrennt werden, Schmp. 104.5°C.

IR (CHCl_3): 1795, 1632 cm^{-1} . – ¹H-NMR: $\delta = 0.72$, t, $J = 6 \text{ Hz}$ [6]; 0.83–1.77, m [28]; 1.97–2.4, m [4]; 7.17–7.60, m [10]. – ¹³C-NMR, 3-Oxazolin-5-on-Ringkohlenstoffe: $\delta = 170.5 \text{ ppm}$, 163.4, 105.5. – MS (Ionenquellentemp. 120°C): $m/e = 552$ (0.1%, M⁺ – CO₂), 508 (0.6, M⁺ – 2CO₂), 298 (5.6, M^{+/2}), 105 (100, C₇H₅O⁺).

$\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_4$ (596.8) Ber. C 76.48 H 8.11 N 4.69 Gef. C 76.54 H 8.29 N 4.65

1-Benzoyl-2-(1-butylcyclohexyl)-5-methylpyrrol (13): Bei der chromatographischen Aufarbeitung des Rohgemisches der Spaltung von **9s** zu **10s** (vgl. Allgemeine Vorschrift) wird **13** als rotbraunes Öl aus der Vorfraktion gewonnen und zeigt eine positive Ehrlich-Reaktion²⁷⁾. Wegen der geringen Menge konnte keine analysenreine Probe erhalten werden.

IR (CHCl_3): 1710 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.6 - 2.06$, m [19]; 1.84, s [3]; 5.88, dq, $J = 3.2$ und < 1 Hz [1]; 5.96, d, $J = 3.2$ Hz [1]; 7.25 – 7.81, m [5].

N-Benzoyl-2-(1-butylcyclohexyl)glycin (14): 1 g **8p** wird über Nacht in 20 ml 2 N NaOH gerührt. Man fällt **14** durch Ansäuern der klaren Lösung mit konz. Salzsäure bis pH 1 aus, saugt ab und trocknet i. Vak. über P_4O_{10} . Ausb. 1.04 g (98%), Schmp. 154 – 157°C.

IR (KBr): 3360, 1705, 1640 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 0.76 - 0.97$, m [3] triplattartig; 1.13 – 1.67, m [16]; 4.73, d, $J = 9.3$ Hz [1]; 7.23 – 7.5, m [3]; 7.66, d, $J = 9.3$ Hz [1] verbr.; 7.7 – 7.9, m [2].

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (317.4) Ber. C 71.89 H 8.57 N 4.41 Gef. C 71.98 H 8.65 N 4.42

2-(1-Butylcyclohexyl)glycin (15)²⁸: 1 g **14** wird 24 h in 50 ml konz. Salzsäure und soviel Eisessig, daß eine klare Lösung vorliegt, gekocht. Nach Eindampfen nimmt man in verd. Salzsäure auf, ethert aus und stellt mit Ammoniak auf pH 6 – 7 ein, damit sich **15** abscheidet. Absaugen und Trocknen über KOH und P_4O_{10} führt zu analysenreinem Produkt. Ausb. 0.638 g (95%), Zers. ab 230°C.

IR (KBr): 3500 – 2500, 1660 – 1580 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (TFE): $\delta = 0.97$, m [3] triplattartig; 1.2 – 1.87, m [16]; 4.43, q, $J = 6$ Hz [1] verbr.; 6.9 – 7.5, m [3] breit.

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (213.3) Ber. C 67.57 H 10.87 N 6.57 Gef. C 67.24 H 10.59 N 6.68

3-Benzoylamino-3-(1-butylcyclohexyl)-6-methylen-3,6-dihydro-2H-pyran-2-on (16): a) *Als Nebenprodukt:* Bei der Darstellung von **9s** (vgl. Allgemeine Vorschrift) wurde in wechselnden Mengen (max. 15% bezogen auf **9s** nach $^1\text{H-NMR}$ -Integration) **16** beobachtet, das chromatographisch als Öl abgetrennt werden konnte. b) *Als Hauptprodukt:* 100 mg (0.33 mmol) **8s** und 23 mg (0.33 mmol) Acetylacetyle werden in 1 ml CDCl_3 bei –20°C mit einem Tropfen (ca. 0.02 ml) Triethylamin versetzt. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist nach 1 h neben 5% (*E*)–**9s** (Integration) nur (*Z*)–**9s** aus (–CH=CH-Gruppe: 6.08, d, $J = 12.3$ Hz [1]; 6.17, d, $J = 12.3$ Hz [1]). Man engt i. Vak. auf 0.2 ml ein und beläßt mit 0.1 ml Triethylamin 48 h bei Raumtemp. Nach $^1\text{H-NMR}$ hat sich die gesamte (*Z*)–**9s**-Menge in **16** umgewandelt. 75 mg (62%) **16** werden durch Chromatographie mit Chloroform als Eluent als schwach gelbes Öl isoliert.

IR (CHCl_3): 3500, 1760, 1675 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.78 - 1.8$, m [19]; 4.47, dd, $J = 1.8$ und < 1 Hz [1]; 4.83, t, $J = 1.6$ Hz [1]; 5.82, ddd, $J = 9.6$ und 1.4 und < 1 Hz [1]; 6.39, d, $J = 9.6$ Hz [1]; 6.87, s [1], verbr.; 7.3 – 7.57, m [3]; 7.63 – 7.8, m [2]. — MS (Ionenquellentemp. 150°C): M^+ $m/e = 367.2142$ (0.8%, ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ 367.2147), 105 (100, $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+$).

16 wurde nach 12 h bei 100°C mit 4 Äquivalenten Oxalsäure-dihydrat in 95proz. Essigsäure zu **10s** gespalten.

3-Benzoylamino-3-isopropyl-6-methoxy-6-phenyl-3,6-dihydro-2H-pyran-2-on (17u, 17v): 2 g (6 mmol) eines Gemisches von 95% (*Z*)–**2b** und 5% (*E*)–**2b** werden in 15 ml absol. Methanol bei Raumtemp. mit 10 – 20 mg Natrium versetzt. Nach 1 min fällt **17** als farbloser Feststoff aus, der abgesaugt, mit wenig Ethanol gewaschen und i. Vak. von Lösungsmittelresten befreit wird. Ausb. nach Umkristallisieren aus Chloroform 1.87 g (78%), Schmp. 174°C unter Verlust von CO_2 (Diastereomerengemisch **17u**:**17v** wie 1:1.3 nach $^1\text{H-NMR}$ -Integration).

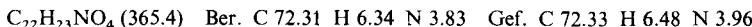
IR (CHCl_3): 3370, 1730, 1670 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$, **17u**: $\delta = 0.88$, d, $J = 7.0$ Hz [3]; 1.02, d, $J = 7.0$ Hz [3]; 2.20, sept, $J = 7.0$ Hz [1]; 3.53, s [3]; 6.23, d, $J = 10.5$ Hz [1]; 6.36, d, $J = 10.5$ Hz [1]; 6.62, s [1] breit; 7.36 – 7.89, m [10]. **17v**: $\delta = 1.15$, d, $J = 7.0$ Hz [3]; 1.18, d, $J = 7.0$ Hz [3]; 2.44, sept, $J = 7.0$ Hz [1]; 3.29, s [3]; 5.84, d, $J = 10.3$ Hz [1]; 6.10, d, $J = 10.3$ Hz [1]; 6.62, s [1] breit; 7.36 – 7.89, m [10]. — MS (Ionenquellentemp. 190°C): $m/e = 365$ (2%, M^+), 321 (66, $M^+ - \text{CO}_2$), 289 (9, 321 – CH_3OH), 105 (100, $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot 0.27 \text{CHCl}_3^*)$ (397.7) Ber. C 67.26 H 5.90 N 3.52 Gef. C 67.12 H 5.99 N 3.31

^{*)} Die Probe hält auch nach längerem Trocknen i. Vak. CHCl_3 zurück.

(E)-2-Benzoylamino-2-isopropyl-5-oxo-5-phenyl-3-pentensäure-methylester (**18**): 2 g (6 mmol) (*E*)-**2b** werden in 15 ml absol. Methanol bei Raumtemp. mit 10–20 mg Natrium versetzt, wobei nach ca. 1 min **18** als farbloser Feststoff ausfällt. Man gibt 1 ml Eisessig zu, dampft ein und kristallisiert einmal aus Chloroform um. Ausb. 2 g (91%), Schmp. 183°C.

IR (KBr): 3400, 1742, 1680, 1640 cm⁻¹. — ¹H-NMR: δ = 1.01, d, J = 6.5 Hz [3]; 1.04, d, J = 6.5 Hz [3]; 2.43, sept, J = 6.5 Hz [1]; 3.77, s [3]; 6.81, d, J = 15.3 Hz [1]; 6.78, s [1] breit; 7.34, d, J = 15.3 Hz [1]; 7.27–7.58, m [6]; 7.7–7.95, m [4].



4-Isopropyl-5-(2-oxo-2-phenylethyl)-2-phenyl-2-oxazolin-4-carbonsäure-methylester (**19**): Löst man **18** in Trifluoressigsäure und dampft vorsichtig i. Vak. ein, so erhält man quantitativ **19** als farbloses Öl. Bei längerem Stehenlassen oder beim Erwärmen über 100°C wandelt es sich wieder in **18** zurück.

IR (CHCl₃): 1750, 1690, 1650 cm⁻¹. — ¹H-NMR: δ = 1.13, d, J = 6.5 Hz [6]; 2.52, sept, J = 6.5 Hz [1]; 3.75, s [3]; 3.75, dd, J = 17.7 und 4.8 Hz [1]; 3.84, dd, J = 17.7 und 5.9 Hz [1]; 5.82, t, J = 5.4 Hz [1] verbr.; 7.34–8.32, m [10].

Literatur

- ¹⁾ I. Mitteil.: R. Lohmar und W. Steglich, Angew. Chem. **90**, 493 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 450 (1978).
- ²⁾ G. Stork, A. Y. W. Leong und A. M. Touzin, J. Org. Chem. **41**, 3491 (1976).
- ³⁾ Vgl. W. Steglich, Chimia **32**, 394 (1978).
- ⁴⁾ W. Steglich, P. Gruber, G. Höfle und W. König, Angew. Chem. **83**, 725 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **10**, 653 (1971).
- ⁵⁾ W. Steglich, P. Gruber, H.-U. Heininger und F. Kneidl, Chem. Ber. **104**, 3816 (1971).
- ⁶⁾ Vgl. W. Steglich und G. Höfle, Chem. Ber. **102**, 899 (1969).
- ⁷⁾ M. Baruelle und R. Glenat, Bull. Soc. Chim. Fr. **1967**, 453.
- ⁸⁾ E. Reimann und R. Reitz, Liebigs Ann. Chem. **1976**, 610.
- ⁹⁾ Von den zahlreichen in letzter Zeit beschriebenen γ-Diketonsynthesen sei hier nur die elegante Methode von Stetter erwähnt, die breiter Anwendung fähig ist [Zusammenfassung: H. Stetter, Angew. Chem. **88**, 695 (1976); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **15**, 639 (1976)].
- ¹⁰⁾ G. Schulz, Dissertation, Univ. Bonn 1979.
- ¹¹⁾ E. Baltazzi und R. Robinson, Chem. Ind. (London) **1954**, 191.
- ¹²⁾ G. H. Posner, D. J. Brunelle und L. Sinoway, Synthesis **1974**, 662.
- ¹³⁾ L. Horner und H. Schwahn, Liebigs Ann. Chem. **591**, 99 (1955).
- ¹⁴⁾ R. Filler und Y. S. Rao, J. Org. Chem. **27**, 3348 (1962).
- ¹⁵⁾ F. Korte und K. H. Büchel in Neuere Methoden der präparativen Organischen Chemie (W. Foerst), Bd. III, S. 136–162, Verlag Chemie, Weinheim 1961.
- ¹⁶⁾ J. W. Cornforth in Heterocyclic Compounds (R. C. Elderfield), Vol. 5, p. 336, Wiley & Sons, New York 1957.
- ¹⁷⁾ W. Steglich, Fortschr. Chem. Forsch. **12**, 77 (1969).
- ¹⁸⁾ R. Filler und Y. S. Rao, Adv. Heterocycl. Chem. **21**, 175 (1977).
- ¹⁹⁾ E. Wünsch in Methoden der Organ. Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. XV/1, Synthese von Peptiden, Kap. 36.6, Thieme, Stuttgart 1974.
- ²⁰⁾ H. Stetter und M. Schreckenberg, Chem. Ber. **107**, 2453 (1974).
- ²¹⁾ M. Bogavac, H. Lapin, V. Arsenijevic und A. Horeau, Bull. Soc. Chim. Fr. **1969**, 4437; L. Nilsson und C. Rappe, Acta Chem. Scand., Ser. B **30**, 1000 (1976).
- ²²⁾ ¹H-NMR-Messungen in CDCl₃ unter Zusatz des chiralen Shift-Reagens Eu(TBC)₃ und in N-Trimethylsilyl-L-alanin-trimethylsilylester als chiralem Lösungsmittel ließen keine Epimerisierung erkennen. Drehwert: [α]_D²⁰ = +16.3° (c = 4.0 in MeOH).
- ²³⁾ J. Ficini und J.-P. Genêt, Tetrahedron Lett. **1971**, 1565.
- ²⁴⁾ H. Stetter, W. Basse und K. Wiemann, Chem. Ber. **111**, 431 (1978).
- ²⁵⁾ H. Stetter, P. H. Schmitz und M. Schreckenberg, Chem. Ber. **110**, 1971 (1977).
- ²⁶⁾ In Anlehnung an eine Vorschrift von G. Posner et al.¹²⁾.
- ²⁷⁾ A. Gossauer in Organische Chemie in Einzeldarstellungen (Bredereck-Hafner-Müller), Bd. 15, Die Chemie der Pyrrole, Springer, Heidelberg 1974.
- ²⁸⁾ In Anlehnung an die Vorschrift von Horner und Schwahn¹³⁾.