

196. Notiz über einen Zugang zu β, γ -ungesättigten Carbonsäurederivaten mit Hilfe der Amidacetal-Claisenumlagerung

Über synthetische Methoden, 17. Mitteilung¹⁾

von Paul Richard Jenkins, Rudolf Gut²⁾, Hansjürg Wetter und Albert Eschenmoser

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule,
Universitätsstrasse 16, CH-8092 Zürich

André Dreiding zum 60. Geburtstag gewidmet

(12.VI.79)

Note on a preparation of β, γ -unsaturated carboxylic acid derivatives using the amide acetal
Claisen rearrangement

Summary

3-(Trimethylsilyl)allyl alcohols smoothly undergo the amide acetal *Claisen* rearrangement furnishing allyl silanes. Subsequent protolysis with HF at -20° provides a convenient, stereoselective method for the preparation of β, γ -unsaturated carboxylic acid derivatives. Three model examples illustrate the procedure.

Bei Untersuchungen über die Stereochemie allylischer Reaktionen sind wir dem Problem der Auffindung eines stereokontrollierten Zugangs zu diastereomeren hydroxylierten Allylsilanen des Strukturtyps A begegnet. Wir haben in diesem Zusammenhang den Eindruck gewonnen, dass einer der potentiell leistungsfähigsten und stereochemisch durchsichtigsten Zugänge zum Strukturtyp der Allylsilane brach zu liegen scheint, nämlich die Möglichkeit *Claisenscher* Umlagerung ausgehend von allylischen Alkoholen, die in 3-Stellung, an der Doppelbindung, eine Trialkylsilylgruppe tragen. Allylsilane stellen infolge ihrer bemerkenswerten Eigenschaft, elektrophile Substitutionen der Silylgruppe durch Elektrophile unter regiospezifischer Wanderung der Doppelbindung einzugehen³⁾ (formale SE' -Reaktionen), eine präparativ interessante Verbindungsklasse dar; allgemeine Methoden zu deren Herstellung sind deshalb von Belang. Mit dieser Notiz möchten wir am Beispiel von Modell-Umwandlungen des Typs B \rightarrow F kurz auf die Leistungsfähigkeit des Einsatzes *Claisenscher* Umlagerungen in der Chemie der Vinyl- und Allylsilane hinweisen: 3-silylierte Allylalkohole des Typs C gehen unter bemerkenswert milden

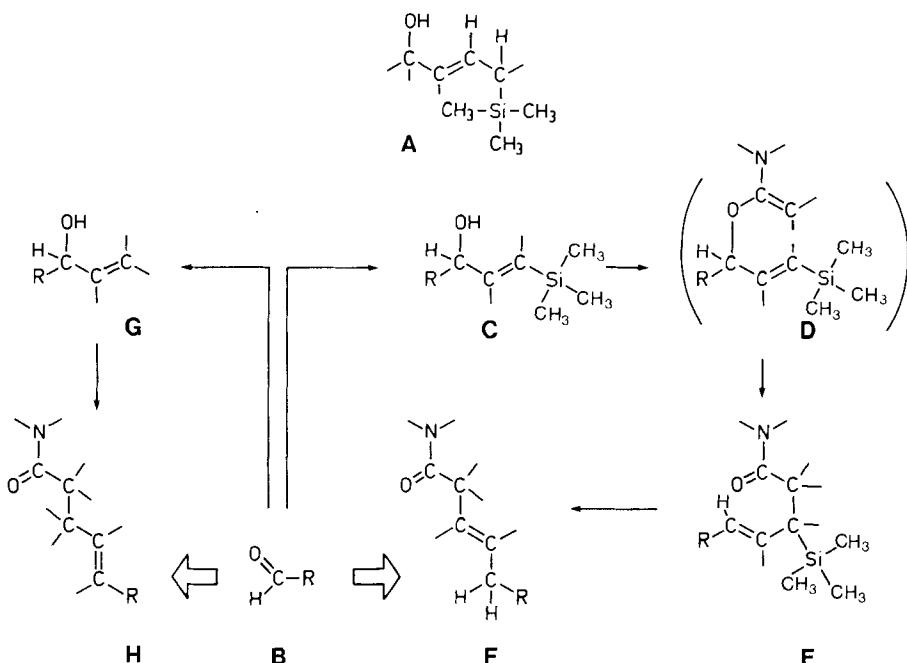
¹⁾ 16. Mitteilung, siehe [1].

²⁾ Prof. Rudolf Gut, Anorganisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich.

³⁾ Vgl. vor allem die Arbeiten von Fleming *et al.* [2] sowie auch [3].

Anmerk. bei der Korrektur: siehe auch die neueste Mitteilung von I. Fleming & I. Patterson, Synthesis 1979, 446.

Schema 1



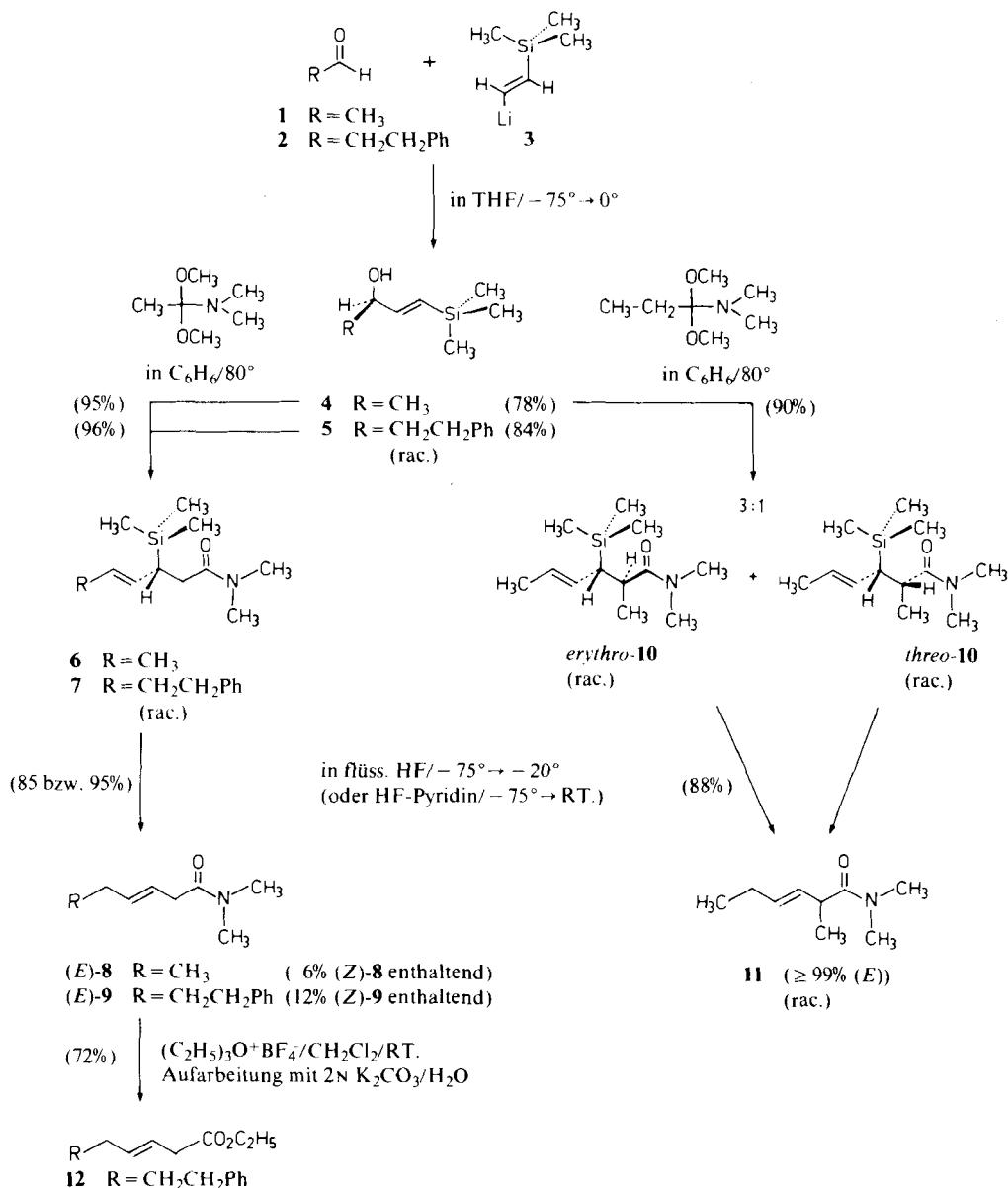
Bedingungen und in hohen Ausbeuten Amidacetal-Claisenumlagerungen ein [4] (vgl. **C** → **D** → **E**), und durch Protopolyse der Umlagerungsprodukte entstehen regio- und stereoselektiv β, γ -ungesättigte Amide. Dieser Reaktionsverlauf ergänzt in willkommener Weise das strukturelle Ergebnis eines entsprechenden «normalen» Einsatzes der Amidacetal-Claisenumlagerung, wo bekanntlich γ, δ -ungesättigte Carboxamide entstehen (vgl. z. B. **B** → **G** → **H**). In unseren Versuchen haben wir uns bewusst auf den Einsatz der Amidacetal-Version der Claisenumlagerung beschränkt, da wir uns bereits einmal bei früherer Gelegenheit eingehend mit dieser Reaktion befasst haben [4a]. Von den inzwischen bekannt gewordenen Varianten der Reaktion⁴⁾ dürfte vorab auch die *Irelandsche* Version [7] der Ester-Enolat-Claisen-umlagerung für die Übertragung auf 3-silylierte Allylalkohole geeignet sein; im Bedarfsfall wären entsprechende Versuche jedenfalls angezeigt.

Schema 2 fasst die Versuchsergebnisse zusammen. Die durch Umsetzung der Aldehyde **1** und **2** mit 2-(Trimethylsilyl)vinyl-lithium (**3**)⁵⁾ [9] leicht zugänglichen silylierten Allylalkohole **4** und **5** sind stabile (destillierbare) Verbindungen, welche beim Erhitzen mit 2,1 mol-Äquiv. Acetamid-dimethylacetal in Benzol auf 80° in über 90% Ausbeute die konfigurativ einheitlichen (*E*)-*N,N*-Dimethyl-3-trimethyl-

⁴⁾ D.h. die Inamin- [5], Orthoester- [6] und Esterenolat-Variante [7]. Über eine Zusammenfassung vgl. [8].

⁵⁾ Hergestellt durch Transmetallierung von (*E*)-(Tributylstannyl)vinyl-trimethylsilan [9]. Die Tributylstannan-Addition an (Trimethylsilyl)acetylen wurde nach dem von *Corey* beschriebenen Verfahren [10] durchgeführt.

Schema 2



silyl-4-alkenamide **6** bzw. **7** ergeben. Für die olefinische Doppelbindung in **6** und **7** ist aus den bisherigen Erfahrungen über den sterischen Verlauf der Amidacetal-Claisenumlagerung die (*E*)-Konfiguration zu erwarten [4c] [5b] [11], und sie äussert sich in der Grösse der ¹H-NMR.-Kopplungskonstante der beiden olefinischen Protonen (15 Hz bei **6**).

Die in der Literatur empfohlenen Reaktionsbedingungen zur protolytischen Desilylierung von allylischen Trimethylsilanen haben sich bei der Anwendung auf die Derivate **6** und **7** als wenig befriedigend erwiesen⁶). So z.B. benötigt die Desilylierung von **7** in 0,7 N methanolischer Salzsäure 48stündiges Erhitzen auf 70°, um dabei in 73% Ausbeute ein Gemisch der diastereomeren Amide **9** zu geben (es wurden 41% (*E*)- und 12% (*Z*)-Isomeres isoliert). Eine überlegene und anscheinend zuverlässig erfolgreiche Methode ist die Desilylierung in flüssigem Fluorwasserstoff⁷). Hierbei wird das Substrat bei tiefer Temperatur (z. B. -70°) in flüssigem HF gelöst und direkt anschliessend das HF bei ca. -20° mit Argon wieder abgeblasen⁸). Die auf solche Weise in hohen Ausbeuten isolierten Amide **8** und **9** enthalten aufgrund von Kapillar-GC.-Analysen 6 bzw. 12% der (*Z*)-Diastereomeren und keine nachweisbaren Mengen von Konstitutionsisomeren. Im Falle von **9** sind beide Diastereomeren chromatographisch getrennt und instrumental-analytisch identifiziert worden, bei **8** ist die Charakterisierung des (*E*)-Isomers auf ein Präparat beschränkt, das noch 6% des (*Z*)-Isomers enthielt.

In einer zweiten Modellreihe haben wir 4-Trimethylsilyl-3-buten-2-ol (**4**) mit dem Acetal des *N,N*-Dimethylpropionamids [15] umgelagert und dabei unter verschiedenen Reaktionsbedingungen die diastereomeren Trimethylsilyl-amide *erythro*- und *threo*-**10** im Verhältnis von ca. 3:1 isoliert (Ausbeute 90%). Die Konfigurationszuordnung ist in Anlehnung an Beispiele analoger Propionamidacetal-Umlagerungen [4c] [5b] vorgenommen, deren sterischer Verlauf abgeklärt ist. Sowohl das vom *threo*-Isomer befreite Hauptisomer *erythro*-**10**, als auch das aus der Umlagerung anfallende Gemisch der beiden Diastereomeren ergeben bei der protolytischen Desilylierung in flüssigem HF in über 88proz. Ausbeuten das (racemische) (*E*)-*N,N*-2-Trimethyl-3-hexenamid in einer Kapillar-GC.-analytisch festgestellten Einheitlichkeit von mindestens 99%. Die Gefahr einer Verschiebung der Doppelbindung in die Konjugation zur Amidgruppe scheint unter den verwendeten Protolysebedingungen weder hier noch in der unmethylierten Modellreihe akut zu werden.

In einem orientierenden Versuch am Silylamid **7** haben wir festgestellt, dass anstelle des flüssigen Fluorwasserstoffs auch der käufliche HF-Pyridin-Komplex⁹ die Protolyse der allylischen Silangruppierung unterhalb Raumtemperatur herbeiführt; die Reaktion verläuft ebenfalls konstitutionell einheitlich und liefert ein (*E*)-**9**, das gemäss GC.-Analyse 17% des (*Z*)-Isomeren enthält.

- 6) Orientierende Versuche unter den folgenden Bedingungen führten in weniger einheitlichen Reaktionen zu ähnlichen Produktgemischen: a) TsOH/Benzol/70° [2a]; b) $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{H}$ /Benzol/70° [12]; c) HCl/HOAc/70° [13]. Die Bedingungen $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{CH}_3\text{OH}$ /70° [2c], $\text{NaOCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ /70° und $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-/\text{CH}_3\text{OH}$ /70° führten zu anderen Gemischen. Unter den Bedingungen a)-c) fand bei RT. über Nacht keine Umsetzung statt (DC.).
- 7) Flüssiger Fluorwasserstoff ist auch ein ausgezeichnetes Medium für die Spaltung von Silylthern, die auf übliche Weise schwer zu zerlegen sind (vgl. ein Beispiel in S. Denmark, Diss. ETH, Zürich, in Vorbereitung).
- 8) Zur Verwendung gelangte wasserfreies HF (Fa. Ugine Kuhlman), das 3mal (zuletzt über AgF) destilliert worden war und in Flaschen aus Chromnickelstahl 18-8 zur Verfügung stand (Anorg. Institut ETHZ). Der Transfer von HF ins Reaktionsgefäß erfolgte über die Gasphase durch Leitungen aus Teflon 100 FEP ('spaghetti tubings', \varnothing ca. 5 mm). Zur Arbeitstechnik mit HF vgl. auch [14].
- 9) Lösung von 70 Gew.-% HF in Pyridin (Aldrich), vgl. auch [16].

Soll die N,N-Dimethyl-amidgruppe in Verbindungen des Typs 8, 9 oder 11 ohne Isomerisierung der β, γ -ständigen Doppelbindung in eine entsprechende Estergruppe überführt werden, so ist das Verfahren über eine O-Alkylierung mit Meerweinschen Trialkyloxoniumsalzen [17] die Methode der Wahl¹⁰). Das im experimentellen Teil beschriebene Beispiel 9 → 12 illustriert das Vorgehen.

Der Einsatz von *Claisenschen* und vermutlich auch anderen sigmatropen Umlagerungen auf 3-silylierte Allylalkohole des hier bearbeiteten Typs vermag den präparativen Anwendungsbereich dieser Umlagerungen beträchtlich zu erhöhen, insbesondere wenn man an die Möglichkeit denkt, dass die doppelbindung-verschiebende Desilylierungsstufe statt mit Protonen auch mit zahlreichen anderen Elektrophilen induzierbar ist³). Es bieten sich zudem stereochemisch transparente Zugänge zu optisch aktiven Allylsilylverbindungen bekannter Chiralität an; u.a. dürfte das Studium der Stereochemie allylischer Reaktionen hievon profitieren.

Der eine von uns (P.R.J.) dankt für ein *European Science Exchange Fellowship* der Royal Society. Herrn Dr. Zass danken wir für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Abkürzungen: DC. Dünnschichtchromatographie; GC. Gas-Chromatographie; RT. Raumtemperatur; RV. Rotationsverdampfer; V. und HV. Wasserstrahl- bzw. Hochvakuum. - Lösungsmittel und Reagenzien: THF: frisch über Natrium/Benzophenon destilliert; Säulenchromatographie: 'Flash chromatography' [18] an Kieselgel 60, *Merck*, 40–63 µm. DC: Fertigplatten, Kieselgel 60 F₂₅₄, *Merck*. - IR.: in CHCl₃ (*Merck p.a.*, filtriert über Alox basisch). Angaben in cm⁻¹, relative Bandenintensitäten s=stark, m=mittel, w=schwach. - ¹H- und ¹³C-NMR.: in CDCl₃ mit TMS (δ =0 ppm) als internem Standard, wenn nichts anderes erwähnt; Angaben in ppm, s (d, t, qa, m)=Singulett usw., Kopplungskonstanten J in Hz.

(E)-4-Trimethylsilyl-3-but-en-2-ol (4). In einer Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von 1,112 g (2,86 mmol) 1-Tributylstannyl-2-(trimethylsilyl)äthen [9] in 5 ml THF bei -75° eine Lösung von Butyllithium¹¹) (2,86 mmol) in Hexan getropft. Die resultierende, klare Lösung wurde 75 Min. bei -75°, dann 15 Min. bei -35° gerührt und nach weiteren 10 Min. bei -75° tropfenweise mit 164 µl (2,9 mmol) Acetaldehyd¹²) in 5 ml THF versetzt. Darauf wurde das Gemisch erst 30 Min. bei -75°, dann 30 Min. bei 0° gerührt, auf 50 ml wässrige NH₄Cl-Lösung (ca. 2 g/50 ml) gegossen und 6mal mit je 50 ml Äther extrahiert. Der nach Trocknen der vereinigten Ätherphasen mit Na₂SO₄ und Eindampfen im RV. erhaltene Rückstand wurde mit Pentan/Äther 4:1 chromatographiert: 326 mg (78%) NMR.-spektroskopisch reines 4. Destillation einer Probe (183 mg) im Sublimationsrohr (Badtemp. 75°/8 Torr) gab 166 mg farbloses Öl. - IR.: 3610s, 3440w, 3010s, 2960s, 2930sh, 2900s, 2870sh, 1618m, 1448m, 1378s, 1354m, 1327m, 1249s, 1122s, 1068m, 1045s, 1020m, 990s, 936s, 870s, 840s, 693m, 615m. - ¹H-NMR. (CDCl₃, Pyrazin als int. Standard, δ =8,56): 0,03 (s/9 H/3 H₃C-Si); 1,25 (d/ J =6,5/3 H/3 H-C(1)); 2,85 und 3,42 (2 br.s/total 1,5 H/verschwindet beim Schütteln mit D₂O/HO); 4,1–4,4 (br.m/1H/H-C(2)); 5,82 (d/ J =19¹³)/1H/H-C(4)); 6,09 (d × d/ J =19, J =5/1H/H-C(3)). - ¹³C-NMR. (CDCl₃, Dioxan als int. Standard, δ =67,4): -0,8 (qa/3 CH₃-Si); 23,3 (qa/C(4)); 70,6 (d/C(3)); 128,2 und 150,5 (2 d/C(1), C(2)). - MS.: 144 (M⁺, 6), 130 (9), 129 (64), 111 (6), 101 (9), 75 (100), 73 (84).



¹⁰) Vgl. auch das in [4a], S. 1036, beschriebene Beispiel der Umwandlung des (sterisch gehinderten) N,N,2-Trimethyl-1-naphthalinacetamids in den entsprechenden Äthylester.

¹¹) Titration mit Diphenylessigsäure [19].

¹²) Siegfried, vor Gebrauch destilliert.

¹³) Die (E)-Konfiguration folgt aus der Grösse der Kopplungskonstanten.

5-Phenyl-1-trimethylsilyl-1-penten-3-ol (**5**). Unter den gleichen Bedingungen wie zur Herstellung von **4** wurde 2-(Trimethylsilyl)vinyl-lithium (5,83 mmol) mit 0,70 ml (5,27 mmol) Dihydrozimt-aldehyd¹⁴⁾ umgesetzt. Säulenchromatographie (Hexan/Essigester 9:1) ergab 1,043 g (84%) NMR.-spektroskopisch reines **5**. Zur Analyse wurden 279 mg im Sublimationsrohr (Badtemp. 100°/10⁻³ Torr) destilliert: 239 mg farblose Flüssigkeit. - IR.: 3605m (OH), 3080w, 3060w, 3025w, 3005s, 2955s, 2900m, 2860m, 1618m, 1603m, 1495m, 1455m, 1380w, 1260m, 1248s, 1150w, 1090m, 1045m, 1030m, 990s, 867s, 840s, 700s. - ¹H-NMR. (CDCl₃, Pyrazin als int. Standard, δ = 8,56): 0,06 (s/9 H/3 H₃C-Si); 1,7-1,98 (m/2 H/2 H-C(4)); 2,6-2,84 (m/2 H/2 H-C(5)); 3,28 (br,d/ J = 4/1 H/verschwindet beim Schütteln mit D₂O/HO); 3,96-4,27 (br,m/1 H/H-C(3)); 5,86 (d/ J = 19¹³)/1 H/H-C(1)); 6,08 (d/ \times d/ J = 19, J = 5/1 H/H-C(2)); 7,0-7,4 (m/5 H/5 arom. H). - ¹³C-NMR.: - 1,2 (qa/3 CH₃-Si); 31,7 und 38,4 (2 t/C(4), C(5)); 73,5 (d/C(3)); 125,7 (d/CH); 128,3 und 128,4 (2 d/4 CH); 128,9 (d/CH); 141,9 (s); 148,7 (d/CH). - MS.: 234 (M⁺, 8), 219 (15), 216 (8), 206 (12), 205 (64), 201 (11), 143 (18), 142 (15), 135 (12), 129 (30), 105 (12), 101 (11), 92 (35), 91 (88), 75 (100), 73 (96).

C₁₄H₂₂OSi (234,42) Ber. C 71,73 H 9,46% Gef. C 71,92 H 9,64%

(E)-N,N-Dimethyl-3-trimethylsilyl-4-hexenamid (**6**). Eine Lösung von 520 mg (3,60 mmol) **4** und 987 mg (7,41 mmol) *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal¹⁵⁾ in 7 ml Benzol¹⁶⁾ wurde unter Argon 13 Std. unter Rückfluss erhitzt. Der Eindampfrückstand der Lösung (RV.) lieferte nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 1:1 730 mg (95%; konstantes Gewicht) NMR.-spektroskopisch reines **6**. Zur Analyse wurden 205 mg im Sublimationsrohr (Badtemp. 78°/10⁻³ Torr) destilliert: 153 mg farblose Flüssigkeit (Verlust durch hohe Flüchtigkeit). - IR.: 3030w, 3000s, 2958s, 2915m, 2895m, 2880m, 2855m, 1635s, 1493s, 1453m, 1400s, 1379w, 1333w, 1300w, 1260s, 1250s, 1154m, 1122m, 1085m, 1058w, 1024w, 998w, 970s, 938w, 866s, 840s, 690w, 662w. - ¹H-NMR. (C₆D₆, Pyrazin als int. Standard, δ = 8,11): 0,0 (s/9 H/3 H₃C-Si); 1,57 (d/ J = 5/3 H/3 H-C(6)); 2,15-2,3 (m/3 H/2 H-C(2), H-C(3)); 2,36 (s/3 H/CH₃N); 2,65 (s/3 H/CH₃N); 5,06-5,60 (m/2 H/H-C(4), H-C(5))¹⁷. - ¹³C-NMR. (CDCl₃, Dioxan als int. Standard, δ = 67,4): - 2,7 (qa/3 CH₃-Si); 18,5 (qa/CH₃); 29,3 (d/C(3)); 33,3 (t/C(2)); 35,8 und 37,7 (2 qa/2 CH₃); 123,1 und 131,6 (2 d/2 CH); 173,1 (s/C(1)). - MS.: 213 (M⁺, 22), 212 (14), 199 (12), 198 (66), 185 (12), 184 (48), 170 (12), 159 (8), 145 (20), 130 (18), 102 (14), 73 (100).

C₁₁H₂₃NOSi (213,40) Ber. C 61,91 H 10,86 N 6,56% Gef. C 61,72 H 10,75 N 6,53%

(E)-N,N-Dimethyl-7-phenyl-3-trimethylsilyl-4-heptenamid (**7**). Unter Argon wurden 337 mg (1,44 mmol) **5** und 0,45 ml (3,0 mmol) *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal¹⁵⁾ in 5 ml Benzol¹⁶⁾ 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Eindampfen im RV. und Chromatographie des Rückstandes mit Hexan/Essigester 2:1 gaben 419 mg (96%) NMR.-spektroskopisch reines **7**. Zur Analyse wurden 276 mg im Sublimationsrohr (Badtemp. 140°/10⁻³ Torr) destilliert: 276 mg farblose Flüssigkeit. - IR.: 3100w, 3083w, 3060w, 3025w, 3000s, 2952s, 2900m, 2855m, 1632s, 1495s, 1453s, 1398s, 1260s, 1248s, 1140m, 1082m, 1055w, 1029w, 970m, 867s, 840s, 698s, 660w. - ¹H-NMR. (CDCl₃, Pyrazin als int. Standard, δ = 8,56): - 0,05 (s/9 H/3 H₃C-Si); 1,9-2,8 (m/7 H); 2,89 (s/3 H/CH₃N); 2,94 (s/3 H/CH₃N); 5,1-5,5 (m/2 H/H-C(4), H-C(5)); 7,0-7,4 (m/5 H/5 arom. H). - ¹³C-NMR. (CDCl₃, Dioxan als int. Standard, δ = 67,4): - 2,8 (qa/3 CH₃-Si); 29,3 (d/CH); 33,2 und 34,9 (2 t/2 CH₂); 35,9 (qa/CH₃); 36,7 (t/CH₂); 37,7 (qa/CH₃); 126,0 und 127,8 (2 d/2 CH); 128,5 und 128,8 (2 d/4 CH); 131,2 (d/CH); 142,4 und 173,1 (2 s). - MS.: 303 (M⁺, 6), 288 (13), 213 (17), 212 (100), 91 (7), 73 (26).

C₁₈H₂₉NOSi (303,53) Ber. C 71,23 H 9,63 N 4,62% Gef. C 71,41 H 9,80 N 4,79%

N,N-Dimethyl-3-hexenamid (**8**). In einem Teflonröhrrchen (ca. 15 × 2 cm, bestückt mit Teflonstopfen mit je ca. 1 m Teflonschlauch (Ø ca. 5 mm) als Zu- und Abflussleitung) wurden 365 mg (1,71 mmol) **6** rasch (ca. 5 Min.) auf -75° gekühlt (ohne Feuchtigkeitsschutz). Hierauf wurde HF⁸⁾

¹⁴⁾ *Fluka pract.*, vor Gebrauch im Kugelrohr i.V. destilliert.

¹⁵⁾ *Fluka pract.*, über Natrium destilliert, Sdp. 72-98°.

¹⁶⁾ *Merck p.a.*, über Molekularsieb 4 Å aufbewahrt.

¹⁷⁾ Olefinische Protonen im 360-MHz-NMR. (C₆D₆, Benzol als int. Standard): 5,28 (d/ \times qa/ J = 15¹³), J = 6/1 H/H-C(5)); 5,41 (d/ \times d/ J = 15, J = 8/1 H/H-C(4)).

eingeleitet, bis *ca.* 1 ml kondensiert war (nach *ca.* 2 Min.). Unter Umschwenken wurde die tiefrote Lösung durchmischt und in ein Kältebad von -20° getaucht (*ca.* 1 Min.). Hierauf wurde Argon durchgeleitet und damit innerhalb *ca.* 30 Min. bei gleicher Badtemp. der grösste Teil des HF abgeblasen. Der Rückstand wurde mit wenig Eis, 2 ml Essigester und 2 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und mit zusätzlichem festem NaHCO_3 neutralisiert. Das resultierende Gemisch wurde mit 25 ml Wasser verdünnt und mit 6 mal 25 ml Äther extrahiert. Trocknen der vereinigten Ätherphasen mit Na_2SO_4 und Eindampfen im RV. ergab nach Chromatographie mit Hexan/Essigester 1:2 205 mg (85%) **8** ((E/Z)-Gemisch). Davon wurden zur Analyse 192 mg im Sublimationsrohr (Badtemp. $45^\circ/10^{-3}$ Torr) destilliert: 187 mg farblose Flüssigkeit mit den Retentionszeiten 13,44 (6% (Z)-**8**)¹⁸ und 14,11 Min. (94% (E)-**8**) im GC. (T = 80°)¹⁸. - IR.: 3665w, 3420w, 3032m, 3000s, 2969s, 2935s, 2890m, 2875m, 2850m, 1635s, 1493s, 1460s, 1438m, 1400s, 1343w, 1305w, 1261m, 1236m, 1144s, 1104m, 1076w, 1058m, 970s, 939w, 826w, 661m. - $^1\text{H-NMR}$. (C_6D_6): 0,89 ($t/J = 7/3$ H/3 H-C(6)); 1,94 (5-Liniensystem/2 H/2 H-C(5)); 2,25 (s/3 H/CH₃N); 2,62 (s/3 H/CH₃N); 2,79 ($d/J = 6/2$ H/2 H-C(2)); 5,41 ($d \times t/J = 16^{13}$), $J = 6/1\text{H}/\text{H-C}(4)$); 5,66 ($d \times t/J = 16$, $J = 6/1\text{H}/\text{H-C}(3)$). Einstrahlen bei 1,94 \rightarrow 5,41 ($d/J = 16$), bei 5,7 \rightarrow 2,79 (br.s)²⁰. - $^{13}\text{C-NMR}$.: 13,6 (qa/CH₃); 25,6 (t/CH₂); 35,3 und 37,4 (2 qa/2 CH₃); 37,7 (t/CH₂); 122,2 und 135,1 (2 d/2 CH); 171,4 (s). Signale von (Z)-**8**: 14,1; 21,1; 26,2; 32,6; 134,3. - MS.: 141 (M^+ , 39), 126 (4), 112 (6), 87 (9), 81 (6), 72 (100).

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$ (141,21) Ber. C 68,04 H 10,71 N 9,92% Gef. C 67,87 H 10,69 N 9,76%

N,N-Dimethyl-7-phenyl-3-heptenamid (9). Die exper. Durchführung erfolgte analog der Herstellung von **8**: 1,967 g (6,48 mmol) **7** wurden mit *ca.* 2 ml HF⁸) umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt zeigte im GC. (T = 182°)¹⁸ zwei Signale mit den Retentionszeiten 13,00 (12% (Z)-**9**) und 14,98 Min. (88% (E)-**9**) und wurde anschliessend durch 2malige Chromatographie mit Hexan/Essigester 1:1 aufgetrennt: 60 mg (4%) (Z)-**9** (Rf 0,43, Hexan/Essigester 1:2), 1,143 g (76% (E)-**9** (Rf 0,36, Hexan/Essigester 1:2) und 219 mg (15%) (Z/E)-Isomerengemisch. Destillation von 342 mg (E)-**9** im Sublimationsrohr (Badtemp. $150^\circ/10^{-3}$ Torr) ergab 340 mg farblose Flüssigkeit. - IR.: 3668vw, 3088w, 3066w, 3030w, 3006s, 2938s, 2860m, 1635s, 1604m, 1496s, 1453m, 1402s, 1135m, 1090w, 1059w, 1030w, 972m, 910vw, 700s, 662w. - $^1\text{H-NMR}$. (C_6D_6): 1,4-1,8 (m/2 H/2 H-C(6)); 1,8-2,1 (m/2 H/2 H-C(5)); 2,23 (s/3 H/CH₃N); 2,47 ($t/J = 7/2$ H/2 H-C(7)); 2,62 (s/3 H/CH₃N); 2,78 ($d/J = 6/2$ H/2 H-C(2)); 5,36 ($d \times t/J = 16^{13}$), $J = 6/1\text{H}$); 5,66 ($d \times t/J = 16/1\text{H}$); 6,9-7,3 (m/5 H/5 arom. H). - $^{13}\text{C-NMR}$.: 31,0 und 32,0 (2 t/2 CH₂); 35,1 (qa/CH₃); 35,2 (t/CH₂); 37,1 (qa/CH₃); 37,6 (t/CH₂); 123,6 und 125,6 (2 d/2 CH); 128,2 und 128,3 (2 d/4 CH); 132,8 (d/CH); 142,2 (s); 171,0 (s). - MS.: 231 (M^+ , 84), 140 (19), 127 (50), 104 (10), 91 (22), 87 (16), 72 (100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$ (231,34) Ber. C 77,88 H 9,15 N 6,05% Gef. C 77,68 H 9,04 N 5,91%

Analytische Daten von (Z)-**9**. - IR.: 3665vw, 3084w, 3062w, 3025w, 3004s, 2936s, 2860m, 1637s, 1605m, 1497s, 1454m, 1400s, 1349vw, 1137m, 1088w, 1059w, 1030w, 978w, 700s, 661w. - $^1\text{H-NMR}$. (C_6D_6): 1,4-1,76 (m/2 H/2 H-C(6)); 1,8-2,1 (m/2 H/2 H-C(5)); 2,23 (s/3 H/CH₃N); 2,48 ($t/J = 8/2$ H-C(7)); 2,63 (s/3 H/CH₃N); 2,79 ($d/J = 7/2$ H-C(2)); 5,46 ($d \times t \times t/J = 10$ (Z)-Konfiguration, $J = 7$, $J = 1/1\text{H}/\text{H-C}(4)$); 5,82 ($d \times t \times t/J = 10$, $J = 7$, $J = 1/1\text{H}/\text{H-C}(3)$); 6,88-7,3 (m/5 H/5 arom. H). - $^{13}\text{C-NMR}$.: 26,8, 30,9, 32,5 und 35,2 (4 t/4 CH₂); 35,3 und 37,1 (2 qa/2 CH₃N); 122,8 und 125,7 (2 d/2 CH); 128,2 und 128,4 (2 d/4 CH); 131,8 (d/CH); 142,1 und 171,2 (2 s). - MS.: 231 (M^+ , 19), 140 (18), 127 (19), 104 (9), 91 (41), 87 (5), 72 (100).

Herstellung von 9 durch Reaktion von 7 mit HF in Pyridin. In einem Teflonreagensglas wurden 60 mg (0,20 mmol) **7** in einer Argonatmosphäre bei -75° mit 1 ml HF in Pyridin⁹) versetzt und durch Schwenken gemischt. Nach 60 Min. bei -75° zeigte eine DC.-Analyse nur Reaktand **7**. Darauf wurde die Lösung auf RT. erwärmt, 4 Std. stehen gelassen und dann zwischen Äther und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die vereinigten Ätherphasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft (RV.). Der Rückstand wurde mit Hexan/Essigester 1:2 chromatographiert. Das $^1\text{H-NMR}$. des in quantitativer

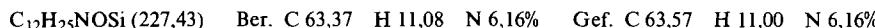
¹⁸) 18-m-Glaskapillare, mit Pluronic beschichtet.

¹⁹) Die (E/Z)-Zuordnung erfolgte in Analogie zu Amid **9**, bei welchem beide Diastereomeren getrennt und charakterisiert werden konnten.

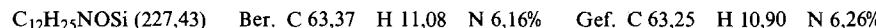
²⁰) Die beiden Einstrahlungsexperimente beweisen die β,γ -Stellung der Doppelbindung.

Ausbeute erhaltenen Öls war praktisch identisch mit dem Spektrum von **9**, welches in flüssigem HF hergestellt wurde (s. oben). Die GC.-Analyse ($T = 182^\circ$)¹⁸ zeigte, dass das Produkt zu 95% aus einem (E/Z)-Gemisch von **9** im Verhältnis 83:17 bestand.

erythro- und threo-(E)-N,N-2-Trimethyl-3-trimethylsilyl-4-hexenamid (10). Eine Lösung von 586 mg (4,06 mmol) **4** und 1,27 g (8,63 mmol) *N,N*-Dimethylpropionamid-dimethylacetal [15] in 7 ml Benzol¹⁶) wurde 21 Std. unter Argon unter Rückfluss erhitzt und im RV. eingedampft: leicht gelbliches Öl mit R_f 0,52 und 0,41 (Kieselgel, Hexan/Essigester 1:1). Chromatographie mit Hexan/Essigester 4:1 lieferte drei Amidfraktionen (total 834 mg, 90%)²¹). Fraktionen 1 und 3 enthielten 500 mg (60%) *erythro*-**10**²²) bzw. 214 mg (23%) angereichertes *threo*-**10**²³), während die Fraktion 2 (70 mg, 7%) gemäss DC.-Analyse aus einem (1:1)-Gemisch von *erythro*- und *threo*-**10** bestand²⁴). Destillation von 238 mg *erythro*-**10**²²) im Sublimationsrohr (Badtemp. $80/10^{-3}$ Torr) ergab 233 mg farblose Flüssigkeit. - IR.: 3032w, 2998s, 2960s, 2930s, 2898m, 2880m, 2855m, 1635s, 1489m, 1450m, 1414m, 1399s, 1379m, 1368w, 1332w, 1304w, 1260s, 1248s, 1167m, 1133m, 1103m, 1090m, 1040w, 975m, 919w, 899m, 856s, 839s, 688w, 661w, 618w. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3 ; Pyrazin als int. Standard, $\delta = 8,56$): -0,07 (*s*/9 H/3 $\text{H}_3\text{C-Si}$); 1,06 (*d/J* = 7/3 H/3 H-C(2)); 1,64 (*d/J* = 5/3 H/3 H-C(6)); 1,8-2,05 (*m*/1 H/H-C(3)); 2,6-3,0 (*m*/1 H/H-C(2)); 2,88 (*s*/3 H/ CH_3N); 3,02 (*s*/3 H/ CH_3N); 5,0-5,5 (*m*/2 H/H-C(4), H-C(5)). - $^{13}\text{C-NMR}$. (CDCl_3 ; Dioxan als int. Standard, $\delta = 67,4$): -1,7 (*qa*/3 $\text{CH}_3\text{-Si}$); 18,0 und 18,4 (*2 qa*/2 CH_3); 35,8 (*d/CH*); 35,9 (*qa*/ CH_3); 36,5 (*d/CH*); 37,6 (*qa*/ CH_3); 124,9 und 130,0 (*2 d/2 CH*); 176,6 (*s*). - MS.: 227 (M^+ , 13), 213 (16), 212 (100), 198 (7), 184 (16), 170 (7), 145 (18), 130 (9), 102 (8), 95 (8), 73 (54).



Chromatographie der vereinigten Fraktionen 2 und 3 (260 mg) mit Hexan/Essigester 4:1 lieferte 83 mg DC.-reines *threo*-**10**²²), das zur Analyse im Sublimationsrohr (Badtemp. $65/10^{-3}$ Torr) destilliert wurde: 66 mg farblose Flüssigkeit. - IR.: 3032w, 2995s, 2958s, 2895m, 2880m, 2855m, 1638sh, 1628s, 1488m, 1450m, 1438w, 1412s, 1398s, 1376m, 1336w, 1307w, 1260s, 1248s, 1167m, 1113s, 1087w, 1051w, 1042w, 970m, 909m, 855s, 838s, 688w, 660w. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3 ; Pyrazin als int. Standard, $\delta = 8,56$): 0,01 (*s*/9 H/3 $\text{H}_3\text{C-Si}$); 1,11 (*d/J* = 7/3 H/H₃C-C(2)); 1,59 (*d/J* = 5/3 H/3 H-C(6)); 1,84 (*t/J* = 9/1 H/H-C(3)); 2,7-2,9 (*m*/1 H/H-C(2)); 2,88 (*s*/3 H/ CH_3N); 3,00 (*s*/3 H/ CH_3N); 5,0-5,4 (*m*/2 H/H-C(4) und H-C(5)). - $^{13}\text{C-NMR}$. (CDCl_3 ; Dioxan als int. Standard, $\delta = 67,4$): -0,9 (*qa*/3 $\text{CH}_3\text{-Si}$); 18,1, 18,4 und 35,9 (*3 qa*/3 CH_3); 37,1 und 37,8 (*2 d/2 CH*); 37,8 (*qa*/ CH_3); 124,2 und 131,2 (*2 d/2 CH*); 177,2 (*s*). - MS.: 227 (M^+ , 12), 213 (15), 212 (100), 198 (7), 184 (20), 170 (9), 159 (4), 145 (20), 130 (11), 102 (8), 95 (11), 73 (60).



(E)-N,N-2-Trimethyl-3-hexenamid (11) aus erythro-10**** (für exper. Details s. Herstellung von **8**). Nach Umsetzung von 243 mg (1,07 mmol) *erythro*-**10** mit ca. 1 ml flüssigem HF⁸) wurde das Produkt mit Hexan/Essigester 1:1 chromatographiert: 146 mg (88%) NMR.-spektroskopisch reines **11**. Zur Analyse wurden 92 mg im Sublimationsrohr (Badtemp. $45/10^{-3}$ Torr) destilliert: 87 mg farblose Flüssigkeit mit den Retentionszeiten 20,65 (1% (*Z*)-Isomeres)¹⁹) und 21,23 Min. (99% (*E*)-Isomeres) im GC. ($T = 70^\circ$)¹⁸. - IR.: 3668vw, 3420vw, 3030w, 3000s, 2970s, 2935s, 2895sh, 2875m, 1630s, 1490m, 1458m, 1412m, 1399s, 1372m, 1344w, 1306w, 1153m, 1107m, 1066m, 1046m, 970s, 903w, 660w, 618w. - $^1\text{H-NMR}$. (C_6D_6 ; Pyrazin als int. Standard, $\delta = 8,11$): 0,82 (*t/J* = 7/3 H/3 H-C(6)); 1,25 (*d/J* = 6/3 H/H₃C-C(2)); 1,85 (*qa*/*d/J* = 7, *J* = 5/2 H/2 H-C(5)); 2,41 (*s*/3 H/ CH_3N); 2,66 (*s*/3 H/ CH_3N); 3,03

²¹) Vorversuche wurden auch unter folgenden Bedingungen durchgeführt (in Klammern ist das resultierende *erythro*/*threo*-Verhältnis angegeben, welches durch Integration der beiden (CH_3)₃Si-Signale im $^1\text{H-NMR}$. bestimmt wurde): a) in Xylool, 21 Std. Rückfluss (1,3:1); b) in Xylool, 21 Std. Rückfluss mit destillativer Entfernung von Methanol (1,7:1); im Druckrohr aus Glas in Benzol bei 90%/14 Std. (4,2:1).

²²) Die *erythro*/*threo*-Zuordnung wird im allgemeinen Teil besprochen.

²³) Integration der (CH_3)₃Si-Signale der Isomeren im $^1\text{H-NMR}$. ergab ein *erythro*/*threo*-Verhältnis von 16:84.

²⁴) Aus der Zusammensetzung der Fraktionen A, B und C lässt sich ein *erythro*/*threo*-Verhältnis von 3:1 errechnen.

($qa/J = 6/1$ H/H-C(2)); 5,32 ($d \times d/J = 15^{13}$), $J = 5/1$ H/H-C(4)); 5,53 ($d \times d/J = 15$, $J = 6/1$ H/H-C(3)). - $^{13}\text{C-NMR}$: 13,6 und 18,3 (2 $qa/2$ CH₃); 25,5 (t/CH_2); 35,7 und 37,1 (2 $qa/2$ CH₃); 39,9, 129,2 und 133,1 (3 $d/3$ CH); 174,5 (s). - MS.: 155 (M^+ , 11), 140 (44), 126 (4), 83 (8), 72 (100), 55 (18), 44 (5), 41 (8).

C₉H₁₇NO (155,24) Ber. C 69,63 H 11,04 N 9,02% Gef. C 69,66 H 11,02 N 8,86%

*Herstellung von **11** aus einem (3:2)-Gemisch von erythro- und threo-**10**.* Unter gleichen Bedingungen wie das reine *erythro-10* wurden 267 mg (1,18 mmol) *erythro/threo-10* (ca. 3:2) mit flüssigem HF umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Filtration durch Silicagel wurden 180 mg (ca. 99%) DC.-einheitliches **11** als farblose Flüssigkeit erhalten, dessen IR.- und ¹H-NMR.-Spektren praktisch identisch mit den entsprechenden Spektren des Amids **11** aus *erythro-10* waren. GC. (T = 70°)¹⁸: Retentionszeit 20,05 Min. (> 99%). Amid **11** aus *erythro-10* und **11** aus *erythro/threo-10* wurden durch ein Misch-GC. identifiziert (Bedingungen wie oben): Retentionszeiten 20,45 (0,5%) und 21,19 Min. (99,5%).

Proteolytische Desilylierung mit HCl/CH₃OH⁶. Eine Lösung von 55 mg (0,18 mmol) **7** in 3proz. methanolischer HCl-Lösung²⁵) wurde 48 Std. in einem geschlossenen Druckrohr aus Glas auf 70° erhitzt. Eindampfen des Gemisches und Chromatographie des Rückstandes mit Hexan/Essigester 1:1 ergaben 5 mg (12%) (*Z*)-**9**, 17,4 mg (41%) (*E*)-**9** und 8 mg (20%) (*E/Z*)-Gemisch. IR.- und ¹H-NMR.-Spektren von (*Z*)-**9** waren identisch mit denjenigen des (*Z*)-Isomeren, welches durch Umsetzen von **7** mit flüssigem HF erhalten wurde. (*E*)-**9** entsprach im DC. dem Vergleichsprodukt aus dem HF-Experiment, war aber aufgrund des IR.-Spektrums noch verunreinigt.

7-Phenyl-3-heptensäure-äthylester (12). Unter Argon wurden 389 mg (1,68 mmol) (*E*)-**9** mit einer Lösung von 486 mg (2,56 mmol) Triäthyloxonium-tetrafluorborat [17] in 5 ml Methylchlorid²⁶) versetzt, die Lösung durchmischt und 6 Std. bei RT. stehen gelassen. Nach Zugabe von 25 ml 2N K₂CO₃-Lösung, Extraktion des Gemisches mit 6mal je 25 ml CH₂Cl₂ und Trocknen der organischen Phasen mit Na₂SO₄ wurden 428 mg Rohprodukt isoliert. Chromatographie mit Hexan/Essigester 19:1 lieferte 236 mg (60%) **12**, anschliessende Eluierung mit Hexan/Essigester 1:2 ergab noch 86 mg (22%) Reaktand. Das zurückgewonnene **9** (86 mg; 0,37 mmol) wurde nochmals mit einer Lösung von Triäthyloxonium-tetrafluorborat (167 mg; 0,88 mmol) wie oben zu weiteren 47 mg (12%) **12** umgesetzt, dessen IR.- und ¹H-NMR.-Spektren identisch mit der ersten Fraktion waren. Zur Analyse wurden 213 mg **12** im Sublimationsrohr destilliert (Badtemp. 120°/10⁻³ Torr): 212 mg farbloses Öl. - IR. (CHCl₃): 3084w, 3064w, 3028m, 3008m, 2983m, 2938s, 2859m, 1726s, 1603w, 1496m, 1477w, 1453m, 1406w, 1370m, 1343w, 1324w, 1298m, 1250m, 1177s, 1094w, 1028s, 969s, 859w, 699s. - ¹H-NMR. (C₆D₆): 0,93 ($t/J = 7/3$ H); 1,34-1,70 ($m/2$ H/2 H-C(6)); 1,7-2,02 ($m/2$ H/2 H-C(5)); 2,42 ($t/J = 7/2$ H/2 H-C(7)); 2,85 ($d \times d/J = 6/2$ H/2 H-C(2)); 3,92 ($qa/J = 7/2$ H/CH₃CH₂O); 5,34 ($d \times t/J = 16^{13}$), $J = 6/1$ H); 5,56 ($d \times t/J = 16$, $J = 6/1$ H); 6,8-7,3 ($m/5$ H/5 arom. H). - ¹³C-NMR.: 14,2 (qa/CH_3); 30,9, 31,9, 35,3, 38,1 und 60,3 ($5t/5$ CH₂); 122,4 und 125,7 (2 $d/2$ CH); 128,3 und 128,4 (2 $d/4$ CH); 134,0 (d/CH); 142,3 und 171,7 (2 s). - MS.: 232 (M^+ , 13), 186 (27), 159 (13), 144 (27), 141 (14), 117 (19), 104 (100), 91 (95).

C₁₅H₂₀O₂ (332,33) Ber. C 77,55 H 8,69% Gef. C 77,37 H 8,75%

Es wurden keine spektroskopischen Hinweise für die Anwesenheit des α,β -ungesättigten Isomeren gefunden.

²⁵) Wasserfreie methanolische HCl-Lösung wurde nach [20] hergestellt.

²⁶) *Fluka puriss.*, filtriert über basisches Aluminiumoxid der Aktivität I (*Woelm*) und aufbewahrt über Molekularsieb 4 Å.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *F. Jaisli, D. Sternbach, M. Shibuya & A. Eschenmoser*, Angew. Chemie 91 (1979), im Druck.
- [2] a) *M.J. Carter & I. Fleming*, Chem. Commun. 1976, 679; b) *I. Fleming & A. Percival*, ibid. 1976, 681; c) *B.W. Au-Yeung & I. Fleming*, ibid. 1977, 79, 81.
- [3] *L.H. Sommer, L.J. Tyler & F.C. Whitmore*, J. Amer. chem. Soc. 70, 2872 (1948); *R. Calas, J. Dunogues, J.-P. Pillot, C. Brian, F. Pisciotti & B. Arreguy*, J. organometall. Chemistry 85, 149 (1975); *A. Hosomi & H. Sakurai*, Tetrahedron Letters 1976, 1295; *A. Hosomi & H. Sakurai*, J. Amer. chem. Soc. 99, 1673 (1977); *A. Hosomi, H. Hashimoto & H. Sakurai*, J. org. Chemistry 43, 2551 (1978); *H. Wetter*, Helv. 61, 3072 (1978).
- [4] a) *A.E. Wick, D. Felix, K. Steen & A. Eschenmoser*, Helv. 47, 2425 (1964); *iidem*, ibid. 52, 1030 (1969); b) *H. Meerwein, W. Florian, N. Schön & G. Stopp*, Liebigs Ann. Chem. 641, 1 (1961); c) *W. Sucrow & W. Richter*, Chem. Ber. 104, 3679 (1971).
- [5] a) *J. Ficini & C. Barbara*, Tetrahedron Letters 1966, 6425; b) *P.A. Bartlett & W.F. Hahne*, J. org. Chemistry 44, 882 (1979).
- [6] *W.S. Johnson, L. Werthemann, W.R. Bartlett, J.J. Brocksom, T. Lee, D.J. Faulkner & M.R. Petersen*, J. Amer. chem. Soc. 92, 741 (1970).
- [7] *R.E. Ireland & R.H. Müller*, J. Amer. chem. Soc. 94, 5897 (1972); *R.E. Ireland, R.H. Müller & A.K. Willard*, ibid. 98, 2868 (1976); *J.E. Baldwin & J.A. Walker*, Chem. Commun. 1973, 117.
- [8] *F.E. Ziegler*, Accounts chem. Res. 10, 227 (1977).
- [9] *R.F. Cunico & F.J. Clayton*, J. org. Chemistry 41, 1480 (1976).
- [10] *E.J. Corey & R.H. Wollenberg*, J. org. Chemistry 40, 2265 (1975).
- [11] *D.J. Faulkner, M.R. Petersen*, J. Amer. chem. Soc. 95, 553 (1973).
- [12] *G. Büchi & H. Wüest*, Tetrahedron Letters 1977, 4305.
- [13] *M. Laguerre, J. Dunogues & R. Calas*, Tetrahedron 34, 1823 (1978).
- [14] *J. Lenard*, Chem. Rev. 69, 625 (1969).
- [15] *H. Bredereck, F. Effenberger & G. Simchen*, Chem. Ber. 97, 3081 (1964).
- [16] *G.A. Olah, M. Nojima & I. Kerekes*, Synthesis 1973, 779.
- [17] *H. Meerwein, E. Battenberg, H. Gold, E. Pfeil & G. Wildfang*, J. prakt. Chem. 154, 83 (1939); *H. Meerwein*, Org. Synth., Coll. Vol. 5, 1080 (1973).
- [18] *W.C. Still, M. Kahn & A. Mitra*, J. org. Chemistry 43, 2923 (1978).
- [19] *W.G. Kofron & L.M. Baclawski*, J. org. Chemistry 41, 1879 (1976).
- [20] *L.F. Fieser & M. Fieser*, 'Reagents for Organic Synthesis', Vol. I, J. Wiley & Sons, New York 1967, S. 668.