

Kurze Mitteilungen

Maximalumfang: 6 Schreibmaschinenseiten (alles inbegriffen). Bis zum 5. des Monats bei der Redaktion eingehende Manuskripte können günstigenfalls am 15. des folgenden Monats veröffentlicht werden.

Condensation entre l'Anéthole et l'Acétaldéhyde Catalysée par des Résines Echangeuses de Cations. Influence de la Solvation Relative des Especes Réactives *

R. El Gharbi

Faculté des Sciences et Techniques – Département de Chimie
BP W-Sfax (Tunisie)

M. Delmas ** et A. Gaset

Laboratoire de Chimie Organique et d'Agrochimie
Ecole Nationale Supérieure de Chimie (I. N. P.)
118, route de Narbonne – 31077 Toulouse Cédex (France)

Abstract

The solvation of the reacting species in the condensation reaction between anethole and acetaldehyde in the presence of cation exchange resins governs the reaction orientation towards 1,3-dioxacyclohexane, as its selectivity. As this point is taken into account, it is then possible to obtain the preferential formation of the dioxane heterocycle at the expense of the dimerisation of anethole and of the crotonisation of acetaldehyde.

Introduction

Il est généralement admis que le comportement d'un réactif en synthèse organique dépend pour une large part de son degré de solvation dans le milieu réactionnel.

Cette constatation trouve un support expérimental supplémentaire dans nos précédents résultats sur la condensation entre l'anéthole et l'acétaldéhyde [1]. La prééminence du phénomène de diffusion en ce qui concerne son avancement tient en effet essentiellement au fait que l'importante quantité d'eau introduite dans le milieu avec l'échangeur d'ions, solvate fortement les entités réactives, notamment celle provenant de la protonation de l'acétaldéhyde, et rend leur pouvoir électrophile largement indépendant de la nature du solvant.

* Reçu novembre 26, 1981

** Correspondance: Veuillez adresser s. v. p. au Dr. M. Delmas.

La diminution de l'hydratation résiduelle du milieu devrait très probablement perturber cet ordre des choses et amener à considérer l'évolution de la condensation entre l'anéthole et l'acétaldéhyde autrement qu'en termes exclusifs de diffusion [2].

Cette hypothèse conduit donc logiquement à étudier les effets liés à la variation du taux d'hydratation résiduel dans cette réaction ce qui permettra par ailleurs de compléter l'étude des principaux paramètres conditionnant l'extension de la réaction de Prins aux homologues supérieurs du formaldéhyde.

Resultats et Discussion

Les résultats obtenus lors de la condensation entre l'anéthole et l'acétaldéhyde, en présence de résine Lewatit SP 120 sous forme acide, à des taux d'hydratation variables, dans différents solvants, font état de modifications sensibles, par rapport aux résultats précédents, concernant notamment le rendement en hétérocycle dioxannique, la sélectivité de la réaction par rapport à l'anéthole consommé ainsi que la perte en acétaldéhyde par la voie de crotonisation (Tableau 1) [3].

Avant de discuter dans le détail chacun de ces points, il est nécessaire de rappeler que la plupart des auteurs ayant étudié l'hydratation de ce type de catalyseurs conclurent à la présence de six molécules d'eau autour des groupements sulfoniques, l'anion sulfonate en fixant deux pour sa part [4-6].

Après avoir vérifié dans nos conditions de réaction que les molécules d'eau introduites avec le catalyseur ne quittent pas de façon significative l'environnement des sites actifs, il va être aisé de discuter de l'effet de l'hydratation de l'échangeur d'ions à partir du nombre de molécules d'eau solvantant chaque groupe fonctionnel. C'est ainsi

que pour un taux d'hydratation voisin de 5 molécules d'eau par site actif (Tableau 1), le phénomène de diffusion compétitive [1] qui fait de l'hexane le solvant le plus performant, reste largement prééminent, que le solvant soit miscible ou non à l'eau.

L'intervention de ce phénomène explique également la persistance de l'écart notable dans les rendements obtenus après un même temps de réaction lorsque le taux d'hydratation diminue dans l'hexane et le toluène d'une part et le dioxanne-1,4 et le DME d'autre part, solvants qui présentent une très forte affinité pour la résine [2].

Si cette interprétation en terme de diffusion rend compte de la réactivité relative dans chacun de ces solvants, elle ne permet pas d'interpréter l'accroissement de la vitesse de transformation de l'anéthole en hétérocycle correspondant sans perte de sélectivité parallèlement à la diminution du taux d'hydratation.

Il est probable que l'augmentation du rendement en composé dioxannique qui en résulte soit en fait la conséquence d'une augmentation du pouvoir électrophile de l'acétaldéhyde protoné lié à une diminution de l'eau résiduelle de solvation [7].

L'effacement progressif de l'influence du phénomène de diffusion qui apparaît au profit du rôle joué par la réactivité des espèces électrophiles, est confirmé par les rendements sensiblement équivalents obtenus dans l'hexane et le toluène pour des taux d'hydratation inférieurs ou égaux à 3 molécules d'eau par site actif. La condensation n'est plus sélective et la formation en quantité notable du dimère de l'anéthole ne peut s'expliquer que par une modification, liée à l'hydratation du milieu, de l'activité catalytique des ions hydrogènes.

La réaction de crotonisation de l'acétaldéhyde, inexistante à des taux d'hydratation plus élevés prend égale-

Tableau 1: Influence de la solvation des espèces réactives

Solvant		Hexane		Toluène		Dioxanne-1,4		DME	
b	Rendement c	a 0,5 h	2 h	0,5 h	2 h	6 h	24 h	6 h	24 h
416	5,5	15	45	8	25	15	36	14	35
312	4,1	28	67	17	48	31	62	24	53
247	3,3	77	98	53	93	45	77	34	62
**192	2,5	84(0,87)	88(0,88)	64(0,84)	88(0,88)	95 *	95	92 *	92
** 54	0,7	58(0,85)	90(0,90)	54(0,84)	90(0,90)	39	68	25	51

a Rendement calculé par rapport à l'anéthole; le complément à 100 est constitué par l'anéthole n'ayant pas réagi sauf dans le cas où l'on précise la sélectivité.

(S) Sélectivité: % dioxane-1,3 cyclohexane formé / % anéthole disparu.

b Taux d'hydratation initial de la résine exprimé en mg eau/g de résine sèche.

c Nombre de molécules d'eau par site actif.

* Réaction terminée après 6 heures.

** l'Acétaldéhyde est utilisé avec un excès de 20% en raison des pertes par crotonisation.

ment de l'importance. Cette réaction parasite résulte de la déstabilisation de l'acétaldéhyde protoné consécutive à la diminution de l'eau de solvation qui nuit à son interaction avec la double liaison éthylénique et favorise, au contraire, son évolution à travers l'aldol vers le crotonaldéhyde [8]. Le fait que la sélectivité remarquable en dioxane-1,3 cyclohexane observée à des taux d'hydratation élevés ne soit pas affectée par une diminution importante de l'eau d'hydratation résiduelle dans le dioxane-1,4 et le DME confirme cette interprétation. En effet les molécules de ces solvants vont progressivement remplacer les molécules d'eau dans l'environnement des espèces réactives et concourir à leur stabilisation notamment en ce qui concerne l'acétaldéhyde protoné dont l'interaction préférentielle avec la double liaison éthylénique de l'anéthole permet d'expliquer la sélectivité observée. L'absence quasi totale de condensation dans le méthanol (fig. 1)

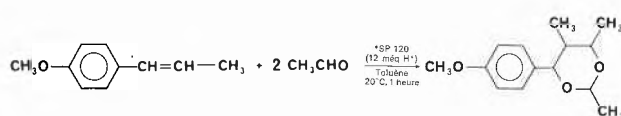
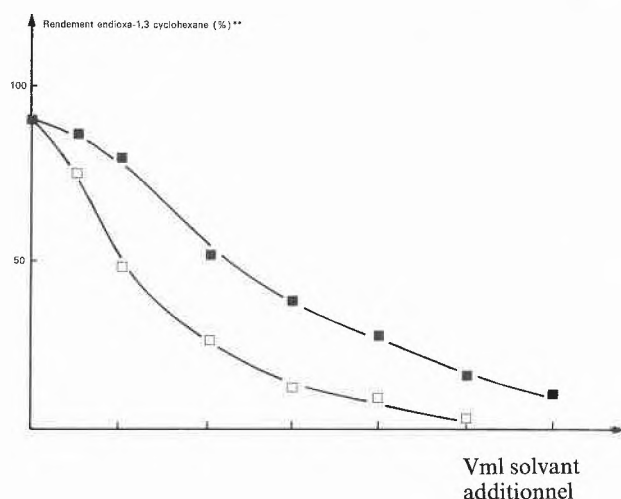


Figure 1:



* Taux d'hydratation initial de la résine = 218 mg eau/g de résine sèche

** Le complément à 100 est constitué par l'alcène qui n'a pas réagi. Volume du toluène = 20 ml

■ méthanol
□ eau

confère à celui-ci un comportement comparable à celui de l'eau dans ce type de condensation. Il était alors tentant, à la fois pour conclure et apporter des arguments supplémentaires à la discussion développée concernant l'hydratation des groupes fonctionnels, de vérifier si le comportement de la réaction effectuées dans le toluène ne varie pas lorsque le méthanol est utilisé à la place de l'eau

d'hydratation résiduelle. L'analogie attendue ressort des résultats rapportés dans la figure ci-dessous, qui fait état d'une diminution de l'activité catalytique des ions hydrogènes consécutive à leur solvation par le méthanol qui se traduit par une chute rapide de la vitesse de la réaction lorsque la quantité de méthanol devient relativement importante.

L'interprétation de ces résultats relève naturellement d'une démarche identique, concernant le phénomène de diffusion et la solvation des espèces réactives, à celle que nous venons de proposer.

Il faut souligner enfin que la substitution de l'eau par le méthanol, dans le cas où la résine est préalablement totalement déshydratée, permet pour la première fois de synthétiser à partir d'un alcène et d'un aldéhyde le dioxane-1,3 cyclohexane correspondant en milieu organique.

Conclusion

L'importance du phénomène de diffusion compétitive et de la solvation des espèces réactives dans la condensation entre l'anéthole et l'acétaldéhyde souligne le rôle décisif joué par l'échangeur d'ions quant à l'orientation et la sélectivité de cette condensation. La maîtrise et le contrôle des principaux paramètres régissant l'évolution du milieu réactionnel, inaccessible en milieu acide homogène, permet d'élargir les limites de ce type de condensation qui n'est donc plus à rendement et sélectivité identiques l'apanage exclusif du formaldéhyde.

Partie Expérimentale

Le mode opératoire général est décrit dans le précédent mémoire [1]. Les taux d'hydratation variables des résines sont obtenus par séchage à l'étuve; la teneur en eau étant contrôlée avant et après chaque expérience selon la technique de dosage de l'eau de K. Fisher appliquée aux échangeurs d'ions [9].

Remerciements

Ce travail fait partie d'un programme de recherche de la D. G. R. S. T. que les auteurs tiennent à remercier. Ils remercient également la Société Bayer par l'intermédiaire de M. Drogerys pour la fourniture des échangeurs d'ions.

Références bibliographiques

- 1 R. El Gharbi, M. Delmas et A. Gaset: *Chimia* 35, 478 (1981).
- 2 D. J. Pietrzyk: *C. R. C. Crit. Rev. Anal. Chem.*, 6, 131 (1976).
- 3 M. Delmas et A. Gaset: *Inorg. Chim. Acta Letters, Abstracts* V° I. S. S. S., Florence (1980).
- 4 W. J. Blaedel, L. E. Brower, T. L. James et J. H. Noogle: *Anal. Chem.*, 44, 982 (1972).
- 5 F. Helferrich: *Ion Exchange*, McGraw-Hill, New-York (1962).
- 6 F. Glueckauf et G. P. Pitt: *Proc. Royal. Soc. London, A* 228, 332 (1955).
- 7 F. Ancillotti, M. Massi-Mauri et E. Pescarolo: *J. Catal.*, 46, 49 (1977).
- 8 M. Cossu et E. Ucciani: *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1975) 1887.
- 9 J. C. Richard, J. L. Janier-Dubry et C. Devin, *Analisis*, 8, 69 (1980).

Eine einfache Synthese von 2-Oxazolin-5-onen und verwandten Verbindungen via Amidcyclisierungen *

Daniel Obrecht und Heinz Heimgartner **

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstr. 190, CH-8057 Zürich

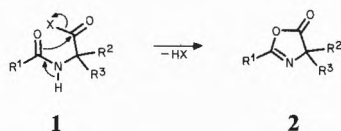
Abstract

Acid catalyzed cyclization of diamides **3** leads to 2-oxazolin-5-ones of type **2** in high yield (Scheme 2). Resolution of racemic oxazolinone **2b** is accomplished by reaction with (S)-phenylalanine dimethylamide ((S)-**5**) to yield a diastereomeric mixture of triamides **6** (Scheme 3) and cleavage of the diastereomers with HCl in toluene (cf. also Scheme 4). In an analogous reaction, monothio- and dithio-diamides **10**, **12** and **14** have been cyclized to 2-thiazolin-5-ones **11**, 2-thiazolin-5-thiones **13**, and 2-oxazolin-5-thiones **15**, respectively (Schemes 5 and 6).

2-Oxazolin-5-one (Azlactone) interessieren vor allem im Zusammenhang mit der Synthese und dem chemischen Verhalten von Peptiden (siehe z. B. [1] und dort zit. Lit.). Infolge der vielseitigen Reaktionsmöglichkeiten haben sie aber auch Bedeutung als Synthesezwischenprodukte erlangt [1, 2]. So finden sich denn auch bis in die neueste Zeit immer wieder verbesserte Synthesevorschriften für diese Heterocyklen (siehe z. B. [3]).

Die meisten Synthesen von 2-Oxazolin-5-onen (**2**) beruhen auf einer intramolekularen Acylierung der Amidgruppe von aktivierten N-Acyl- α -amino-säuren (**1**). Um eine glatte Cyclisierung zu erreichen¹ wird von X eine möglichst gute Abgangsgruppenqualität gefordert. Zudem soll die Reaktion **1** $\rightarrow$ **2**, die im Prinzip reversibel ist, vollständig zu **2** ablaufen, d.h. die Rückreaktion muss verunmöglicht werden. Dieses Ziel ist z. B. beim Ringschluss von N-Acyl- α -amino-säuren (**1** (X = OH) mit Acetanhydrid, Phosphortrihalogeniden bzw. mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid erreicht worden.

Scheme 1:



Vor kurzem haben wir berichtet [4], dass sich disubstituierte terminale Amidgruppen offenkettiger Polyamide vom Typ **3** (Schema 2) durch Behandlung mit gasförmigem HCl in Gegenwart eines Nucleophils (z. B. H₂O,

¹ Die Cyclisierungstendenz ist in üblicher Weise von den Substituenten R¹–R³ abhängig: sterisch anspruchsvolle Substituenten R² und R³ fördern den Ringschluss, ebenso Substituenten R¹, welche die Nucleophilie des Amid-Sauerstoffatoms erhöhen.

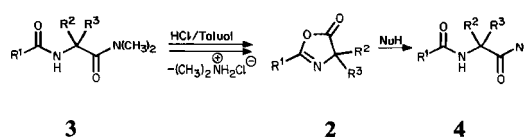
* Vorgetragen anlässlich der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 18. Oktober 1981 in Bern. Text eingegangen am 22. Dezember 1981.

** Korrespondenzadressat: PD Dr. H. Heimgartner.

ROH, RSH) selektiv zu den entsprechenden Säurederivaten **4** (Carbonsäure, -ester bzw. -thioester) umfunktionalisieren lassen. Als Zwischenprodukte dieser Reaktion konnten 2-Oxazolin-5-one (**2**) nachgewiesen und bei Abwesenheit von Nucleophilen auch isoliert werden. Dabei tritt offenbar eine Amidcyclisierung vom Typ **1** $\rightarrow$ **2** ein, wobei als Weggangsgruppe X die Gruppe N(CH₃)₂ dient, welche bei der Reaktion als Dimethylaminhydrochlorid anfällt. Im folgenden werden nun einige Beispiele für diese präparativ sehr einfach durchzuführende Synthese von 2-Oxazolin-5-onen und -5-thionen sowie von 2-Thiazolin-5-onen und -5-thionen beschrieben.

Bei der Behandlung einer Suspension von Diamiden des Typs **3** (Schema 2) in Toluol mit getrocknetem HCl-Gas bildet sich Dimethylaminhydrochlorid, das durch Filtration über Kieselgel abgetrennt wird. Eindampfen des Filtrates liefert dann direkt das 2-Oxazolin-5-on **2**. Die Cyclisierung **3** $\rightarrow$ **2** scheint quantitativ zu verlaufen; geringe Verluste treten bei der Reinigung der Rohprodukte auf.

Scheme 2:

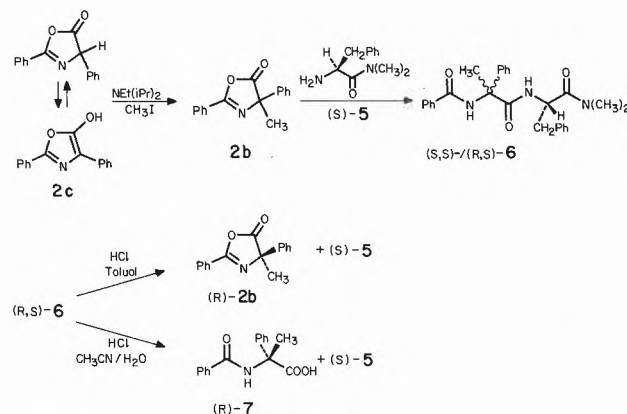


Auf dem voranstehend beschriebenen Wege gelingt es auch, auf einfache Weise 4,4-disubstituierte 2-Oxazolin-5-one in optisch aktiver Form zu synthetisieren. Methylierung des 2,4-Diphenyl-2-oxazolin-5-ons (**2c**) mit Methyljodid liefert 4-Methyl-2,4-diphenyl-2-oxazolin-5-on (**2b**) (vgl. [6] und dort zit. Lit.) als Racemat (Schema 3). Anschliessende Umsetzung mit L-Phenylalanin-dimethylamid ((S)-**5**) führt in sehr guter Ausbeute zum Triamid **6** als (S,S)/(R,S)-Diastereomergemisch, welches sich mittels «Flash-Chromatographie» [7] an Kieselgel problemlos in (R,S)-**6** und (S,S)-**6** auftrennen lässt². Dem langsamer laufenden Diastereomeren schreiben wir aufgrund von ¹H-NMR-Vergleichen mit analo-

² Das eine Diastereomere, dem wir die (R,S)-Konfiguration zuschreiben, kristallisiert aus dem Reaktionsgemisch aus (Smp. 174,7–175,6 °C, [α]_D²⁰ = +11,1° (CHCl₃)). Alle [α]_D-Werte in CHCl₃.

gen Triamiden bekannter Konfiguration die Struktur (R,S)-**6** zu, dem Diastereomeren mit dem grösseren R_f -Wert die (S,S)-Konfiguration.

Schema 3:

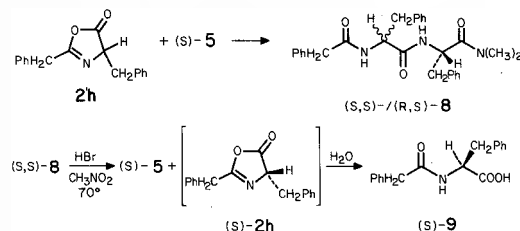


Beim Behandeln einer Suspension von z. B. (R,S)-**6** in Toluol mit HCl-Gas bildet sich wieder sehr rasch ein farbloser Niederschlag, bei welchem es sich um das Hydrochlorid von L-Phenylalanin-dimethylamid ((S)-**5**·HCl) handelt. Nach dem Abtrennen des Hydrochlorids, Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisation wird optisch aktives 2-Oxazolin-5-on **2b** erhalten ($[\alpha]_D^{20} = -127^\circ$). Wird das Triamid (R,S)-**6** in wässrigem Acetonitril mit HCl-Glas behandelt, erhält man neben (S)-**5** optisch aktive 2-Benzoylamino-2-phenyl-propionsäure (**7**, $[\alpha]_D^{20} = -52^\circ$). Aufgrund der voranstehend erwähnten Konfigurationszuordnung des Triamids (R,S)-**6** muss es sich beim (–)-drehenden 2-Oxazolin-5-on um (R)-**2b** und bei der Benzoylaminopropionsäure um (R)-**7** handeln.

Optisch aktive, an C(4) monosubstituierte 2-Oxazolin-5-one racemisieren unter den sauren Bedingungen der Amidcyclisierung nur sehr langsam [4]³. Sie können als Zwischenprodukte nachgewiesen werden (IR-Absorp-

tion bei ca. 1820 cm^{-1}), wenn z. B. die aus der Umsetzung von 2,4-Dibenzyl-oxazolin-5-on (**2h**) und (S)-**5** erhaltenen und chromatographisch getrennten Diastereomeren (S,S)/(R,S)-**8** (Schema 4) mit HBr in Nitromethan bei 70° behandelt werden. Das aus dem Triamid **8** mit grösserem R_f -Wert (Kieselgel) erhaltene Oxazolinon liefert in Gegenwart von Wasser N-Phenylacetyl-L-phenylalanin ((S)-**9**) in 98 % optischer Reinheit ($[\alpha]_D^{20} = +29,9^\circ$).

Schema 4:



Gemäss Schema 1 sollte die säurekatalysierte Cyclisierung der von **1** abgeleiteten Mono- und Dithioamide zu Schwefelanalogen von **2** führen. Die offenkettigen Thioamide **10** und **12** (Schema 5) werden durch Umsetzung der Diamide **3** mit dem Lawesson-Reagenz⁴ in Toluol bzw. mit Phosphorpentasulfid in Pyridin erhalten. Das aus dem Diamid **3** mit Lawesson-Reagenz bei $55-60^\circ\text{C}$ gebildete Thioamid **10** wird beim Durchleiten von getrocknetem HCl-Gas durch die Reaktionslösung zum 2-Thiazolin-5-on **11** cyclisiert, welches wiederum einfach und in guter Ausbeute isoliert werden kann. Diese Cyclisierung entspricht der gut bekannten Bildung von 2-Thiazolin-5-onen als Primärprodukte beim «Edman-Abbau» von Peptiden (siehe z. B. [12]). Barrett [13] beschrieb analoge Cyclisierungen von N-Thiobenzoyl- α -amino-säureamiden und -peptiden: Behandlung mit Trifluoressigsäureanhydrid bei Raumtemperatur liefert innerhalb weniger Minuten 2-Phenyl-5-trifluoracetamido-

³ O'Brien & Niemann [8] berichteten schon 1957, dass die Cyclisierung von N-Benzoyl-D-alanin mit konz. H_2SO_4 zum entsprechenden optisch aktiven 2-Oxazolin-5-on führt, welches in konz. H_2SO_4 nur sehr langsam racemisiert (vgl. die in [1, 2] und [9] zit. Lit.). Zur basenkatalysierten Racemisierung, die sehr rasch verläuft, siehe z. B. [10].

⁴ Als Lawesson-Reagenz wird 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-2,4-dithio-1,3,2,4-dithiadiphosphetan bezeichnet. Zur Verwendung dieses Reagenzes zur «Schwefelung» von Amiden siehe z. B. [11].

⁵ Unter diesen Reaktionsbedingungen wird kein Dithioamid **12** gebildet, der O,S-Austausch erfolgt selektiv an der monosubstituierten, aromatischen Amidgruppe.

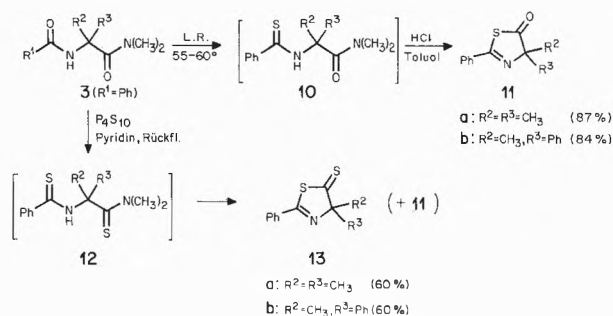
2-Oxazolin-5-on	R ¹	R ²	R ³	Reaktionsbedingungen	Ausbeute %	Smp. °C
2a	Ph	CH ₃	CH ₃	60–70°/10 Min.	90	30–32 [5]
2b	Ph	Ph	CH ₃	80°/10 Min.	90	50–52
2c ^a	Ph	Ph	H	100°/30 Min.	70	102–103 [5]
2d	Ph	H	H	120°/60 Min.	60	88–90 [5]
2e	2-HO–C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	60–70°/10 Min.	85	64–66
2f	3-HOOC–C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	60–70°/10 Min.	85 ^b	130–131
2g	H ₂ NCO–C(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	CH ₃	60–70°/10 Min.	85	100–100,5

^a Liegt bevorzugt als 5-Hydroxy-2,4-diphenyl-oxazol vor.

^b 2,2'-(1,3-Phenyl)-bis (4,4-dimethyl-2-oxazolin-5-on)

thiazole⁶, während die Umsetzung mit Trifluoressigsäure zu den entsprechenden 2-Phenyl-thiazol-5-onen führt.

Schema 5:

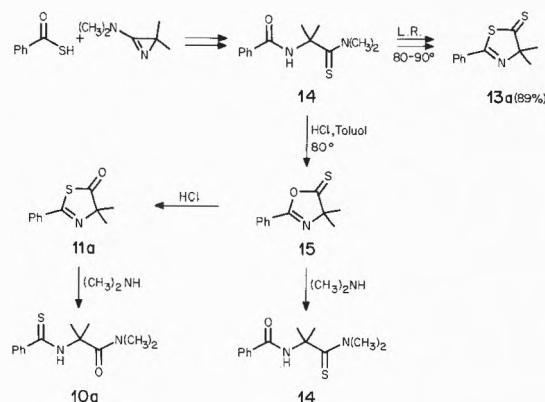


Die Reaktion von N-Benzoyl-aminosäure-dimethylamiden des Typs **3** mit Phosphorpentasulfid in siedendem Pyridin stellt einen bequemen Zugang zu den kaum bekannten⁷ 2-Thiazolin-5-thionen **13** dar (Schema 5). Dieselben Produkte werden auch aus den N-Benzoyl-aminosäureamiden mit Lawesson-Reagenz in Pyridin unter Rückfluss erhalten, während die entsprechenden Dimethylamide mit Lawesson-Reagenz in Pyridin bei 110°C stets zu einem Gemisch aus 2-Thiazol-5-on **11** und 2-Thiazolin-5-thion **13** führt. Dieser Befund spiegelt die schon früher [4] beschriebene Tendenz wieder, wonach die Cyclisierung mit einer disubstituierten Amidgruppe als elektrophiles Reaktionszentrum besser verläuft als mit einem mono- oder unsubstituierten Amid. Da mit dem Lawesson-Reagenz der O, S-Austausch wie erwähnt an der N-Benzoylgruppe von **3** rascher erfolgt (unter Bildung von **10**) als an der aliphatischen Amidgruppe, kann unter den Reaktionsbedingungen im Falle der Dimethylamide **3** die Cyclisierung von **10** zu **11** mit dem zweiten Schwefelaustausch konkurrieren. Die Cyclisierung im Falle der entsprechenden terminalen NH_2 -Amide ist dagegen so langsam, dass die zweite Schwefelung vorher eintritt.

Zum Schluss soll noch kurz die Bildung von 4,4-Dimethyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-thion (**15**) als Vertreter dieser wenig bekannten⁸ Stoffklasse beschrieben werden. Die Umsetzung von Thiobenzoesäure mit 3-Dimethyl-amino-2,2-dimethyl-2H-azirin liefert in Analogie zur

entsprechenden Reaktion mit Carbonsäuren (vgl. [17]) das mono-Thioamid **14** (Schema 6) in etwa 90% Ausbeute. Aus letzterem wird mit Lawesson-Reagenz bei 80–90°C in glatter Reaktion die Dithioverbindung **13a** erhalten.

Schema 6:



Wird durch eine Suspension des mono-Thioamids **14** in Toluol bei 80°C trockenes HCl-Gas geleitet und nach 10 Minuten in üblicher Weise aufgearbeitet, isoliert man als einziges Produkt das 2-Thiazolin-5-on **11a** (Schema 6). Zugabe von überschüssigem Dimethylamin nach nur 2 Minuten Reaktionszeit – im Reaktionsgemisch kann zu diesem Zeitpunkt kein **14** mehr nachgewiesen werden – führt zu einem 2:1-Gemisch der Thioamide **14** und **10a**. Die Isolierung der beiden 5gliedrigen Heterocyclen **15** und **11a** gelingt bei sorgfältiger und rascher Aufarbeitung. Das dabei erhaltene Produktverhältnis **15/11a** wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nach 2 Minuten Reaktionszeit zu 2:1 und nach 5 Minuten zu 1:2 bestimmt. An diesen Gemischen liess sich auch zeigen, dass sich das 2-Oxazolin-5-thion **15** unter den sauren Reaktionsbedingungen in das 2-Thiazolin-5-on **11a** umlagert. Eine analoge Isomerisierung ist auch von Kvítko und Mitarbeitern beschrieben worden [19]: Bei der Behandlung von Thiohippursäure mit Vilsmeier-Reagenz wird ein 1:1-Gemisch von 4-Dimethylaminomethylen-2-phenyl-2-oxazolin-5-thion und -2-thiazolin-5-on erhalten [19].

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die säurekatalysierte Amidcyclisierung einen präparativ einfachen und ausgiebigen Weg zur Synthese von 2-Oxazolin-5-onen und deren Schwefelanalogen darstellt. Über Anwendungen dieser Cyclisierungen zur Synthese weiterer heterocyclischer Verbindungen sowie zur Racematspaltung (Schemata 3,4) wird in einer folgenden Mitteilung berichtet.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der F.Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, für finanzielle Unterstützung.

⁶ N-Benzoyl- α -aminosäureamide cyclisieren unter dem Einfluss von Trifluoressigsäureanhydrid zu 2-Phenyl-trifluoracetamido-oxazolen [14].

⁷ 4,4-Disubstituierte 2-Thiazolin-thione wurden bisher offenbar nur bei der thermischen Isomerisierung der Primärprodukte aus den Umsetzungen von 3-Amino-2H-azirinen mit Schwefelkohlenstoff erhalten [15]. Allerdings tragen alle Vertreter einen Aminosubstituenten an C(2). Für 4-Methylen-2-thiazolin-5-thion-Derivate siehe [16].

⁸ 4-Methylen-2-oxazolin-5-thione sind von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben worden (vgl. z.B. [16,17]), 4,4-disubstituierte 2-Oxazolin-5-thione scheinen dagegen unbekannt zu sein.

Literaturverzeichnis

- 1 W. Steglich: Fortschr. Chem. Forsch. 12, 77 (1969).
- 2 R. Filler und Y. S. Rao: Adv. Heterocycl. Chem. 21, 175 (1977);
A. K. Mukerjee und P. Kumar: Heterocycles 16, 1995 (1981).
- 3 C. F. Hoyng, M. McKenna und K. Novak: Synth. Commun. 10, 761 (1980);
vgl. auch R. S. Lott, E. G. Breitholle und C. H. Stammer: J. Org. Chem. 45, 1151 (1980);
G. Schulz, T. Andries und W. Steglich: Synth. Commun. 10, 405 (1980).
- 4 D. Obrecht und H. Heimgartner: Helv. Chim. Acta 64, 482 (1981).
- 5 N. Gakis, M. Märky, H.-J. Hansen, H. Heimgartner, H. Schmid und W. E. Oberhänsli: Helv. Chim. Acta 59, 2149 (1976).
- 6 R. Lohmar und W. Steglich: Chem. Ber. 113, 3706 (1980);
B. Kübel, P. Gruber, R. Hurnaus und W. Steglich: ibid. 112, 128 (1979).
- 7 W. C. Still, M. Kahn und A. Mitra: J. Org. Chem. 43, 2923 (1978).
- 8 J. L. O'Brien und C. Niemann: J. Am. Chem. Soc. 79, 80 (1957).
- 9 R. Filler: Adv. Heterocycl. Chem. 4, 75 (1965).
- 10 M. Goodman und W. J. McGahren: Tetrahedron 23, 2031 (1967).
- 11 H. Fritz, P. Hug, S.-O. Lawesson, E. Logemann, B. S. Pedersen, H. Sauter, S. Scheibye und T. Winkler: Bull. Soc. Chim. Belg. 87, 525 (1978);
S. Scheibye, B. S. Pedersen und S.-O. Lawesson: ibid. 87, 229 (1978);
St. Raucher und P. Klein: Tetrahedron Lett. 1980, 4061.
- 12 P. Edman: Acta Chem. Scand. 10, 761 (1956).
- 13 G. C. Barrett: Tetrahedron 34, 611 (1978); siehe auch G. C. Barrett und A. R. Kokhar: J. Chem. Soc. (C) 1969, 1117; G. C. Barrett: ibid. 1969, 1123 und dort zit. Lit.
- 14 J.-P. Fleury, A. Baysang und D. Clerin: Bull. Soc. Chim. France 1969, 4108;
D. Clerin, G. Kille und J.-P. Fleury: Tetrahedron 30, 469 (1974).
- 15 S. Chaloupka, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, P. Schönholzer und K. Bernauer: Helv. Chim. Acta 59, 2566 (1976);
E. Schaumann, E. Kausch, S. Grabley und H. Behr: Chem. Ber. 111, 1486 (1978).
- 16 B. Ya. Simkin, V. A. Bren und V. I. Minkin: J. Org. Chem. USSR 13, 1581 (1977);
I. Ya. Kvitko: ibid. 15, 2341 (1979).
- 17 R. F. C. Brown, I. D. Rae und S. Sternhell: Austral. J. Chem. 18, 61 (1965);
M. A. F. Elkashef, M. E. Yassin und M. A. Salah: Acta Chim. Budapest 80, 119 (1974) (Chem. Abstr. 80, 95819 (1974)).
- 18 P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Hoet und L. Ghosez: Tetrahedron 30, 3737 (1974).
- 19 I. Ya. Kvitko, V. A. Smirnova und A. V. El'tsov: Khim. Geterotsikl. Soedin. 1980, 36 (Chem. Abstr. 92, 215325 (1980)).

Synthese von 1-Hydroxynorbornen aus Norcampher*

Wolfgang Luef und Reinhart Keese**

Institut für Organische Chemie der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

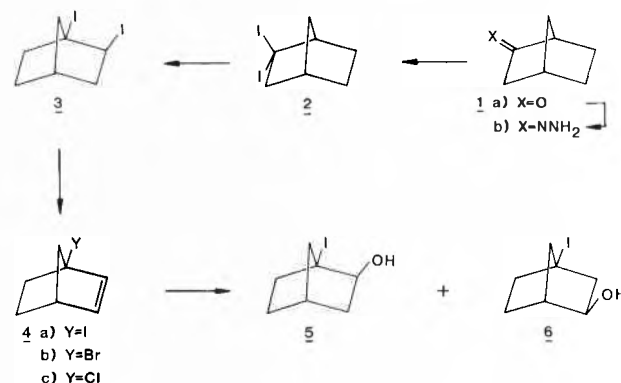
Herrn Prof. Dr. Hans Nitschmann zum 75. Geburtstag gewidmet

Abstract

1-Hydroxynorbornene was prepared from norcamphor with a total yield of 25 % over five steps.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Bredt-Regel [1] benötigen wir konfigurationsisomere 1,2-disubstituierte Norbornane, die einer reduktiven Eliminierung unterworfen werden können. Hierfür kamen insbesondere 1-Halogen-2-exo-norbornanole in Frage, die durch Hydroborierung der 1-Halogennorbornene **4a-c** hergestellt werden konnten. Diese sind ihrerseits leicht aus Norcampher zugänglich [2]. Beispielsweise entsteht bei der Hydroborierung von 1-Jodnorbornen (**4a**) ein 66:34 Gemisch der Jodalkohole **5** und **6**, die chromatographisch aufgetrennt werden können [3].

Schema 1:



Beim Vergleich der Regioselektivität der Hydroborierung von **4a-c** war uns aufgefallen, dass das Verhältnis der gebildeten Halogenhydrine nur wenig von der Art des Halogens abhing. Dies veranlasst uns, die Regioselektivität elektrophil induzierter Additionsreaktionen von

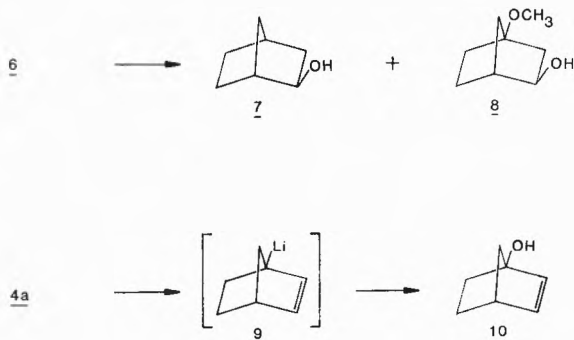
* Eingegangen am 11. Januar 1982.

** Korrespondenz-Autor

Norbornenen in Abhängigkeit von Substituenten am Brückenkopf näher zu untersuchen. Zu diesem Zweck haben wir zunächst 1-Hydroxynorbornen (**10**) [4] auf einem neuen Weg hergestellt.

Auf Grund unserer Erfahrungen mit der Totalsynthese von reinen 1,2-disubstituierten Norbornanen [5] bevorzugten wir für die Herstellung von **10** solche Reaktionen, bei denen eine der leicht zugänglichen funktionellen Gruppen am Brückenkopf des Norbornangerüsts direkt durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe ausgetauscht wird. Neben dem klassischen Verfahren zur Substitution am Brückenkopf, bei dem eine Aminogruppe nach Diazotierung durch eine andere funktionelle Gruppe ersetzt werden kann [4], kommt hierfür die Photolyse von Alkylhalogeniden [6] sowie ein Halogenid-Lithium-Austausch in Frage. Bei der Photolyse des leicht zugänglichen Jodalkohols **6** (Schema 1) in Methanol entstanden, wie erwartet, 1-Methoxynorbornanol (**8**) und Norbornanol (**7**) (Schema 2). Während bei der Photolyse von 1-Jodnorbornan [6] jedoch bis zu 76 % 1-Methoxynorbornan gebildet wird, entsteht aus **6** die Methoxyverbindung **8** nur zu 15%; als Hauptprodukt wurde **7** isoliert.

Schema 2:



Präparativ befriedigend konnte 1-Hydroxynorbornen (**10**) direkt aus 1-Jodnorbornen (**4**) hergestellt werden: dazu wurde **4** bei -75°C in Diethylether erst mit tert.-Butyllithium und dann mit Luft zur Reaktion gebracht (Schema 2). Bei der anschliessenden reduktiven Aufarbeitung entsteht 1-Hydroxynorbornen (**10**) mit einer auf Norcampher (**1a**) bezogenen Gesamtausbeute von 25 %.

Neben dem Einfluss von Substituenten am Brückenkopf auf die Regio- und Stereoselektivität elektrophil induzierter Reaktionen der Doppelbindung in Norbornen harren die chemischen Besonderheiten von **9**, das als orthogonales Allylanion anzusehen ist, der Aufdeckung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben siehe [7] des Literaturverzeichnisses.

1-Hydroxynorbornen (**10**). Bei -75°C wurden 14,49 g (65,83 mmol) **4a** [2] in 100 mL abs. Ether langsam mit 98 mL einer 1,36 N-Lösung von tert.-Butyllithium in Pentan (Fluka, prakt.) versetzt. Nach 3,5 Std. wurde ein trockener Luftstrom eingeleitet und über Nacht bei -20°C stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen, mit 150 mL einer konz. Lösung von Eisen(II)-sulfat versetzt und filtriert. Aus dem Filtrat wurde ein gelbliches Öl erhalten, das an Kieselgel mit Methylchlorid und Ether chromatographiert wurde und 4,59 g (64 % d. Th.) **10** ergab. Smp. $104-105^{\circ}\text{C}$ nach Sublimation. Rf (Kieselgel/Methylchlorid) 0,24; (Kieselgel/Ether) 0,58.

IR: 3600s, 3450m, 1578w, 1340s, 1293s, 1143s, 1059s, 919m, 909m, 615m. $^1\text{H-NMR}$: 0,85–2,25 (Signalhaufen, 6H), 2,65–2,90 (m, 1H), 3,4 (s, 1H), 5,95–6,2 (~AB-System, 2H). MS: 110 (M^+ , 11), 95 (41), 83 (16), 82 (100), 81 (18), 39 (23). Bei der Reaktion von **10** mit Essigsäureanhydrid entstand ein Ester, dessen IR-Spektrum gleiche Banden wie 1-Acetoxy-norbornen [4] aufwies.

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 2.046–0.78 und 2.690–0.80) unterstützt.

Literaturverzeichnis

- 1 R. Keese: Angew. Chem. 87,568 (1975); Angew. Chem. Internat. Ed. 14, 528 (1975).
- 2 **4a**: R. Keese und E.-P. Krebs: Angew. Chem. 83, 254 (1971), Angew. Chem. Internat. Ed. 10, 262 (1971); E.-P. Krebs: Dissertation Nr. 4944, ETH, 1972; vgl. auch [3].
4b: J. Frank: Diplomarbeit, ETH Zürich, 1969; W. Luef: Diplomarbeit, Universität Bern, 1981.
4c: A. J. Fry und W. B. Farnham: J. Org. Chem. 34, 2314 (1969).
- 3 H. Camenzind, E.-P. Krebs und R. Keese: noch unveröffentlicht; H. Camenzind: Dissertation, Universität Bern, 1981.
- 4 a: J. W. Wilt, C. T. Parsons, C. A. Schneider, D. G. Schultenover S. J. und W. J. Wagner: J. Org. Chem. 33, 694 (1968).
b: P. v. R. Schleyer, P. J. Stang und D. J. Raber: J. Amer. Chem. Soc. 92, 4725 (1970), Fussnote (11).
- 5 R. Keese und E.-P. Krebs: Angew. Chem. 84, 540 (1972); Angew. Chem. Internat. Ed. 11, 518 (1972).
- 6 G. S. Poindexter und P. J. Kropp: J. Amer. Chem. Soc. 96, 7142 (1974).
- 7 E. Stamm, H.-R. Leu und R. Keese: Helv. Chim. Acta 62, 2174 (1979).