

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlich-Mathematischen Gesamtfakultät
der
Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg

vorgelegt von
Diplom-Chemiker
Alexander Lederer
aus
Waibstadt

Tag der mündlichen Prüfung: 04.05.2001

**Carbanionisch vermittelte
„Methylen“-Insertionen
mit *N,N*-Dimethylformamid
als C₁-Synthon**

Gutachter: Prof. Dr. Dieter Hellwinkel

Prof. Dr. Rolf Gleiter

Die vorliegende Arbeit entstand unter der wissenschaftlichen Leitung von Herrn Prof. Dr. Dieter Hellwinkel am Organisch-Chemischen Institut der Ruprecht-Karls-Universität in der Zeit von 1995 bis Januar 2001.

Herrn Prof. Dr. Dieter Hellwinkel danke ich für die Überlassung des reizvollen und herausfordernden Themas sowie für die stete Diskussionsbereitschaft, die zu vielen neuen Denkanstößen führte. Ohne sein Vertrauen, seine Geduld und die Freiheit, die er mir bei den Ausarbeitungen gewährte, wäre die Arbeit nicht in dieser Form entstanden.

Bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe „AK Hellwinkel“ möchte ich mich herzlich für die gute Zusammenarbeit sowie für die Fülle an fachlichen und außerfachlichen Gesprächsrunden bedanken. Mein besonderer Dank gilt dabei meinen beiden letzten Mitstreitern Marc Ulsamer und Christian Voth, mit deren Hilfe auch die Überwindung organisatorischer Hürden einer sich im Auflösen befindlichen Arbeitsgruppe reibungslos gelang.

Bei Frau Beate Fitzon sowie zahlreichen Praktikanten des Organisch-Chemischen Grundpraktikums bedanke ich mich für die präparative Unterstützung.

Allen Mitarbeitern des Instituts und der Werkstätten, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, gilt mein Dank. Insbesondere danke ich:

Frau M. Fischer, Frau T. Wolff und Herrn W. Haselhoff für die Aufnahme zahlloser Kernresonanzspektren,
Frau A. Seith, Herrn N. Nieth und Herrn Dr. Gross für die vielen massenspektrometrischen Messungen,
allen Mitarbeitern des mikroanalytischen Laboratoriums für die Durchführung der Elementaranalysen,
Herrn Kunkel und Herrn Junghans für die prompte Hilfe bei „Hardware“-Problemen.

Für die sorgfältige und kritische Durchsicht des Manuskripts danke ich Stefan Martin und Marc Ulsamer.

Meinen beiden langjährigen musikalischen Weggefährten Thomas Rudy und Uwe Freymüller sowie den „Cheesecake Allstars“ danke ich für die vielen erholsamen Ausflüge in die musikalische Welt, meinem Kletterpartner Axel Müller für sein großes Verständnis für so manche geplatzte Bergtour.

Bei meinen Eltern und meinem Bruder möchte ich mich ganz herzlich für das Vertrauen sowie die vielseitige und uneingeschränkte Unterstützung bedanken. Meinem kleinen Neffen Maximilian Louis danke ich für sein herzerfrischendes Lächeln.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	11
2.1 Einführung	11
2.2 Reaktionssequenzen bei den Umsetzungen ortho-verbrückter aromatischer Diamide mit NaH	13
2.2.1 Umsetzung von 2,2'-Thiodibenzamid.....	13
2.2.2 Umsetzung von 2,2'-Methyldibenzamid.....	16
2.2.3 Umsetzung von 2,2'-(9 <i>H</i> -Fluoren-9-yliden)dibenzamid	17
2.2.4 Umsetzung von 2,2'-Oxydibenzolacetamid bzw. 2,2'-Methyldibenzolacetamid ..	19
2.3 Motivation und Zielsetzung.....	20
2.4 SET-Reaktionen.....	21
2.4.1 Allgemeines.....	21
2.4.2 Definitionen	23
2.4.3 Qualitative thermodynamische Annäherung an die ET-Reaktivität.....	24
2.4.4 SET-gesteuerte nucleophile Substitutionsreaktionen am gesättigten C-Atom	25
2.4.5 SET-gesteuerte nucleophile Substitutionsreaktionen am ungesättigten C-Atom	29
2.4.6 Konsequenzen für unsere Modellreaktionen.....	34
3 Ergebnisse und Diskussion	36
3.1 Reaktionen von Phenyllessigsäureamid.....	36
3.1.1 Umsetzung von Phenyllessigsäureamid mit NaH in DMF unter Rückfluß und Argon	36
3.1.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	37
3.1.1.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	40
3.1.2 Umsetzung von Phenyllessigsäureamid mit NaH in DMF bei Raumtemperatur bzw. 70 °C unter Argon	52
3.1.2.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	52
3.1.2.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	55

3.1.3 Umsetzung von Phenyllessigsäureamid mit Paraformaldehyd und NaH in DMF bei maximal 130 °C unter Argon.....	57
3.1.4 Umsetzungen von Phenyllessigsäureamid mit NaH in DMF bei maximal 154 °C in Gegenwart von Luftsauerstoff.....	58
3.1.4.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	58
3.1.4.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	60
3.1.5 Umsetzung von Phenyllessigsäureamid mit CaH ₂ in DMF unter Rückfluß und Argon	63
3.1.5.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	63
3.1.5.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	65
3.2 Reaktionen von Phenyllessigsäureanilid.....	67
3.2.1 Umsetzung von Phenyllessigsäureanilid mit NaH in DMF bei 100 °C unter Argon..	67
3.2.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	67
3.2.1.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	68
3.2.2 Umsetzung von Phenyllessigsäureanilid mit NaH in DMF bei 110 °C in Gegenwart von Luftsauerstoff	69
3.2.2.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	69
3.2.2.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	70
3.3 Reaktion von <i>N,N</i> -Diphenylphenyllessigsäureamid	71
3.3.1 Umsetzung von <i>N,N</i> -Diphenylphenyllessigsäureamid mit NaH in DMF bei maximal 70 °C unter Argon.....	71
3.3.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	71
3.3.1.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	73
3.4 Reaktion von <i>N</i> -Methylphenyllessigsäureamid	76
3.4.1 Umsetzung von <i>N</i> -Methylphenyllessigsäureamid mit NaH in DMF bei 70 °C unter Argon.....	76
3.4.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	76
3.4.1.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	78

3.5 Reaktion von <i>N,N</i> -Dimethylphenyllessigsäureamid	81
3.5.1 Umsetzung von <i>N,N</i> -Dimethylphenyllessigsäureamid mit NaH in DMF	
bei 120° C unter Argon.....	81
3.5.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	81
3.5.1.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	81
3.6 Reaktionen der Phenyllessigsäureanaloga	83
3.6.1 Umsetzung von Phenyllessigsäure mit NaH in DMF bei 100° C unter Argon	83
3.6.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	83
3.6.1.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	84
3.6.2 Umsetzung von Phenyllessigsäurephenylester mit NaH in DMF	
bei 110° C unter Argon.....	85
3.6.2.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	85
3.6.2.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	86
3.6.3 Umsetzung von Phenyllessigsäuremethylester mit NaH in DMF	
bei 90° C unter Argon.....	87
3.6.3.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	87
3.6.3.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	89
3.7 Reaktionen von 3-Phenylpropionsäureamid	93
3.7.1 Umsetzung von 3-Phenylpropionsäureamid mit NaH in DMF	
bei maximal 100 °C unter Argon.....	93
3.7.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	93
3.7.1.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	94
3.7.2 Umsetzung von 3-Phenylpropionsäureamid mit NaH in DMF	
bei maximal 154 °C unter Argon.....	96
3.7.2.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	96
3.7.2.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	99
3.8 Reaktionen von Biphenyl-2,2'-diacetamid	102
3.8.1 Umsetzung von Biphenyl-2,2'-diacetamid mit NaH in DMF	
bei maximal 70 °C unter Argon.....	102

3.8.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	103
3.8.2 Umsetzung von Biphenyl-2,2'-diacetamid mit NaH in DMF bei maximal 70 °C in Gegenwart von Luftsauerstoff.....	103
3.8.2.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	104
3.8.2.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	104
3.8.3 Umsetzung von Biphenyl-2,2'-diacetamid mit NaH in Dioxan bei maximal 50 °C in Gegenwart von Luftsauerstoff.....	108
3.8.3.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	108
3.8.3.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	108
3.9 Reaktionen von Benzol-1,2-diacetamid	110
3.9.1 Umsetzung von Benzol-1,2-diacetamid mit NaH in DMF bei Raumtemperatur in Gegenwart von Luftsauerstoff.....	110
3.9.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	110
3.9.1.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	111
3.9.2 Umsetzung von Benzol-1,2-diacetamid mit NaH in DMF bei 100 °C in Gegenwart von Luftsauerstoff.....	112
3.9.2.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	112
3.9.2.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	113
3.9.3 Umsetzung von Benzol-1,2-diacetamid mit NaH in DMF bei maximal 154 °C unter Argon.....	115
3.9.3.1 Reaktionsführung.....	115
3.10 Reaktion von Benzol-1,2-diacetimid.....	115
3.10.1 Umsetzung von Benzol-1,2-diacetimid mit NaH in DMF bei maximal 90 °C in Gegenwart von Luftsauerstoff.....	115
3.10.1.1 Reaktionsführung	116
3.11 Reaktionen von <i>N</i> -(Phenylacetyl)phenyllessigsäureamid	116
3.11.1 Umsetzung von <i>N</i> -(Phenylacetyl)phenyllessigsäureamid mit NaH in DMF bei 130 °C unter Argon	116
3.11.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	116

3.11.1.2	Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	117
3.11.2	Umsetzung von <i>N</i> -(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid mit NaH in DMF bei 100 °C unter Argon	120
3.11.2.1	Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	120
3.11.2.2	Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	121
3.11.3	Umsetzung von <i>N</i> -(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid mit NaH in 1,4-Dioxan unter Rückfluß und Argon.....	123
3.11.3.1	Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	123
3.11.3.2	Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	124
3.11.4	Umsetzung von <i>N</i> -(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid mit NaH in DMF bei Raumtemperatur unter Argon und Lichteinwirkung	126
3.11.4.1	Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	126
3.11.4.2	Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	128
3.11.5	Umsetzung von <i>N</i> -(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid mit NaH in DMF bei Raumtemperatur in Gegenwart von Luftsauerstoff	130
3.11.5.1	Reaktionsführung und Produktcharakterisierung	130
3.11.5.2	Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	131
3.12	Schlußbetrachtungen und Ausblick	133
4	Experimenteller Teil.....	134
4.1	Allgemeine Vorbemerkungen	134
4.1.1	Reaktionsführung	134
4.1.1.1	Reaktionsumgebung.....	134
4.1.1.2	Lösungsmittel und Reagentien	134
4.1.2	Produkttrennung.....	135
4.1.3	Produktcharakterisierung	135
4.1.4	Verwendete Abkürzungen.....	136
4.2	Eduksynthesen	137
4.2.1	Herstellung von Phenylelessigsäureamid (30).....	137
4.2.1.1	Phenylelessigsäurechlorid	137

4.2.1.2 Phenyllessigsäureamid (30).....	137
4.2.2 Herstellung von 3-Phenylpropionsäureamid (160)	138
4.2.3 Herstellung von Phenyllessigsäureanilid (118).....	138
4.2.4 Herstellung von <i>N,N</i> -Diphenylphenyllessigsäureamid (122).....	139
4.2.5 Herstellung von <i>N</i> -Methylphenyllessigsäureamid (131).....	140
4.2.6 Herstellung von <i>N,N</i> -Dimethylphenyllessigsäureamid (140).....	141
4.2.7 Herstellung von <i>N</i> -(Phenylacetyl)phenyllessigsäureamid (90).....	141
4.2.8 Herstellung von Phenyllessigsäurephenylester (143).....	142
4.2.9 Herstellung von Phenyllessigsäuremethylester (144).....	143
4.2.10 Herstellung von Biphenyl-2,2'-diacetamid (174)	143
4.2.10.1 Biphenyl-2,2'-diessigsäuredimethylester.....	143
4.2.10.2 Biphenyl-2,2'-dimethanol.....	144
4.2.10.3 2,2'-Bis(brommethyl)biphenyl	144
4.2.10.4 Biphenyl-2,2'-diacetonitril.....	145
4.2.10.5 Biphenyl-2,2'-diacetamid (174).....	146
4.2.11 Herstellung von Benzol-1,2-diacetamid (187).....	147
4.2.11.1 1,2-Bis(brommethyl)benzol.....	147
4.2.11.2 Benzol-1,2-diacetonitril	147
4.2.11.3 Benzol-1,2-diacetamid.....	148
4.2.11.4 Herstellung von Benzol-1,2-diacetimid (201)	149
4.3 Reaktionen von Phenyllessigsäureamid.....	150
4.3.1 Reaktion von Phenyllessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF unter Rückfluß und Argon.....	150
4.3.2 Reaktion von Phenyllessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF unter Rückfluß und Argon (Wdh, doppelter Ansatz)	154
4.3.3 Reaktion von Phenyllessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei Raumtemperatur bzw. 70 °C unter Argon	156
4.3.4 Reaktion von Phenyllessigsäureamid mit NaH und Paraformaldehyd im Verhältnis 2:6:1 in DMF bei maximal 130 °C unter Argon.....	159

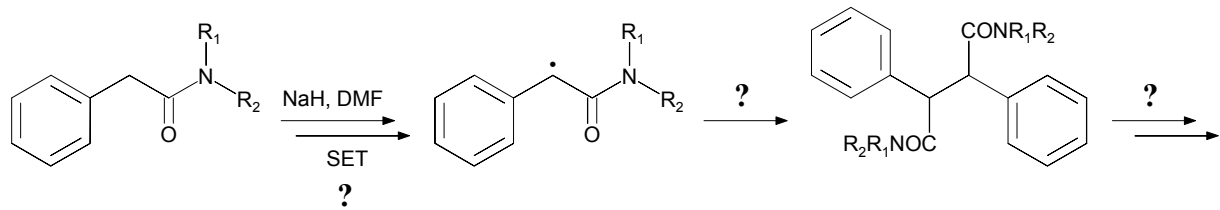
4.3.5 Reaktion von Phenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei maximal 70 °C in Gegenwart von getrockneter Luft.....	160
4.3.6 Reaktion von Phenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei maximal 70 °C in Gegenwart von getrockneter Luft (Wdh)	161
4.3.7 Reaktion von Phenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei maximal 154 °C in Gegenwart von getrockneter Luft.....	163
4.3.8 Reaktion von Phenylelessigsäureamid mit CaH ₂ im Verhältnis 2:3 in DMF unter Rückfluß und Argon	164
4.4 Reaktionen von Phenylelessigsäureanilid.....	166
4.4.1 Reaktion von Phenylelessigsäureanilid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 100 °C unter Argon.....	166
4.4.2 Reaktion von Phenylelessigsäureanilid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 110 °C in Gegenwart von getrockneter Luft.....	167
4.5 Reaktion von <i>N,N</i> -Diphenylphenylelessigsäureamid	170
4.5.1 Reaktion von <i>N,N</i> -Diphenylphenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei maximal 70 °C unter Argon.....	170
4.6 Reaktionen von <i>N</i> -Methylphenylelessigsäureamid.....	174
4.6.1 Reaktion von <i>N</i> -Methylphenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 70 °C unter Argon.....	174
4.6.2 Reaktion von <i>N</i> -Methylphenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 70 °C unter Argon (Wdh)	177
4.7 Reaktionen von <i>N,N</i> -Dimethylphenylelessigsäureamid	178
4.7.1 Reaktion von <i>N,N</i> -Dimethylphenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 120 °C unter Argon	178
4.8 Reaktion von Phenylelessigsäure.....	180
4.8.1 Reaktion von Phenylelessigsäure mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 100 °C unter Argon.....	180
4.9 Reaktion von Phenylelessigsäurephenylester	182
4.9.1 Reaktion von Phenylelessigsäurephenylester mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 110 °C unter Argon.....	182

4.10 Reaktionen von Phenyllessigsäuremethylester	183
4.10.1 Reaktion von Phenyllessigsäuremethylester mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 90 °C unter Argon	183
4.10.2 Reaktion von Phenyllessigsäuremethylester mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 100 °C unter Argon (Wdh)	186
4.11 Reaktionen von 3-Phenylpropionsäureamid	188
4.11.1 Reaktion von 3-Phenylpropionsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 100 °C unter Argon	188
4.11.2 Reaktion von 3-Phenylpropionsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:1 in DMF unter Rückfluß und Argon.....	190
4.11.3 Reaktion von 3-Phenylpropionsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:1 in DMF unter Rückfluß und Argon (Wdh)	194
4.11.4 Reaktion von 3-Phenylpropionsäureamid mit NaH im Verhältnis 2:1 in DMF bei maximal 154 °C unter Argon.....	196
4.12 Reaktionen von Biphenyl-2,2'-diacetamid	197
4.12.1 Reaktion von Biphenyl-2,2'-diacetamid mit NaH im Verhältnis 1:10 in DMF bei 70 °C unter Argon	197
4.12.2 Reaktion von Biphenyl-2,2'-diacetamid mit NaH im Verhältnis 1:6 in DMF bei 70 °C in Gegenwart von getrockneter Luft.....	198
4.12.3 Reaktion von Biphenyl-2,2'-diacetamid mit NaH im Verhältnis 1:10 in 1,4-Dioxan bei 50 °C in Gegenwart von getrockneter Luft	199
4.13 Reaktionen von Benzol-1,2-diacetamid.....	202
4.13.1 Reaktion von Benzol-1,2-diacetamid mit NaH im Verhältnis 1:7 in DMF bei Raumtemperatur in Gegenwart von getrockneter Luft	202
4.13.2 Reaktion von Benzol-1,2-diacetamid mit NaH im Verhältnis 1:6 in DMF bei 100 °C in Gegenwart von getrockneter Luft.....	204
4.13.3 Reaktion von Benzol-1,2-diacetamid mit NaH im Verhältnis 1:6 in DMF bei maximal 154 °C unter Argon	205
4.14 Reaktion von Benzol-1,2-diacetimid	206
4.14.1 Reaktion von Benzol-1,2-diacetimid mit NaH im Verhältnis 1:7 in DMF bei maximal 90 °C in Gegenwart von getrockneter Luft.....	206

4.15 Reaktionen von <i>N</i> -(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid	207
4.15.1 Reaktion von <i>N</i> -(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 130 °C unter Argon.....	207
4.15.2 Reaktion von <i>N</i> -(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 100 °C unter Argon.....	208
4.15.3 Reaktion von <i>N</i> -Phenylacetylphenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in 1,4-Dioxan unter Rückfluß und Argon.....	209
4.15.4 Reaktion von <i>N</i> -(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei Raumtemperatur unter Argon und Lichteinwirkung (Hg-Mitteldruck).....	211
4.15.5 Reaktion von <i>N</i> -(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:6 in DMF bei Raumtemperatur in Gegenwart von getrockneter Luft	214

1 Zusammenfassung

Motiviert durch die Arbeiten von WALTER, haben wir systematisch untersucht, ob und unter welchen strukturellen Voraussetzungen deprotonierte Phenyllessigsäureamid-Derivate in SET-gestützten C-C-, C-N- oder C-O-Verknüpfungsreaktionen einsetzbar sind. Als potentieller Elektronenakzeptor sollte zunächst DMF dienen (Abb. I).



$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}$: 30	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_3$: 131
$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Ph}$: 118	$R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{CH}_3$: 140
$R_1 = \text{Ph}, R_2 = \text{Ph}$: 122	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Phenylacetyl}$: 90

Abb. I

Obwohl bei den Umsetzungen der Amide **30**, **90**, **118**, **122**, **131** und **140** mit NaH in DMF unter Argon in einem Temperaturbereich von 20-154 °C keine Produkte gewonnen werden konnten, die auf SET-gestützte Reaktionsfolgen zurückzuführen waren, entstanden zahlreiche Verbindungen, deren Bildungssequenzen u. a. auf ungewöhnliche „Methylen“-Insertionen mit DMF als C_1 -Synthon basieren.

So bilden sich bei der Umsetzung von Phenyllessigsäureamid (**30**) unter Rückfluß aus jeweils zwei Edukt- und einem DMF -Molekül neben 3,5-Diphenylpyridin-2,6-diol (**62**) und 3,5-Diphenylpyridin-2-ol (**64**) die methylenverbrückten Dimere *racem*-3,5-Diphenylpiperidin-2,6-dion (**63a**) und *meso*-3,5-Diphenylpiperidin-2,6-dion (**63b**) sowie 3,5-Diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-on (**65**) (Abb. II, S. 2).

Der postulierte Entstehungsweg von **65** schließt neben der „Methylen“-Insertion die direkte Reduktion einer Carbonylgruppe durch NaH ein, die vorgeschlagene Reaktionsfolge zur Bildung von **64** enthält ebenfalls einen solchen beachtenswerten Reduktionsschritt.

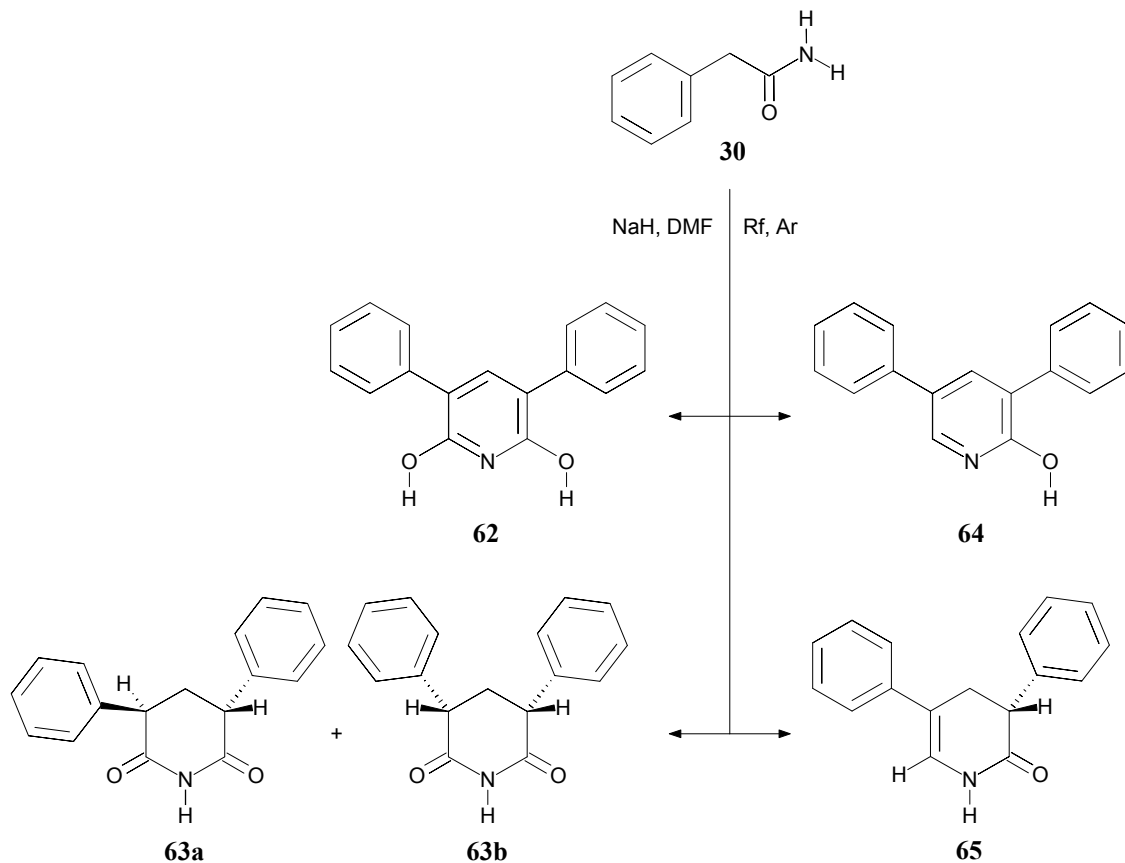


Abb. II

Senkt man die Reaktionstemperatur der zuvor beschriebenen Umsetzung von 154 °C auf 70 °C, so läßt sich die Bildung von **62** sowie der Mehrfachreduktionsprodukte **64** und **65** unterdrücken. Neben den methyleninkorporierten Diastereomeren **63a** und **63b** entstehen nun das isomere 6-Imino-3,5-diphenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**100**) sowie das zweifach methyleninkorporierte 3-(3,5-Diphenyl-2,4-dioxopiperidin-3-yl)-2-phenylpropansäureamid (**99**) (Abb. III).

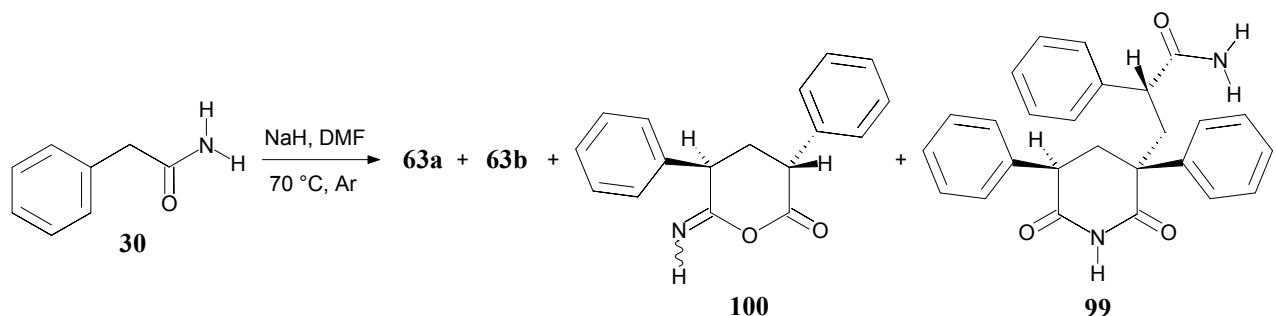


Abb. III

Wird NaH durch CaH₂ ersetzt, bilden sich bei der Umsetzung von **30** unter Rückfluß nur das methyleninkorporierte Mehrfachreduktionsprodukt **65** sowie *N*-Styrylphenylessigsäureamid (**112**) (Abb. IV, S. 3). Der postulierte Entstehungsweg von **112** muß ebenso wie die Bildungssequenz von **65** eine direkte Reduktion einer Carbonylgruppe durch CaH₂ enthalten.

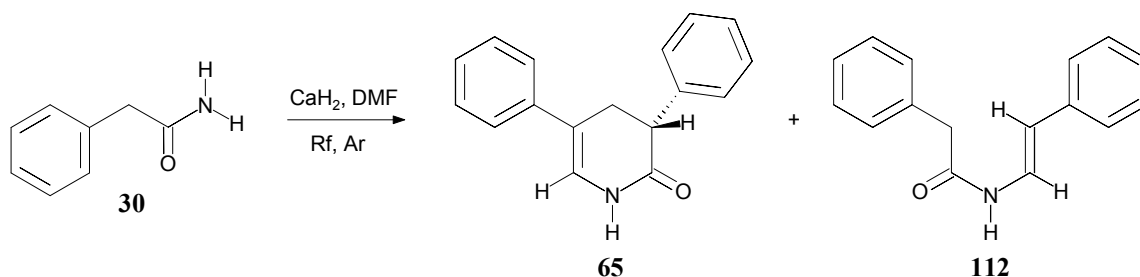


Abb. IV

Das Reaktionsverhalten von *N*-(Phenylacetyl)phenyllessigsäureamid (**90**) (= „Imid“ von **30**) ähnelt stark demjenigen von **30**. Bei der Umsetzung von **90** bei 130 °C bilden sich erwartungsgemäß die Diastereomere **63a** und **63b** neben dem Hydroxypyridin-Derivat **64**. Zusätzlich konnte **30** als Verseifungsprodukt von **90** gefunden werden. Bei 100 °C Reaktionstemperatur lassen sich neben **63a** und **63b** das zweifach methyleninkorporierte Produkt **99** sowie in Spuren das Dihydroxypyridin-Derivat **62** gewinnen.

Bei der Umsetzung von Phenyllessigsäureanilid (**118**) bei 100 °C entsteht 2-Phenylacrylsäureanilid (**119**). Dessen Bildung kann durch eine Reaktion von **118** mit DMF unter Erzeugung des Intermediats **120** und nachfolgender formaler *N,N*-Dimethylamid-Substitution durch H^- verstanden werden (Abb. V).

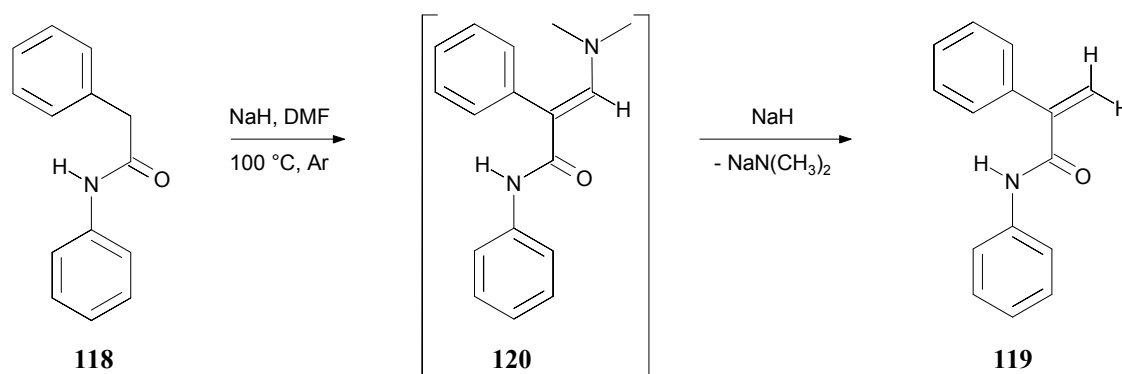


Abb. V

Die Isolierung von **119** erhärtet unsere These, daß intermediäre 2-Phenylacrylsäure-Derivate eine zentrale Rolle bei „Methylen“-Insertionen spielen, indem sie als Reaktionspartner für deprotonierte Edukt-Anionen in MICHAEL-Additionen zur Verfügung stehen.

Die Umsetzung von *N,N*-Diphenylphenyllessigsäureamid (**122**) bei 70 °C liefert neben Diphenylamin (**123**) das Produkt einer „Amidkondensation“, *N,N*-Dimethyl-3-oxo-2,4-diphenylbutyramid (**125**), sowie *N*²,*N*²-Dimethyl-*N*¹,*N*¹-diphenyl-2,4,6-triphenyl-3-oxoheptandisäurediamid (**124**), dessen Molekülskelett aus drei Eduktmolekülen und einer DMF-Einheit aufgebaut ist (Abb. VI, S. 4).

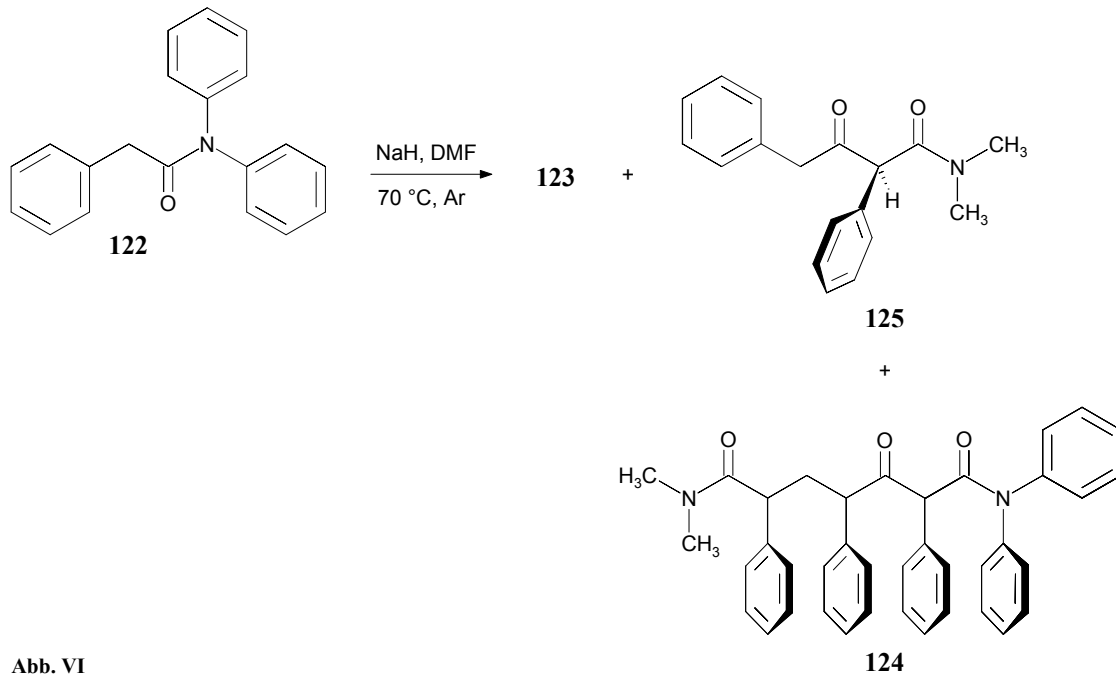


Abb. VI

Bei der Umsetzung von *N*-Methylphenylessigsäureamid (**131**) bei 70 °C gelang es uns erstmals, neben dem methyleninkorporierten „Dimeren“ *meso*-*N,N'*-Dimethyl-2,4-diphenylglutarsäure-diamid (**134**) auch das *N*-Methyl-2-phenylacrylsäureamid (**133**) zu isolieren (Abb. VII), das nach unserer Auffassung für die Bildung von **134** essentiell ist.

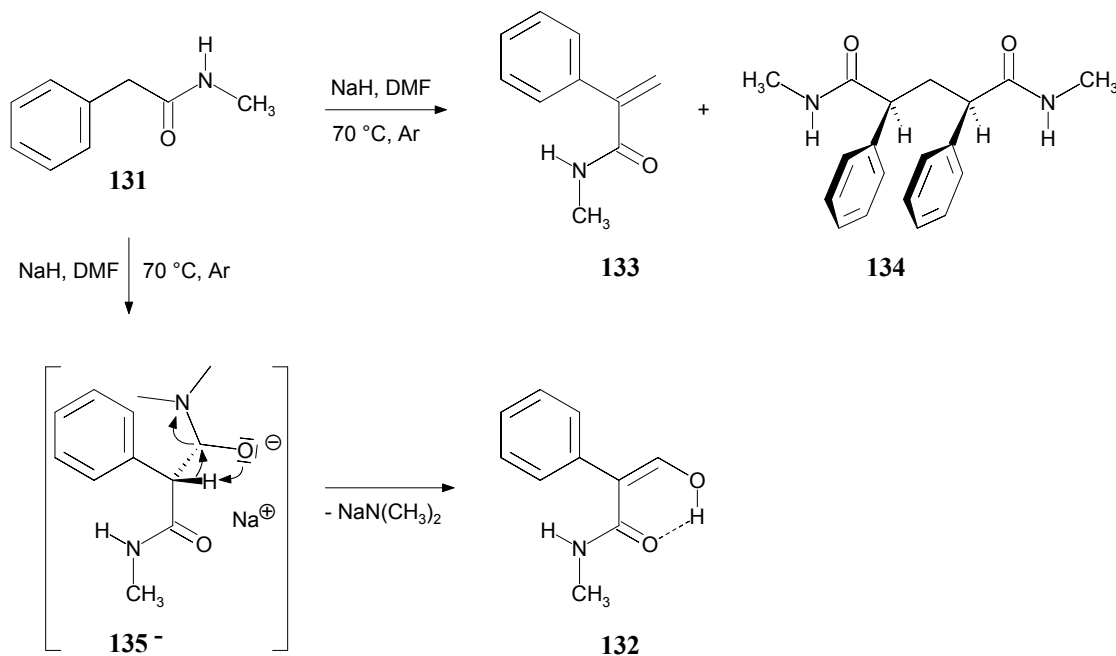


Abb. VII

Als weiteres Reaktionsprodukt konnte 3-Hydroxy-2-*N*-diphenylpropionsäureamid (**132**) gewonnen werden, das durch die Abspaltung von $\text{N}(\text{CH}_3)_2^-$ aus dem Additionsprodukt **135⁻** des Carbanions **131⁻** mit DMF entsteht.

Im Gegensatz zur Umsetzung von **131** kann nach der Reaktion von *N,N*-Dimethylphenyl-essigsäureamid (**140**) bei 120 °C ausschließlich das Racemat von *N,N'*-Tetramethyl-2,4-diphenylglutarsäurediamid (**141**) als Methyleninkorporierungsprodukt isoliert werden (Abb. VIII).

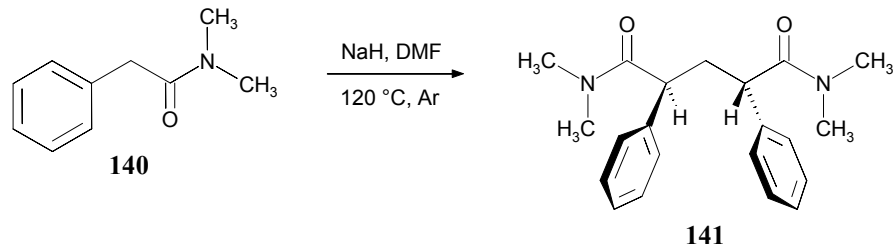


Abb. VIII

Da alle Versuche fehlgeschlagen waren, Phenylessigsäureamid-Derivate in Gegenwart von NaH und DMF zu SET-gestützten Dimerisierungsreaktionen zu veranlassen, dehnten wir unsere Untersuchungen auf Phenylessigsäure (**60**), Phenylessigsäurephenylester (**143**), Phenylessigsäuremethylester (**144**) und 3-Phenylpropionsäureamid (**160**) aus.

Das Stammsystem **60** reagiert bei 100 °C mit NaH und DMF stereoselektiv zu *meso*-3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2,6(5*H*)-dion (**145**) (Abb. IX).

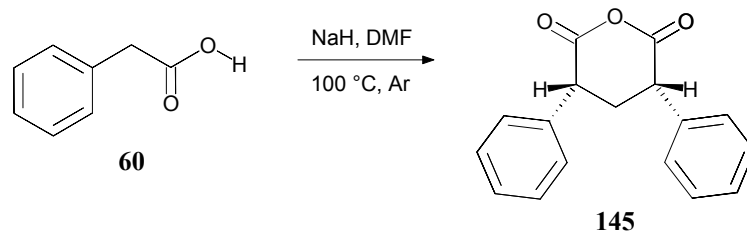


Abb. IX

Bei der Umsetzung des Phenylesters **143** bei 110 °C begünstigt die hohe Abspaltungstendenz der Phenoxygruppe die alleinige Bildung des „Amidkondensations“-Produkts **125** (vgl. Abb. VI, S. 4).

Demgegenüber zeigt die Umsetzung von Phenylessigsäuremethylester (**144**) bei 90 °C eine größere Reaktionsvielfalt. Neben 2-Phenylacrylsäuremethylester (**149**) und dem Diastereomerenmisch der methyleninkorporierten „Dimere“ *racem*- und *meso*-2,4-Diphenylglutarsäuredimethylester (**150a** und **150b**) entstehen 5-Methoxycarbonyl-3,5-diphenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**151**) und (4*R**, 6*R**)-3-Hydroxy-2,4,6-triphenylcyclohex-2-enon (**152**) als Folgeprodukte aus **150a** und **150b** (Abb. X, S. 6).

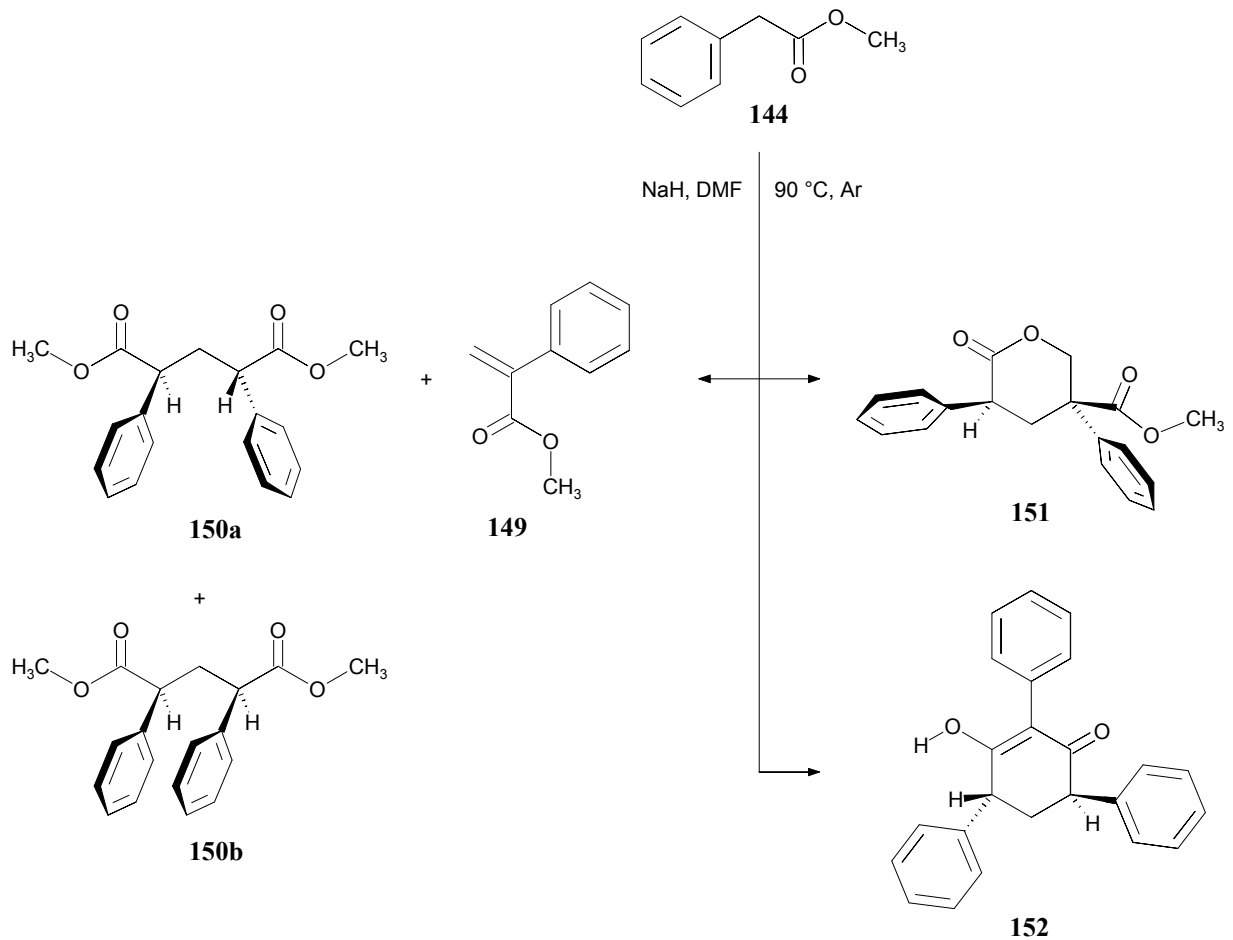


Abb. X

Eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Temperatur bzw. dem NaH-Anteil in der Reaktionsmischung weisen die Umsetzungen von 3-Phenylpropionsäureamid (**160**) auf. Während bei einer Reaktionstemperatur von 100 °C und dem bisher verwendeten Edukt/Hydrid-Verhältnis von 1:3 die methyleninkorporierten Verbindungen *racem*-3,5-Dibenzylpiperidin-2,6-dion (**161a**) und *meso*-3,5-Dibenzylpiperidin-2,6-dion (**161b**) gebildet werden, entstehen unter Rückflußbedingungen und mit einem äquimolaren Verhältnis von Edukt und Hydrid *N*-(3-Phenylpropionyl)-3-phenylpropionsäureamid (**162**), das Mehrfachreduktionsprodukt *N*-(2-Formyl-3-phenylprop-1-enyl)-3-phenylpropionsäureamid (**163**) und 5-Benzyl-2-(2-phenylethyl)pyrimidin-4-ol (**165**) (Abb. XI, S. 7).

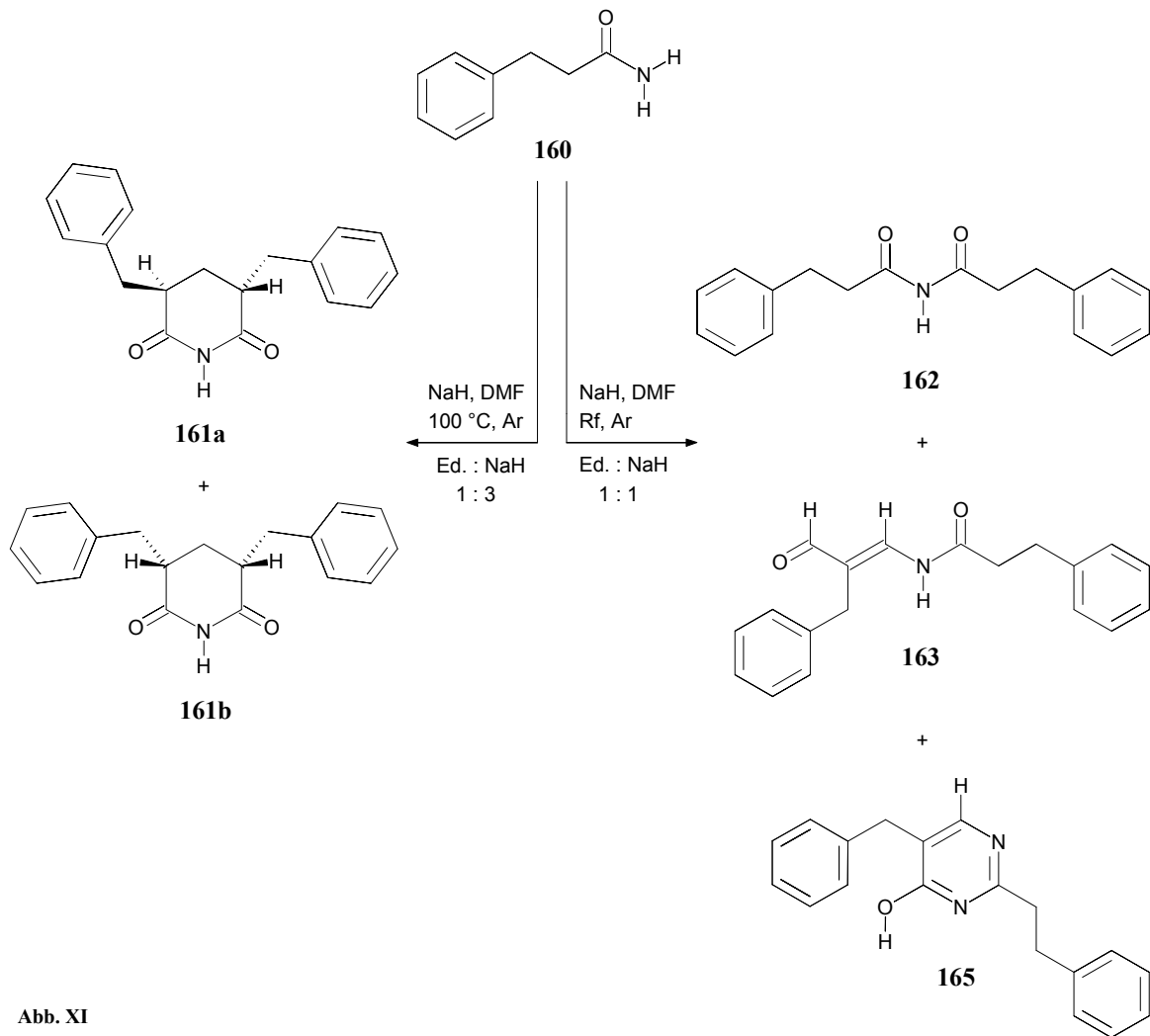


Abb. XI

Da sämtliche bisher untersuchten Phenyllessigsäure-Derivate bzw. Phenyllessigsäure (**60**) selbst sowie das zu Phenyllessigsäureamid (**30**) homologe 3-Phenylpropionsäureamid (**160**) keine SET-gestützten Dimerisierungsreaktionen eingegangen waren, bleibt die von WALTER aufgestellte These über die mögliche Wirkungsweise von DMF als Ein-Elektronenakzeptor unbestätigt. Im Anschluß an diese Versuchsreihe konnten wir dann zeigen, daß in Anwesenheit von Luftsauerstoff sehr wohl intramolekular verlaufende SET-vermittelte C=C- bzw. C=N-Doppelbindungsbildungen realisierbar sind.

So entsteht bei der Umsetzung von Biphenyl-2,2'-diacetamid (**174**) mit NaH in DMF bei 70 °C in Gegenwart von getrockneter Luft Phenanthren-9,10-dicarboxyimid (**175**) (Abb. XII, S. 8).

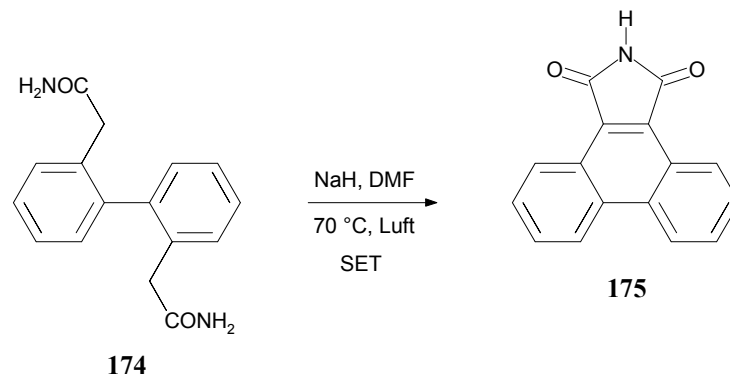


Abb. XII

Ersetzt man das Lösungsmittel DMF durch 1,4-Dioxan so bildet sich schon bei 50 °C neben **175** auch Phenanthren-9-carboxamid (**185**) (Abb. XIII).

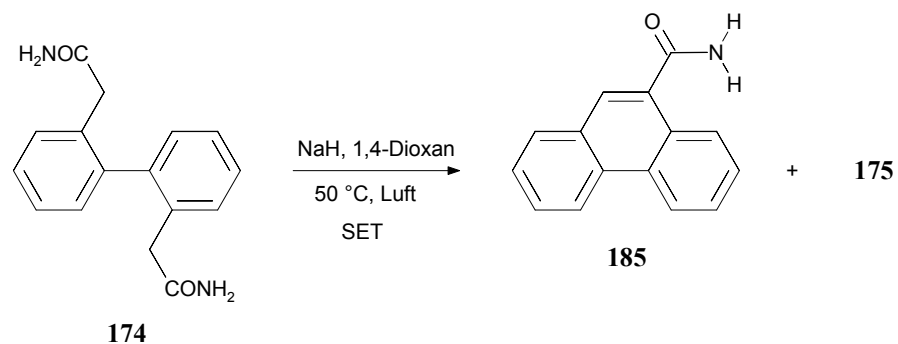


Abb. XIII

Bei der Umsetzung von Benzol-1,2-diacetamid (**187**) mit NaH in DMF findet bei Raumtemperatur die Verknüpfung einer CH-aciden Methylengruppe mit einer amidischen -NH₂-Gruppe unter Bildung von 3-Hydroxyisochinolin-1-carboxamid (**188**) statt (Abb. XIV).

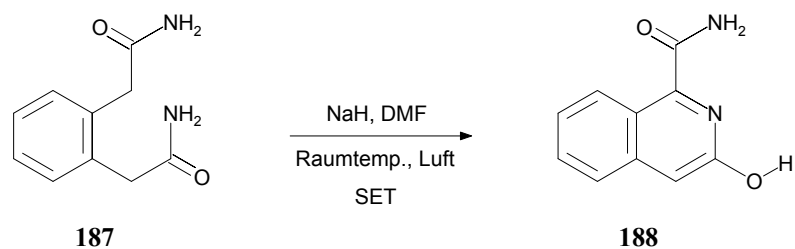
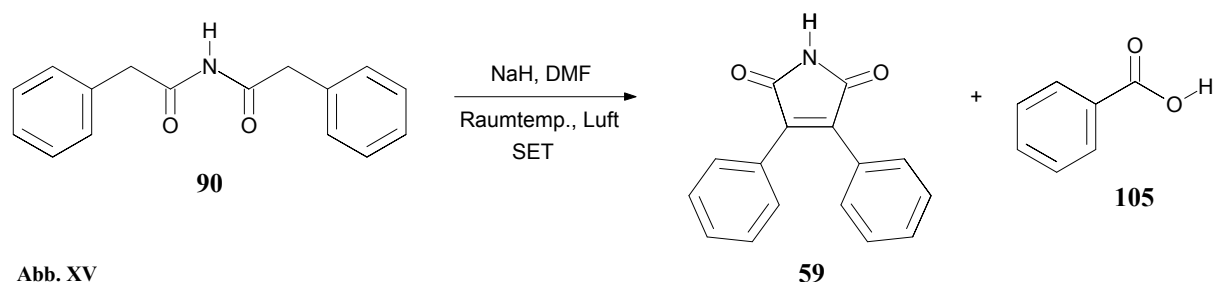


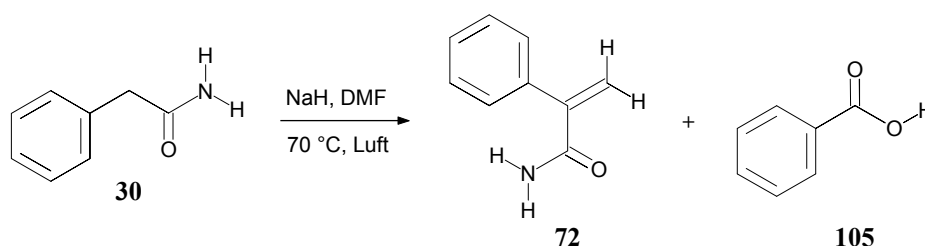
Abb. XIV

Wird die Reaktionstemperatur der oben vorgestellten Umsetzung auf 100 °C erhöht, bildet sich neben **188** Phthalsäureimid (**193**) als Folgeprodukt oxidativer Abbaureaktionen.

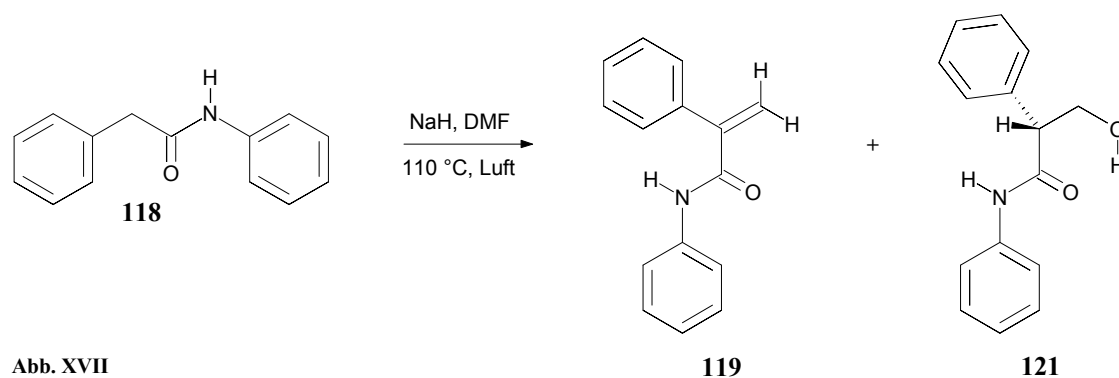
Setzt man schließlich *N*-(Phenylacetyl)phenyllessigsäureamid (**90**) mit NaH in DMF bei Raumtemperatur in Anwesenheit von Luftsauerstoff um, so entsteht neben dem gewünschten SET-Produkt Diphenylmaleinsäureimid (**59**) auch Benzoesäure (**105**) (Abb. XV, S. 9).



Eine intermolekulare Variante der Bildung von **59** durch Umsetzung von Phenyllessigsäureamid (**30**) anstelle des Imids **90** unter ähnlichen Reaktionsbedingungen war nicht möglich. Bei 70 °C entstand neben Spuren von 2-Phenylacrylsäureamid (**72**) nur Benzoesäure (**105**) (Abb. XVI).



Auf das Reaktionsverhalten von Phenyllessigsäureanilid (**118**) hat die Gegenwart von Luft-sauerstoff erstaunlich wenig Einfluß. Ebenso wie bei der Umsetzung unter Argon (vgl. Abb. V, S. 3) bildet sich 2-Phenylacrylsäureanilid (**119**) als Hauptprodukt. Daneben entsteht wenig 3-Hydroxy-2,*N*-diphenylpropionsäureamid (**121**) (Abb. XVII), das man sich durch Addition von Wasser an **119** entstanden denken kann.



Wenngleich die Umsetzungen von *N*-(Phenylacetyl)phenyllessigsäureamid (**90**) mit NaH in DMF bei verschiedenen Reaktionstemperaturen unter Argonatmosphäre kein Diphenylmaleinsäureimid (**59**) geliefert hatten, kann letzteres nach einer Umsetzung von **90** mit NaH in 1,4-Dioxan unter Rückfluß in Substanz gewonnen werden (Abb. XVIII, S. 10).

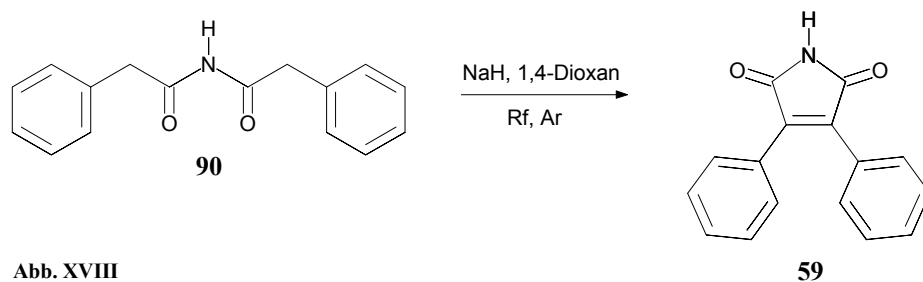


Abb. XVIII

Dieser Befund erhärtet die These, daß Phenyllessigsäure-Derivate in Abwesenheit von Luftsauerstoff gegebenenfalls auch selbst als Ein-Elektronendonatoren und -akzeptoren wirken können.

Ein letzter Versuch, **90** mittels NaH und DMF unter Lichteinwirkung einer Hg-Mitteldrucklampe zur Bildung von **59** zu veranlassen, erbrachte zwar einen dünnschichtchromatographischen Hinweis auf das gewünschte Produkt, jedoch keine isolierbaren Mengen. Stattdessen konnte das Zersetzungsprodukt 1,2-Diphenylethan (**205**) und das durch photochemische Isomerisierung entstandene *N*-(Bicyclo[2.2.0]hexadien-1-ylacetyl)phenyllessigsäureamid (**206**) isoliert werden (Abb. XIX).

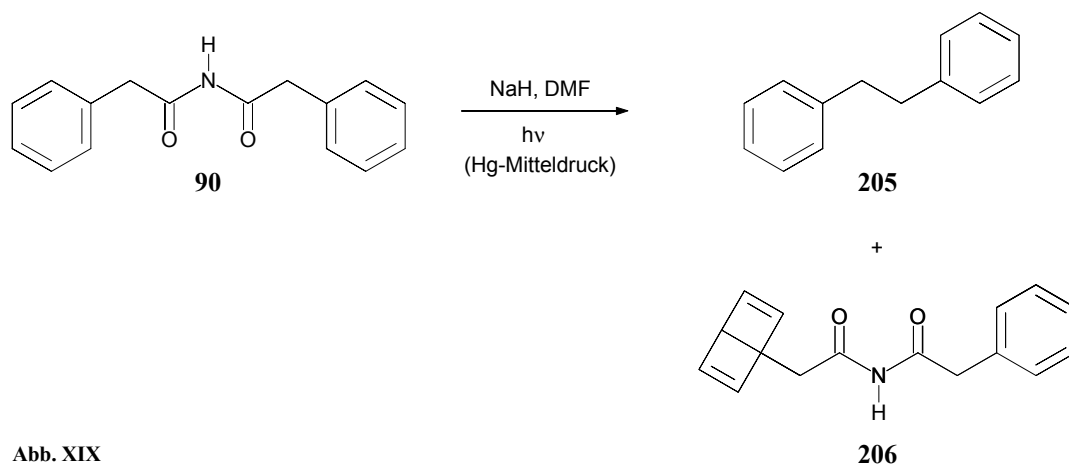


Abb. XIX

2 Einleitung

2.1 Einführung

Im Verlauf seiner Arbeiten über mögliche Synthesewege zu pentavalenten Stickstoffverbindungen entdeckte TREIBER⁽¹⁾ im Jahr 1990 bei der Umsetzung von 2,2',2''-Nitrilotribenzamid (**1**) mit NaH in DMF einen reizvollen Syntheseweg zum Chinazolinonsystem **2** (Abb. 1). Dessen Bildung kann als eine Kombination von einleitender SMILES-Umlagerung⁽²⁾ und nachfolgender Kondensationsreaktion verstanden werden.

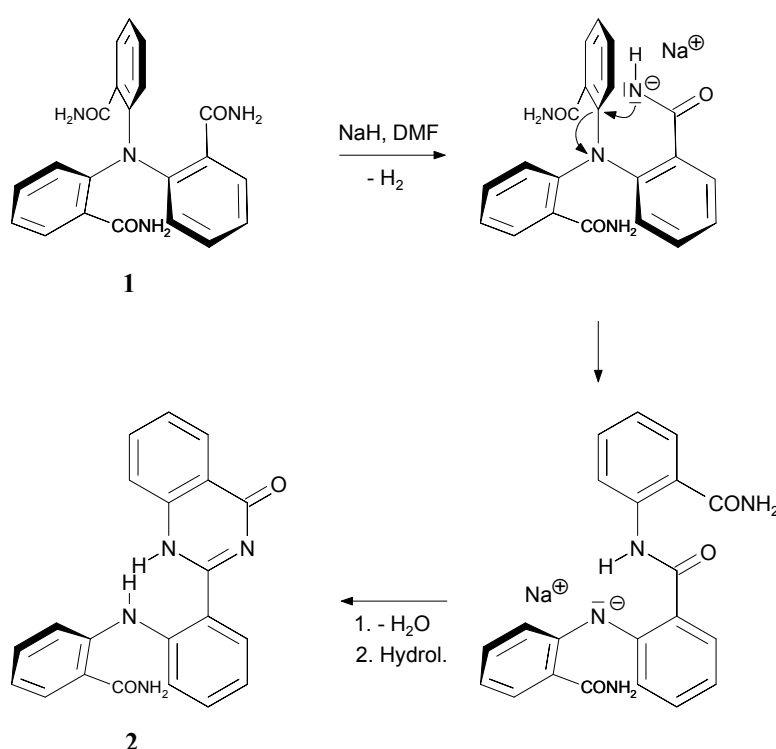


Abb. 1

Daß dieses Zusammenspiel von Tribenzamid-SMILES-Umlagerung und Chinazolinon-Kondensation nicht als isolierter Einzelfall zu betrachten war, bewies WALTER⁽³⁾ im Jahr 1991, indem er das Synthesekonzept erfolgreich auf die 2,2'-Oxy-, 2,2'-Alkylimino- und 2,2'-Arylimino-dibenzamide **3-5** übertrug (Abb. 2, S. 12).

⁽¹⁾A. Treiber, *Diplomarbeit* Universität Heidelberg **1990**.

⁽²⁾J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1992**, S. 675f.

⁽³⁾R. Walter, *Diplomarbeit* Universität Heidelberg **1991**.

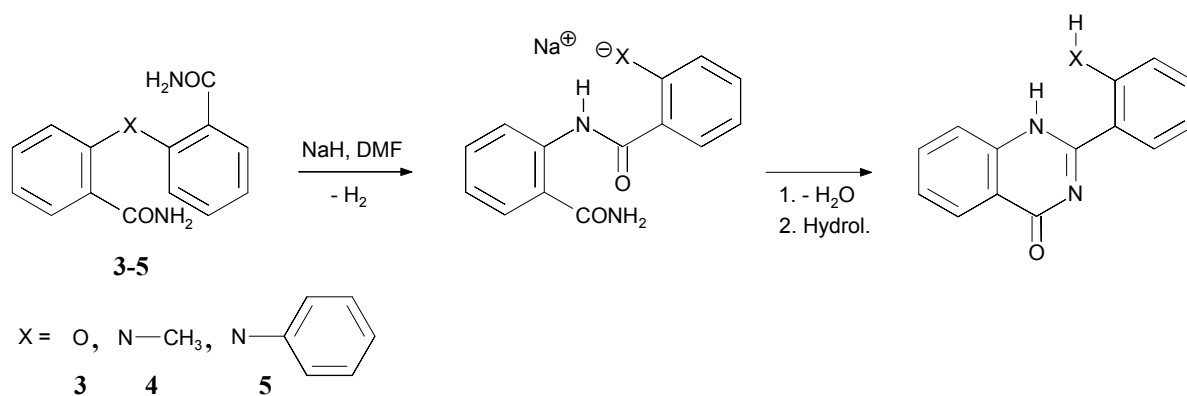


Abb. 2

Sein Versuch, diese Tandemreaktion unter den gleichen Reaktionsbedingungen auch auf das am zentralen Stickstoffatom unsubstituierte 2,2'-Iminodibenzamid (**6**) anzuwenden, schlug fehl (Abb. 3). Erst die Gegenwart des schwach LEWIS-sauren Chlortrimethylsilans bewirkte durch eine vorgelagerte Formylierung des Brückenstickstoffs eine Blockierung der aciden N-H-Funktion, so daß die gewünschte Reaktionssequenz letztlich ablaufen konnte. Eines der beiden isomeren Chinazolinochinazolinone **7a** oder **7b** wurde in geringer Ausbeute als Folgeprodukt neben **8**, das durch zweifache Cyclisierung der beiden Carboxamidgruppen mit der Formylfunktion entstanden war, isoliert.

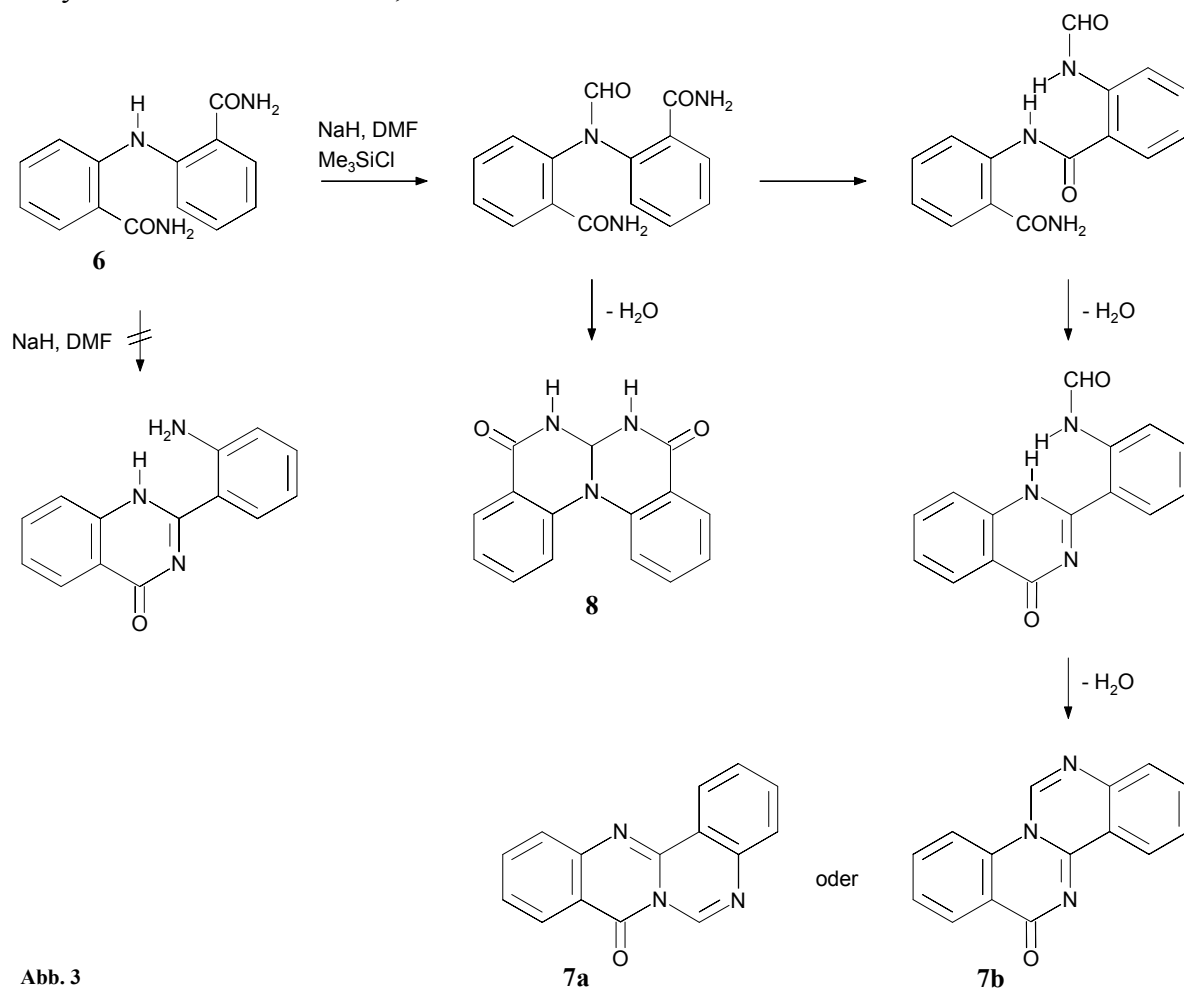


Abb. 3

Die angestrebte Ausweitung des Reaktionskonzepts auf die Schwefel- bzw. Kohlenstoff-verbrückten Dibenzamide **9**, **10** und **11** sowie auf die Sauerstoff- bzw. Kohlenstoff-verbrückten Dibenzolacetamide **12** und **13** (Abb. 4) ließ sich nicht realisieren⁽⁴⁾.

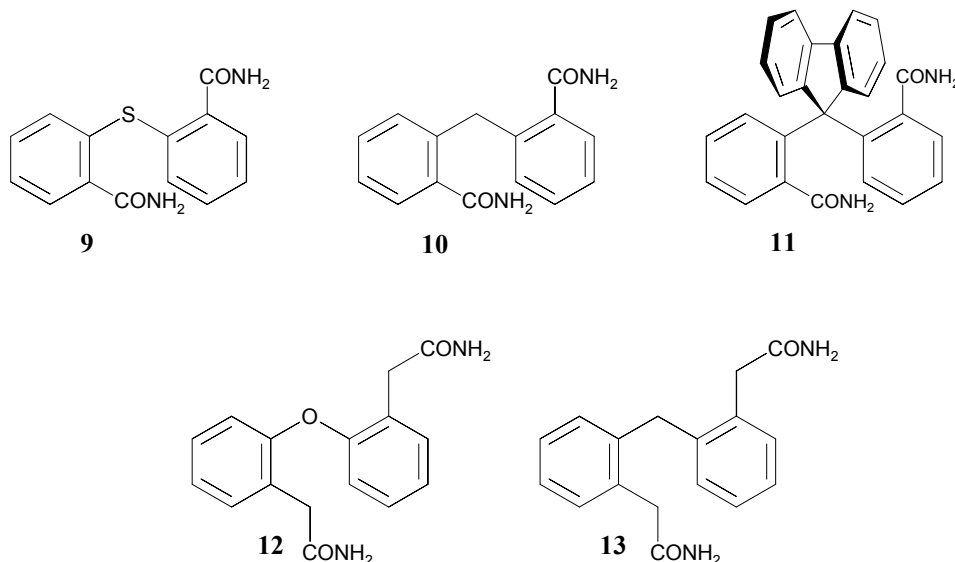


Abb. 4

Anstelle der erwarteten Chinazolinon-Derivate entstanden hierbei jedoch Verbindungen, deren postulierte Bildungsmechanismen so außergewöhnlich sind, daß sie weiterer Absicherungen bedurften und somit Hauptmotiv für die vorliegende Arbeit waren. Zu deren besserem Verständnis seien diese Bildungswege nochmals kurz rekapituliert.

2.2 Reaktionssequenzen bei den Umsetzungen *ortho*-verbrückter aromatischer Diamide mit NaH in DMF

2.2.1 Umsetzung von 2,2'-Thiodibenzamid

Bei der Reaktion von 2,2'-Thiodibenzamid (**9**) mit NaH in DMF bildete sich eine Anzahl von Verbindungen, deren Entstehungsweise nur auf der Basis ungewöhnlicher Dehydrierungsreaktionen – und das in **hydrierendem** Millieu! – nachvollziehbar ist. Die postulierten Reaktionspfade zu den diversen Produkten zeigt Abb. 5 (S. 14).

⁽⁴⁾R. Walter, *Dissertation* Universität Heidelberg 1995.

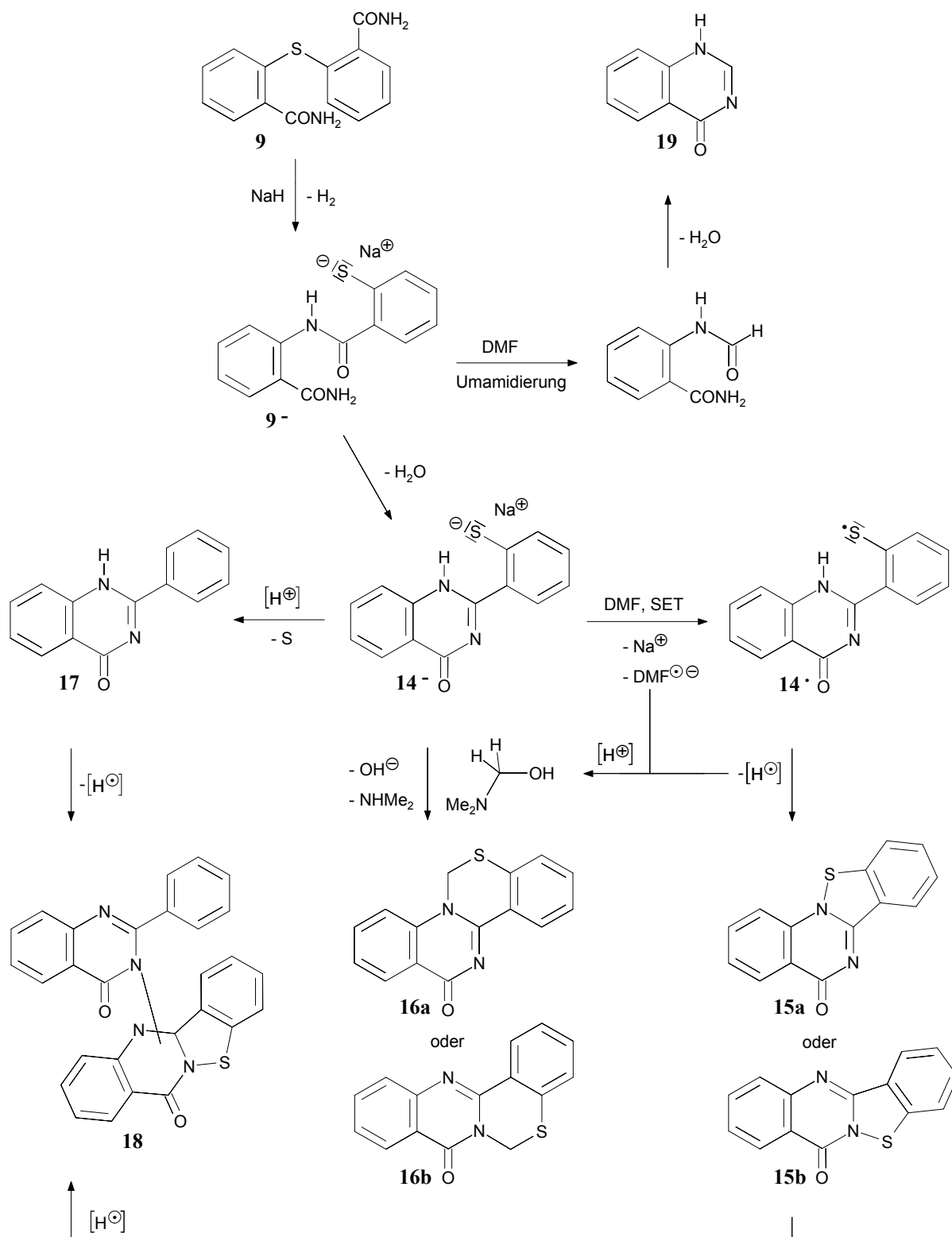


Abb. 5

Anfangs entsteht aus **9** in einer SMILES-Umlagerungs-Kondensationssequenz das Anion des 2-Sulfanylphenylchinazolinons **14⁻**.

Dieses überträgt ein Elektron auf das DMF-Molekül (*Single Electron Transfer*-Prozeß), wodurch sich neben dem Sulfanyl-Radikal **14[•]** ein DMF-Radikalanion bildet. Letzteres spaltet das amidinische Wasserstoffatom von **14[•]** radikalisch ab, worauf eine S-N-Verknüpfung zum Benzothiazolsystem **15a** oder **15b** folgt. Das dabei entstandene Halbaminal-Anion des Formaldehyds abstrahiert daraufhin ein Proton unter Bildung von *N,N*-Dimethylaminomethanol, das mit dem Thiophenolat-Ion **14⁻** in einer zweifachen nucleophilen Substitutionsreaktion zum 1,3-Benzothiazin-Derivat **16a** oder **16b** reagiert. Ein weiterer Reaktionspfad führt vom Thiophenolat-Ion **14⁻** zum 2-Phenylchinazolin-4(1*H*)on (**17**), dessen Bildung auf eine Hydro-Desulfurierungs-Reaktion zurückzuführen ist. Aus **17** und **15a** oder **15b** entsteht in Spuren das Kupplungsprodukt **18**, ferner ist Chinazolin-4(3*H*)-on (**19**) das Resultat einer Reaktionssequenz aus Umamidierung und Kondensation ausgehend vom unmittelbar nach der SMILES-Umlagerung vorliegenden Anion **9⁻**.

Die aus dem Reaktionsmechanismus in Abb. 5 ableitbare These der Notwendigkeit einer SET-initiierten Bildung von *N,N*-Dimethylaminomethanol zur Erklärung des entstandenen 1,3-Benzothiazin-Derivats **16a** oder **16b** ließ sich durch ein ergänzendes Experiment **nicht** entkräften. Dieses Experiment resultierte aus der naheliegenden Vermutung, daß **16a** oder **16b** durch eine Reaktion des Thiophenolat-Ions **14⁻** mit Formaldehyd entstanden sein könnte, wobei letzterer *in situ* durch die Abspaltung von $\text{NaN}(\text{CH}_3)_2$ aus DMF mittels NaH hätte gebildet werden können⁽⁵⁾ (Abb. 6).

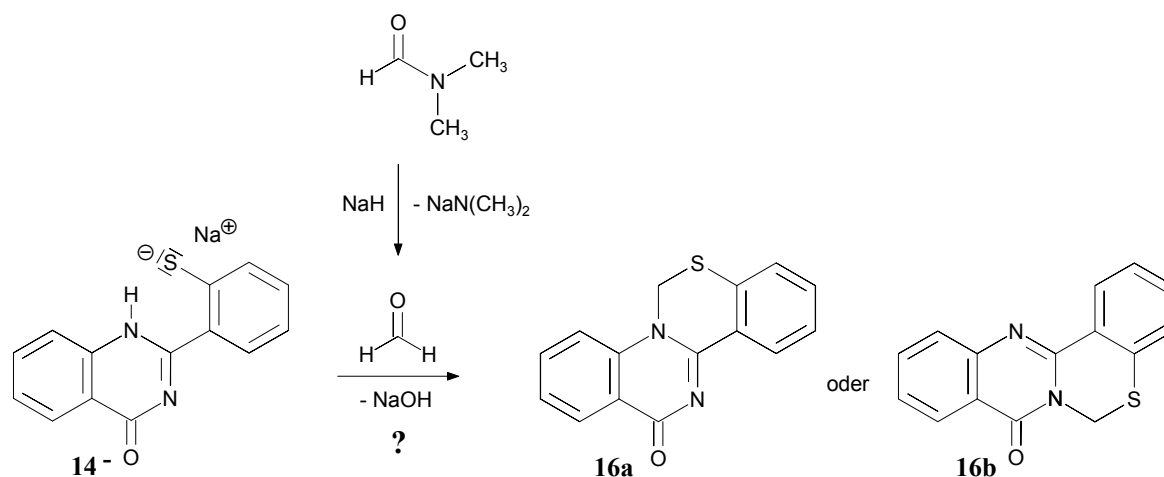


Abb. 6

In Gegenwart von 1.5 Äquivalenten Paraformaldehyd lieferte die Umsetzung von 2,2'-Thio-dibenzamid (**9**) in DMF das erwartete Hauptprodukt **16a** oder **16b** jedoch nur in dünnschichtchromatographisch detektierbaren Mengen, während sich das Benzothiazolsystem **15a** oder **15b** hierbei in Substanz gewinnen ließ (Abb. 7, S. 16).

⁽⁵⁾D. Nasipuri, A. Bhattacharyya, B. G. Hazra, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 13, 660.

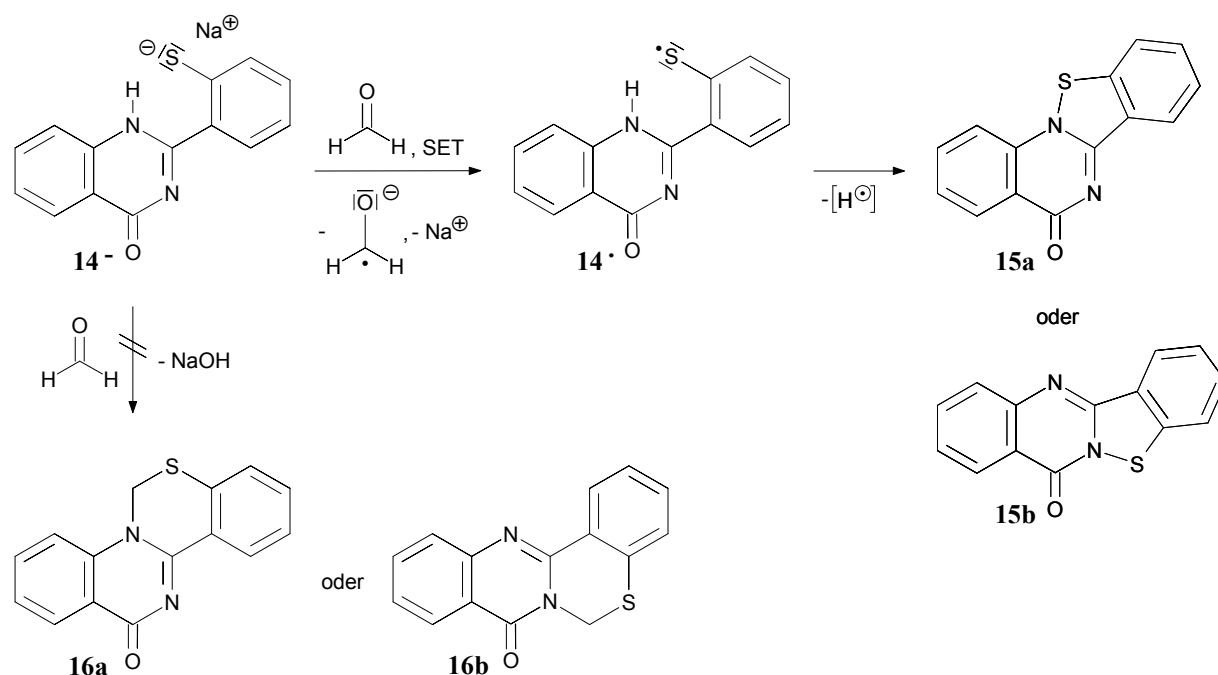


Abb. 7

Die Inkorporierung von „Methylen“ zum 1,3-Benzothiazinsystem **16a** oder **16b** erfolgt somit offenbar nur mit einem „maskierten“ Formaldehyd-Äquivalent. Freier Formaldehyd wirkt allein als Ein-Elektronenakzeptor, der das Thiophenolat-Ion **14⁻** zum Sulfanyl-Radikal **14[•]** oxidiert. Letzteres unterliegt abschließend einer Cyclisierung zum Benzothiazolsystem **15a** oder **15b**. Der SET-Prozeß verläuft so schnell, daß ein nucleophiler Angriff des Schwefel-Anions auf die formaldehydische Carbonylgruppe unterbleibt.

2.2.2 Umsetzung von 2,2'-Methyldibenzamid

Im Gegensatz zur Produktvielfalt bei der Umsetzung von 2,2'-Thiodibenzamid (**9**) konnte bei der Reaktion von 2,2'-Methyldibenzamid (**10**) mit NaH in DMF unter analogen Reaktionsbedingungen nur das Isochinolinon **20** gewonnen werden (Abb. 8). Dessen Entstehung untermauert die Möglichkeit der Formylierung primär gebildeter Anionen durch DMF unter den gegebenen Reaktionsverhältnissen.

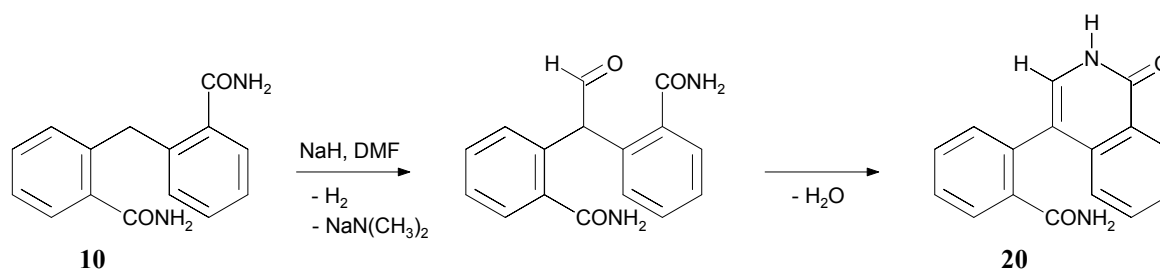


Abb. 8

2.2.3 Umsetzung von 2,2'-(9*H*-Fluoren-9-yliden)dibenzamid

Insgesamt vier verschiedene Substanzen ließen sich aus dem Produktgemisch der Reaktion von 2,2'-(9*H*-Fluoren-9-yliden)dibenzamid (**11**) mit NaH in DMF gewinnen und identifizieren (Abb. 9). Die Bildungsmechanismen der Verbindungen **21** und **22** veranschaulichen besonders gut die postulierten SET-vermittelten C-N- und C-O-Bindungsknüpfungen.

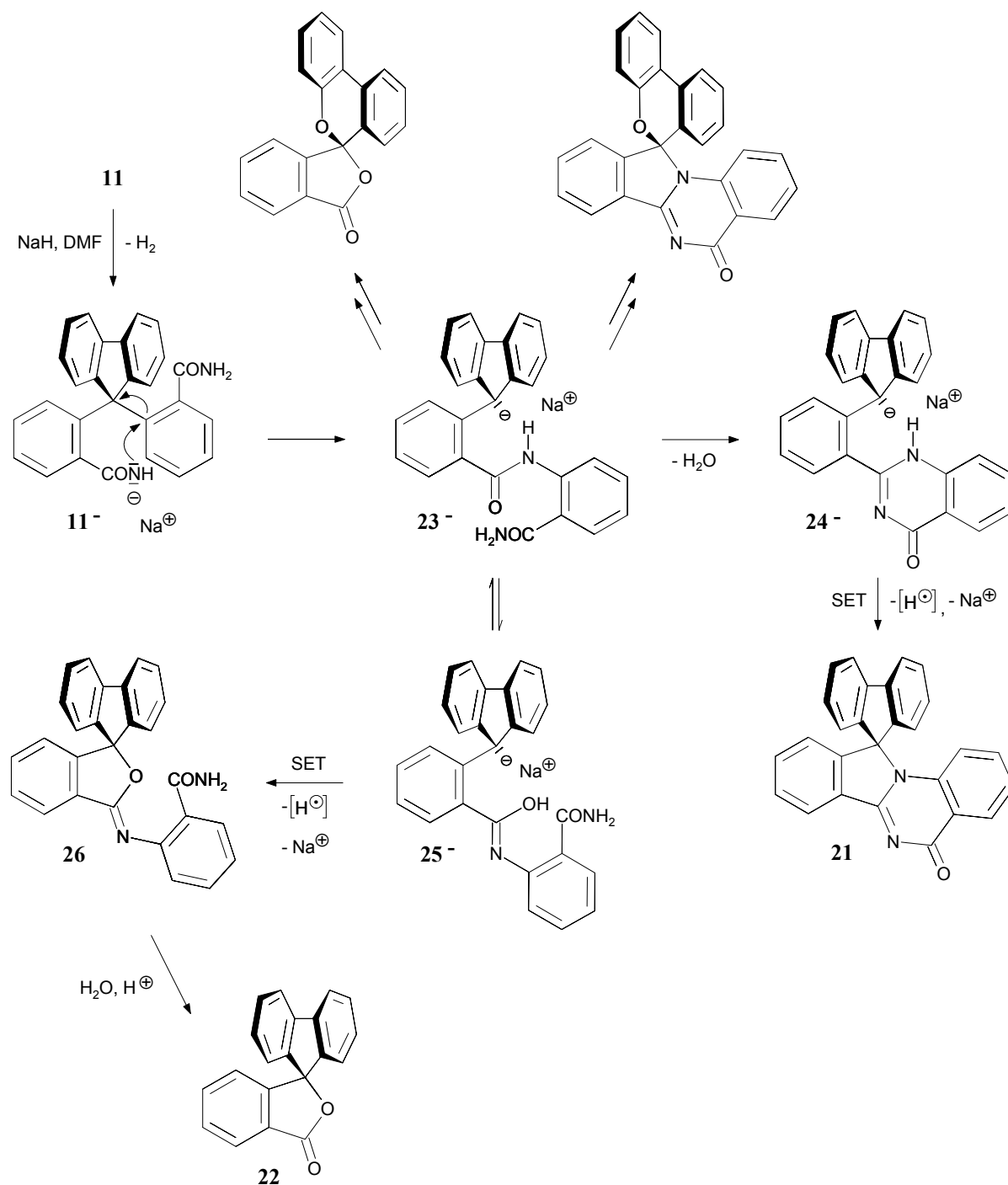


Abb. 9

Aus dem deprotonierten Dibenzamid $\mathbf{11}^-$ entsteht nach SMILES-Umlagerung das Anion $\mathbf{23}^-$, das nachfolgend einer Kondensationsreaktion zum Anion $\mathbf{24}^-$ unterliegt. Dessen C-N-Bindungs-
bildung zum Produkt $\mathbf{21}$ verläuft analog zur S-N-Verknüpfungssequenz des Thiophenolat-Ions $\mathbf{14}^-$ zu $\mathbf{15a}$ oder $\mathbf{15b}$ (Abb. 5, S. 14). Auf die gleiche Weise läßt sich die Bildung des Imidoesters $\mathbf{26}$ (Abb. 9) erklären. Als Ausgangspunkt der C-O-Bindungs-
knüpfung erweist sich dabei das zu $\mathbf{23}^-$ tautomere Anion $\mathbf{25}^-$. Die hydrolytische Aufarbeitung des Ansatzes bedingt, daß nur das Spirolacton $\mathbf{22}$ als Verseifungsprodukt von $\mathbf{26}$ erhalten wird.

Im Gegensatz zur SET-gestützten S-N-Bindungs-
bildung des Thiophenolat-Ions $\mathbf{14}^-$ ist bei den C-N- bzw. C-O-Verknüpfungssequenzen der Fluorenyl-Anionen $\mathbf{24}^-$ bzw. $\mathbf{25}^-$ keine Festlegung auf DMF als Ein-Elektronenakzeptor notwendig. In einer alternativen Überlegung übernehmen nämlich elektrophile Fluorens-
substituenten des Edukts oder entstandener Reaktionsprodukte die Rolle als Oxidationsmittel. Die im Fall der C-N-Verknüpfung (Abb. 10) erforderliche Protonen-
abstraktion aus dem postulierten Radikal $\mathbf{24}^\bullet$ kann durch NaH erfolgen.

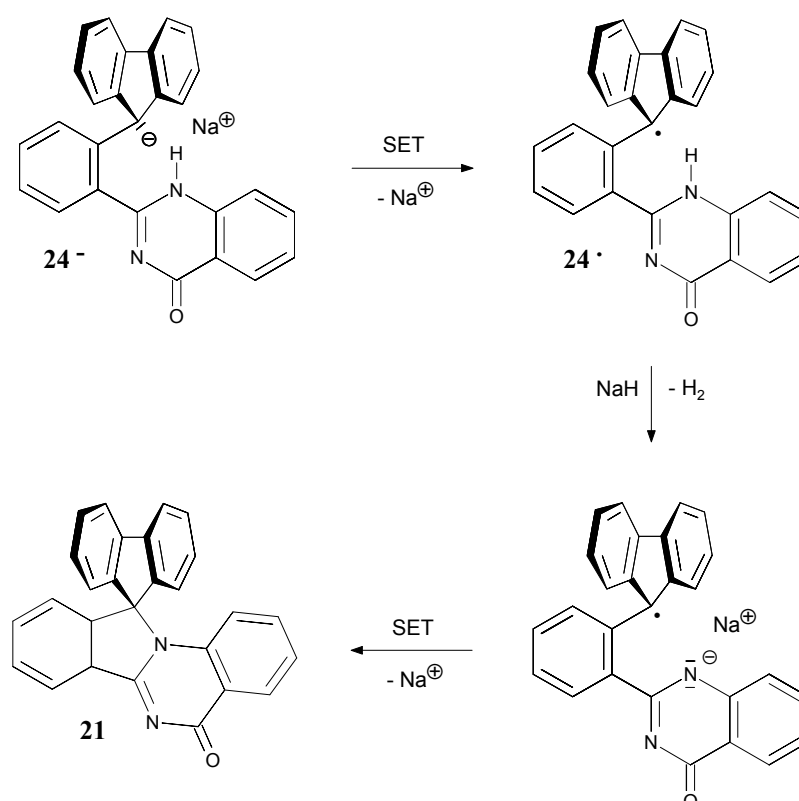


Abb. 10

2.2.4 Umsetzung von 2,2'-Oxydibenzolacetamid bzw. 2,2'-Methyldibenzolacetamid

Bei der Reaktion von 2,2'-Oxydibenzolacetamid (**12**) mit NaH in DMF finden SET-gestützte C-C-Verknüpfungsreaktionen unter Bildung des Dibenzoxepin-Derivats **27** statt (Abb. 11).

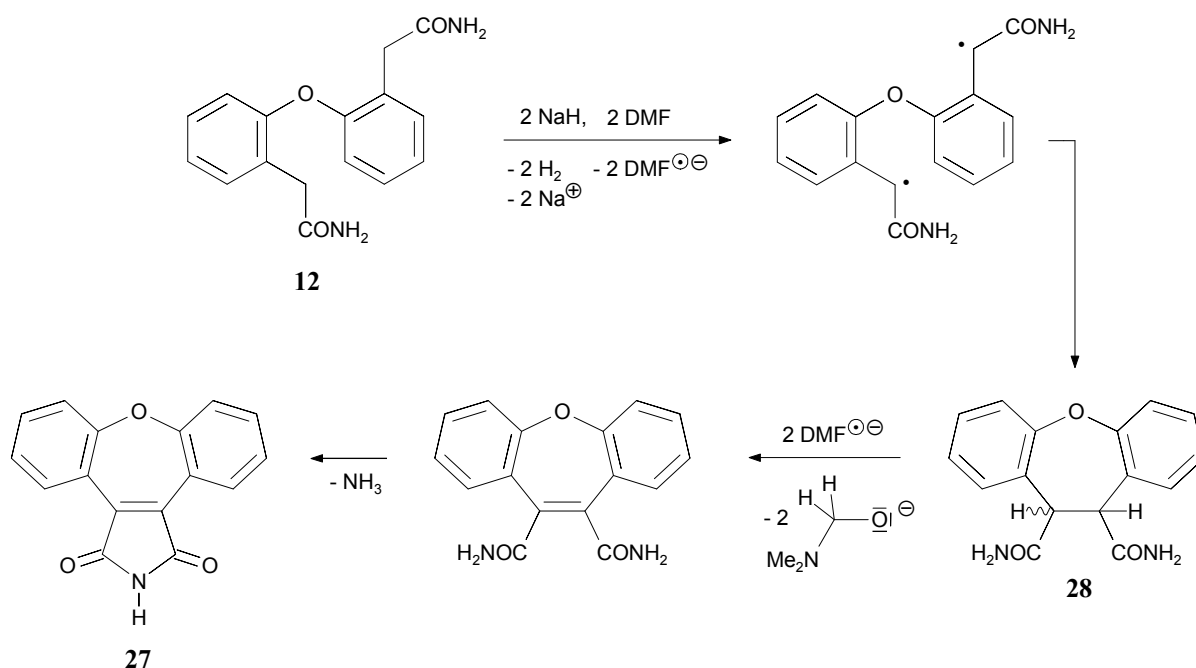


Abb. 11

Die Reaktionssequenz bleibt nicht auf der Stufe der einfachen C-C-Verknüpfung unter Erzeugung des Dihydrodibenzoxepins **28** stehen, sondern führt über einen zweiten Dehydrierungsschritt mit anschließender Kondensationsreaktion zum endgültigen Reaktionsprodukt **27**. DMF wirkt nach diesem Mechanismuvorschlag als Ein-Elektronenakzeptor und das intermediär gebildete DMF-Radikalanion als Wasserstoff-abstrahierende Spezies. Auf einer analogen Reaktionsfolge basiert die Bildung des Dibenzocycloheptens **29** bei der Umsetzung von 2,2'-Methyldibenzolacetamid (**13**) mit NaH in DMF (Abb. 12).

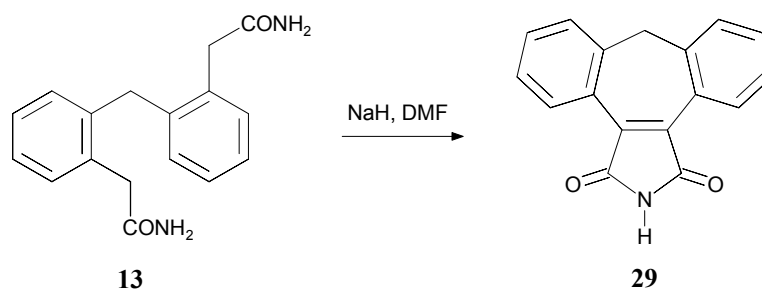


Abb. 12

2.3 Motivation und Zielsetzung

Die vorangegangenen Betrachtungen haben gezeigt, daß sich die Produktbildung bei Umsetzungen *ortho*-verbrückter aromatischer Diamide mit NaH in DMF hauptsächlich anhand SET-vermittelter C-N-, C-O-, C-S-, oder C=C-Verknüpfungsreaktionen ausgehend von deprotonierten Carboxamid- bzw. Amidgruppen erklären läßt. Dieses Ergebnis hat uns veranlaßt zu untersuchen, welche minimalen strukturellen Anforderungen Carbonsäureamide erfüllen müssen, um unter ähnlichen Reaktionsbedingungen inter- oder intramolekular verlaufende, SET-gesteuerte Bindungsbildungen einzugehen. Als einfache und modular erweiterbare Systeme dienen Verbindungen, die mehrheitlich das Grundgerüst des Phenylessigsäureamids (**30**) aufweisen (Abb. 13).

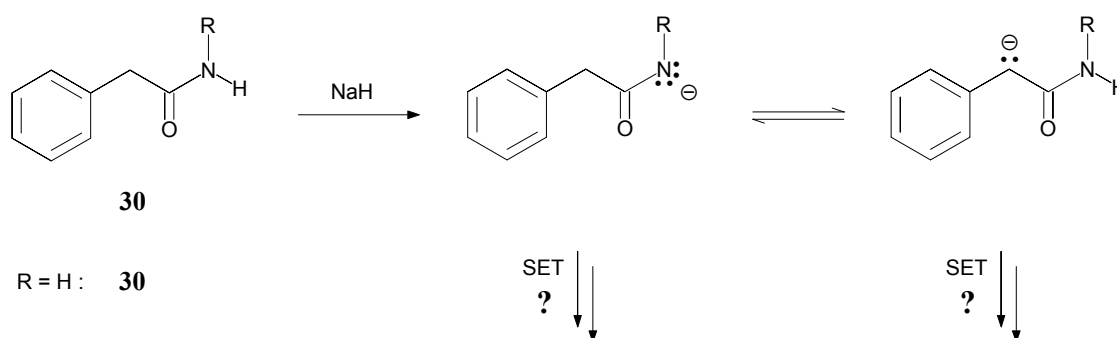


Abb. 13

Verbindungen dieser Art schließen eine Initiierung von SET-Prozessen durch Fluorenyl- bzw. schwefelhaltige Strukturelemente, wie sie bei den Umsetzungen von 2,2'-Thiodibenzamid und 2,2'-(9*H*-Fluoren-9-yliden)dibenzamid diskutiert wurden, aus. Andererseits bleibt durch das Vorhandensein der Methylenebrücke die Möglichkeit erhalten, SET-Reaktionen zu beobachten, die nicht von der deprotonierten Carboxamid-Funktion, sondern von der damit im Gleichgewicht stehenden anionisierten Methylengruppe eingeleitet werden. Da vornehmlich DMF als Lösungsmittel und überwiegend NaH als Base eingesetzt werden, sollte die Versuchsreihe ferner weitere Indizien in bezug auf die Klärung der Reaktionsfolge zur Bildung methyleninkorporierter Produkte wie des 1,3-Benzothiazin-Derivats **16a** oder **16b** (vgl. Abb. 5, S. 14) liefern.

Um die bisher postulierten SET-Prozesse sowie geplante Umsetzungen in Hinblick auf ihre theoretische Basis besser beurteilen und einordnen zu können, werden im folgenden wichtige Erkenntnisse auf dem Gebiet der SET-Reaktionen, insbesondere zwischen organischen Reaktionspartnern, an einigen ausgewählten Beispielen vorgestellt.

2.4 SET-Reaktionen

2.4.1 Allgemeines

Die Fundamente einer auf Ein-Elektronen-Übertragungsreaktionen basierenden Organischen Chemie wurden schon in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts gelegt, als FARADAY⁽⁶⁾ bei der Elektrolyse von Acetatsalzen die Entwicklung von CO₂ an der Anode beobachtete. Die Dimerisierung der im Verlauf der anodischen Decarboxylierung gebildeten organischen Radikale fand bald darauf als KOLBE-Reaktion⁽⁷⁾ Einzug in das organische Syntheserepertoire und sei anhand der elektrochemischen Oxidation des Valeriansäure-Anions (**31**⁻) kurz skizziert (Abb. 14).

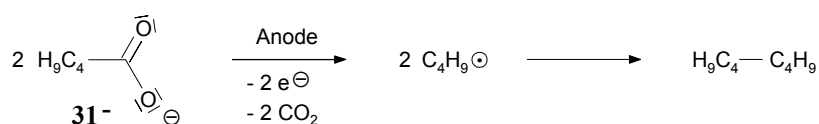


Abb. 14

Als frühes Beispiel einer nicht elektrochemisch induzierten SET-Reaktion gilt die *ca.* 100 Jahre später von SCHLENK beim Schütteln einer etherischen Lösung von Benzophenon (**32**) mit Kaliumpulver entdeckte Bildung des tiefblauen „Benzophenonkaliums“ (**32**^{•-})⁽⁸⁾ (Abb. 15).

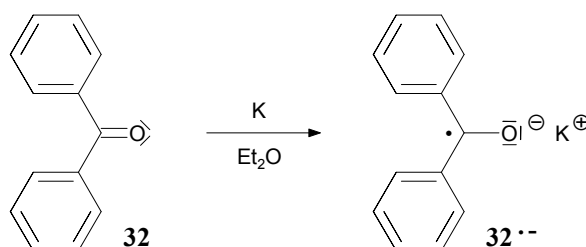


Abb. 15

Im Jahr 1942 berichtete LEWIS über die erste photochemisch induzierte Ein-Elektronen-Übertragungsreaktion⁽⁹⁾. Bei Bestrahlung von in einer Matrix eingebettetem Tetraphenylhydrazin (**33**) mit Licht einer Hg-Hochdrucklampe identifizierte er eindeutig die Absorptionsbande des zunächst durch Photooxidation entstandenen Radikalkations **33**^{•+} (Abb. 16, S. 22). Im weiteren Verlauf verschwand diese Bande zugunsten zweier neuer Banden, die unzweifelhaft dem Diphenylaminylium-Ion **34**⁺ sowie dem Diphenylaminyl **35**[•] als Zerfallsprodukte von **33**^{•+} zugeordnet werden konnten.

⁽⁶⁾M. Faraday, *Pogg.* **1834**, 33, 438.

⁽⁷⁾J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., **1992**, S.729.

⁽⁸⁾W. Schlenk, T. Weickel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 1182.

⁽⁹⁾G. N. Lewis, D. Lipkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 2801.

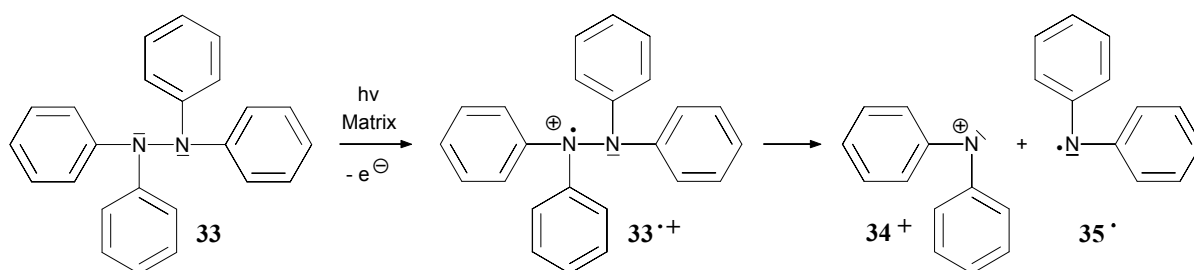


Abb. 16

Eine breitere Akzeptanz erfuhren die von organischen Chemikern – vor allem in den 50er Jahren – stets unter Vorbehalt betrachteten SET-Reaktionen jedoch erst mit der von KORNBLUM und RUSSELL postulierten Existenz eines $S_{RN}1$ -Mechanismus⁽¹⁰⁾, mit dessen Hilfe das für eine vermeintliche S_{N2} -Reaktion ungewöhnliche regioselektive Verhalten des ambifunktionellen 2-Nitropropan-Anions (**36**) gegenüber *p*-Nitrobenzylchlorid (**37**) erklärt werden konnte⁽¹¹⁾ (Abb. 17).

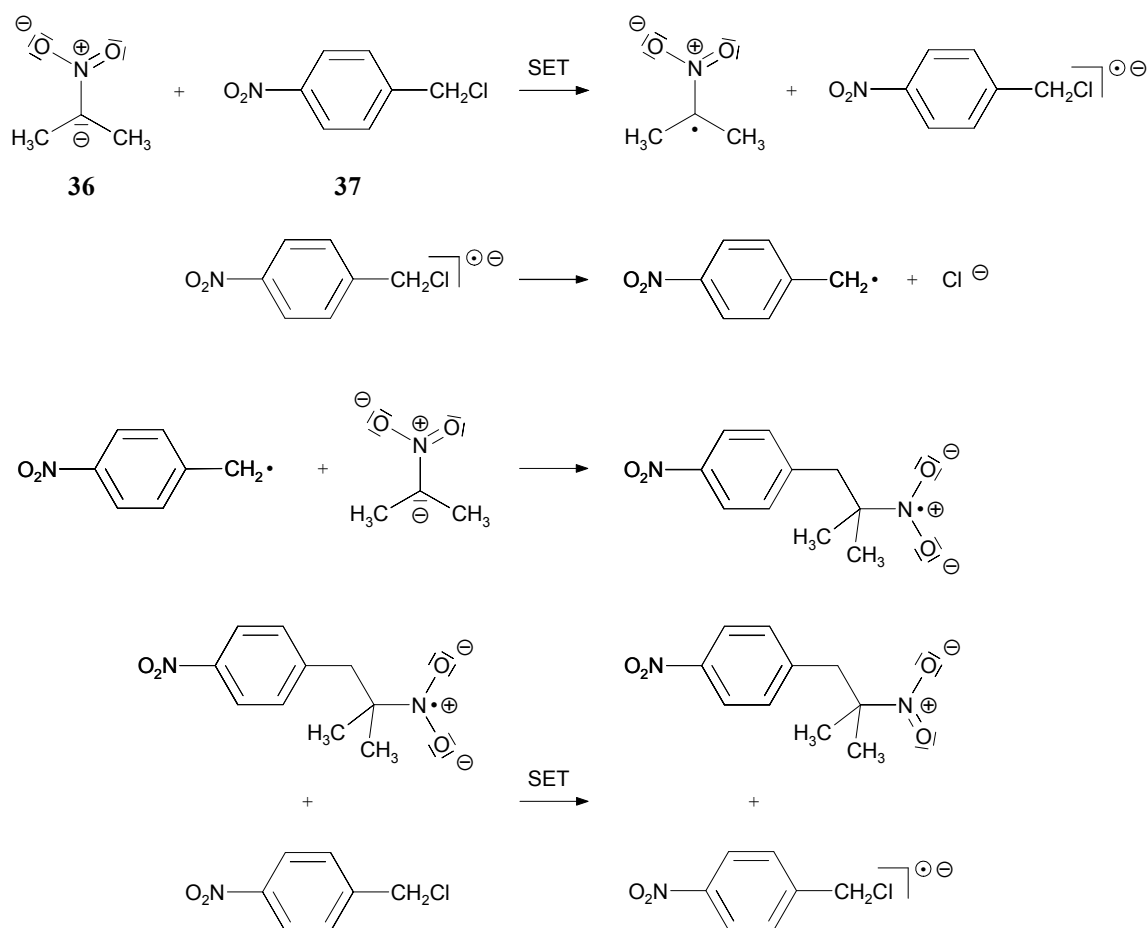


Abb. 17

⁽¹⁰⁾N. Kornblum, R. E. Michel, R. C. Kerber, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5662.

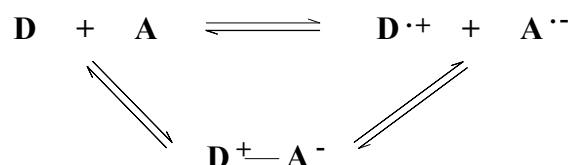
G. A. Russell, W. C. Danen, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5663.

⁽¹¹⁾Normalerweise folgt der O-Alkylierung von 4-substituierten Benzylhalogeniden die Abspaltung von 2-Nitropropan unter gleichzeitiger Bildung von 4-substituierten Benzaldehyden; N. Kornblum, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 1311.

Die mechanistische Aufklärung dieser Reaktion sowie die im Jahr 1964 von RUSSELL *et al.* publizierte Studie über ESR-spektroskopisch nachgewiesene Ein-Elektronen-Übertragungsreaktionen von organischen Carbanionen auf ungesättigte Elektronenakzeptorsysteme⁽¹²⁾ bildeten den Auftakt zu einer gezielten Suche nach SET-Reaktionen. Diese führte auch zu zahlreichen Veröffentlichungen in Hinblick auf verfeinerte mechanistische Neubewertungen schon bekannter Umsetzungen. Daneben wurden wichtige theoretische Konzepte erarbeitet, die es ermöglichen, die Voraussetzungen für eine SET-gesteuerte Reaktionsführung in bezug auf die Reaktionspartner und -bedingungen abzuschätzen. Zum besseren Verständnis der auf diesem Gebiet erzielten Resultate muß der bisher verwandte Begriff der SET-Reaktion enger gefaßt werden.

2.4.2 Definitionen⁽¹³⁾

Die phänomenologisch geprägte Bezeichnung „SET-Reaktion“ kann durch eine nähere Betrachtung des zugrundeliegenden physikalischen Vorgangs differenziert werden. Durch die Übertragung eines Elektrons zwischen zwei voneinander verschiedenen Spezies verändert sich deren jeweiliges chemisches Verhalten. Findet diese Elektronen-Übertragung nun in einem elementaren Elektronen-Transfer-Schritt **ohne** vorherige bindungsbildende Assoziation zwischen dem Elektronendonator **D** und -akzeptor **A** statt, verläuft die SET-Reaktion nach einem „outer-sphere“-Mechanismus. Ist die Ein-Elektronen-Übertragung hingegen das Ergebnis einer Reaktionsfolge, die eine polare Verknüpfung der beiden Spezies unter Ausbildung einer chemischen Bindung und eine anschließende homolytische Bindungsspaltung umfaßt, liegt ein „inner-sphere“-Mechanismus vor⁽¹⁴⁾:



⁽¹²⁾G. A. Russell, E. G. Janzen, E. T. Storm, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1807.

⁽¹³⁾Lennart Ebersson, *Electron Transfer Reactions in Organic Chemistry*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg **1987**, S. 12ff.

⁽¹⁴⁾Die in der Organischen Chemie im Zusammenhang mit SET-Reaktionen benutzten Begriffe „outer-sphere“ und „inner-sphere“ sind den in der Anorganischen Chemie in bezug auf Redoxvorgänge zwischen Metallkomplexen verwendeten Termini ähnlich, aber nicht mit diesen identisch! siehe dazu Lit.⁽¹³⁾, Kap. II.2.

Eine SET-Reaktion, die nach einem „inner-sphere“-Mechanismus verläuft, beinhaltet somit paradoxerweise keinen Elektronen-Transfer-Schritt auf molekularer Ebene! Ein SET-Prozeß umfaßt schließlich meistens eine Kombination aus „outer-“ oder „inner-sphere“ verlaufenden Ein-Elektronen-Übertragungs- und konventionellen Elektronenpaar-Verschiebungs-Schritten.

2.4.3 Qualitative thermodynamische Annäherung an die ET-Reaktivität

Eine Ein-Elektronen-Übertragungsreaktion zwischen zwei organischen Verbindungen mit jeweils geradzahligem Valenzschale führt zu Spezies ungerader Elektronenzahl. Die hohe Reaktivität dieser Spezies kann verschiedene exergonische Folgereaktionen auslösen, die wiederum die Triebkraft für den gesamten SET-Prozeß darstellen. Dieser Zusammenhang stellt sicher, daß auch SET-Reaktionen, deren initialer Elektronen-Transfer-Schritt innerhalb bestimmter Grenzen endergonisch verläuft, durchführbar sind. Die Auswertung einer großen Anzahl von SET-Reaktionen ergab, daß der ΔG° -Wert des ET-Schritts nicht über 100 kJ/mol liegen darf, da anderenfalls die Reaktionsfolge aufgrund ihrer zu geringen Anfangsgeschwindigkeit zusammenbricht. Durch die Korrelation der Elektronendonator bzw. -akzeptorfähigkeit mit dem Oxidations- bzw. Reduktionspotential der Reaktionspartner kann der GIBBS'sche freie Energieunterschied auch als Differenz zwischen E_{Red} und E_{Ox} ausgedrückt werden und beträgt demgemäß *ca.* -1 V. Das Auftreten von „outer-sphere“-SET-Reaktionen ist somit abhängig von den Redoxaktivitäten der beteiligten Spezies und deren Fähigkeit, alternativen Reaktionspfaden zu folgen⁽¹⁵⁾.

⁽¹⁵⁾Eine genauere thermodynamische Betrachtungsweise, deren Vorhersagekraft in bezug auf SET-Reaktionen durch die Anwendung der MARCUS-Theorie verfeinert ist, findet sich in Lit.⁽¹³⁾, Kap. III.3-III.5 und IV. Die Ergebnisse einer experimentellen Überprüfung von SET-Prozessen, die mit Hilfe der MARCUS-Theorie prognostiziert wurden, sind in L. Ebersson, *Act. Chem. Scand.* **1984**, B 38, 439 dokumentiert.

2.4.4 SET-gesteuerte nucleophile Substitutionsreaktionen am gesättigten C-Atom

Zahlreiche Veröffentlichungen über SET-Prozesse befassen sich mit der zentralen Fragestellung, ob viele mit Hilfe von polaren S_N -Mechanismen leicht zu erklärende Umsetzungen tatsächlich als Abfolge von heterolytisch verlaufenden Bindungsbildungen und -brüchen stattfinden. Im Jahr 1987 benutzten KORNBLUM und WADE⁽¹⁶⁾ neben einer Reihe weiterer Untersuchungsmethoden⁽¹⁷⁾ eine einfache wie elegante stereochemische Beweisführung, um die Existenz eines SET-gesteuerten Kettenmechanismus zu untermauern: Die Reaktionen zwischen optisch aktivem 2-(*p*-Nitrophenyl)-2-nitrobutan (**38**) und Nucleophilen wie Natriumazid, Natriumthiophenoxid oder dem Lithiumsalz von 2-Nitropropan⁽¹⁸⁾ lieferten ausschließlich racemische Gemische der erwarteten Substitutionsprodukte, ein eindeutiges Resultat gegen den Ablauf eines *a priori* nicht auszuschließenden S_N2 -Mechanismus (Abb. 18).

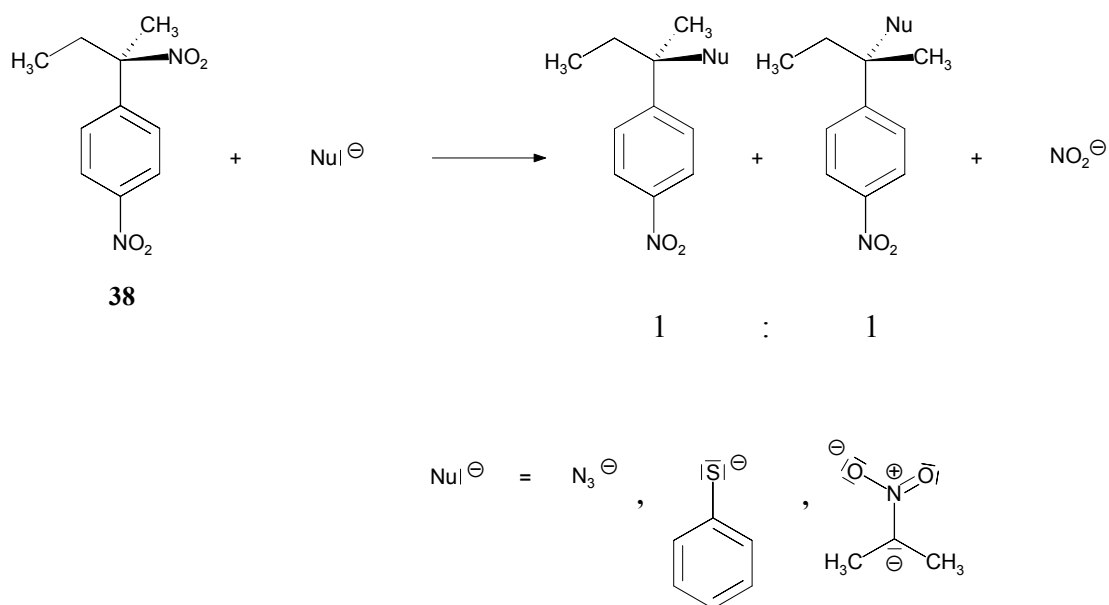


Abb. 18

Wenn polare S_N2 -Prozesse durch sterische, elektronische oder Ringspannungseffekte benachteiligt und S_N1 -Mechanismen ausgeschlossen sind, können Substitutionsreaktionen dennoch über SET-Reaktionspfade erfolgen.

⁽¹⁶⁾N. Kornblum, P. A. Wade, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5301.

⁽¹⁷⁾N. Kornblum et al., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 196.

⁽¹⁸⁾Vergleiche auch mit der analogen Reaktion zwischen dem 2-Nitropropan-2-ylid-Ion und *p*-Nitrobenzylchlorid, S. 22!

Als geeignetes Forschungsobjekt in Hinblick auf die Überprüfung dieser These erwies sich das brückenkopfsubstituierte Iodnorboman (**39**)⁽¹⁹⁾. Die Beobachtungen von schnellen und vollständigen Umsetzungen mit guten Elektronendonatoren wie NaSnMe₃, LiAlH₄ und auch LDA lieferten erdrückende Beweise für die Existenz eines SET-initiierten Substitutionsmechanismus neben den bereits bekannten polaren und radikalischen Reaktionsfolgen (Abb. 19).

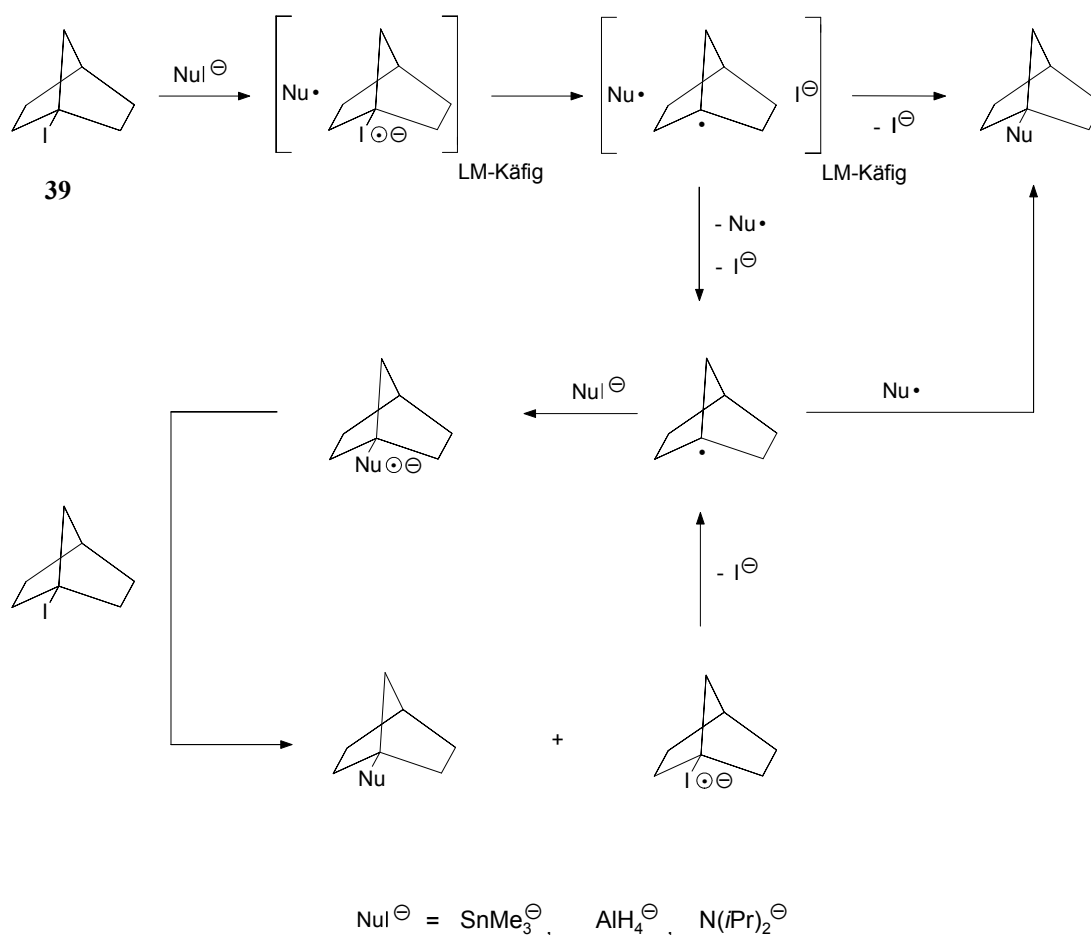


Abb. 19

Im Jahr 1989 zeigten BORDEWELL und HARRELSON, daß die sich ähnelnden Substitutionsreaktionen zwischen einer Serie von N-disubstituierten 9-Aminofluorenid-Ionen (**40**[⊖]) und Benzylchlorid (**41**) bzw. Diphenylmethylchlorid (**42**) zu **43** bzw. **44** sehr wahrscheinlich nach verschiedenen Mechanismen verlaufen⁽²⁰⁾ (Abb. 20, S. 27).

⁽¹⁹⁾E. C. Ashby, X. Sun, J. L. Duff, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1270.

⁽²⁰⁾F. G. Bordwell, J. A. Harrelson Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1052.

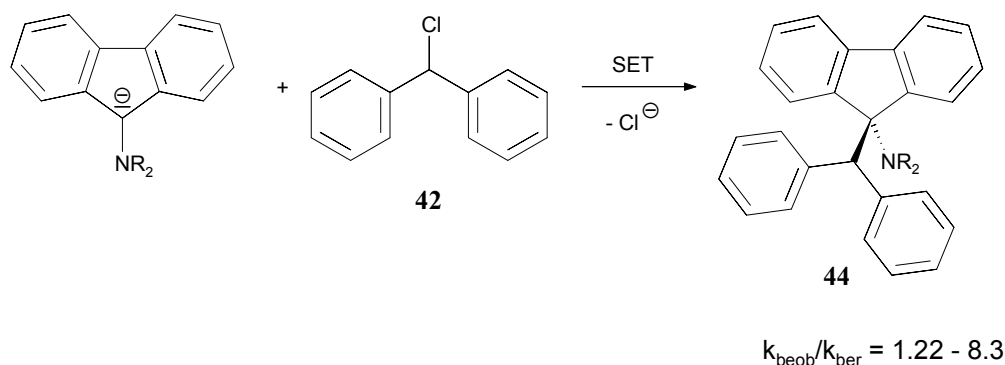
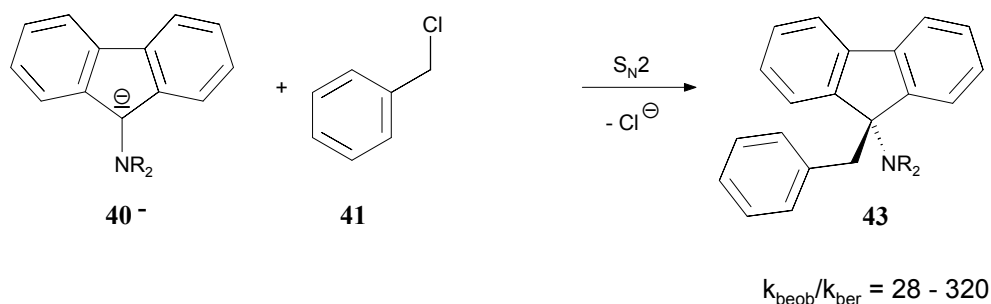
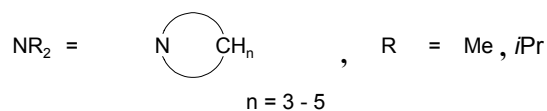


Abb. 20



Als Unterscheidungskriterium verwendeten die Autoren die Relation zwischen experimentell ermittelten und mit Hilfe der MARCUS-Theorie berechneten Geschwindigkeitskonstanten für potentielle SET-Reaktionen. Im Gegensatz zur zweiten Reaktionsstaffel weicht k_{beob} in der ersten Serie um zwei Größenordnungen von k_{ber} ab. Dieses Verhalten widerspricht einer SET-Reaktion. Zusammen mit der Tatsache, daß sterische Effekte bei den Umsetzungen mit Benzylchlorid (**41**) eine größere Auswirkung (!) auf die gemessenen Geschwindigkeitskonstanten besitzen als im Fall des räumlich anspruchsvolleren Diphenylmethylchlorids (**42**), erhärtet sich der Verdacht, daß die erste Reaktionsreihe nach einem polaren S_N2 -Mechanismus verläuft.

Den bisher gewonnenen Eindruck einer weitgehenden sterischen Unempfindlichkeit der Reaktionspartner in SET-gesteuerten Reaktionen konnten TOLBERT *et al.* im Jahr 1997 mit ihrer Untersuchung über das Verhalten des 9-Phenylfluorenyl-Anions (**45⁻**) gegenüber Methyl- bzw. Neopentylidiodid differenzieren⁽²¹⁾ (Abb. 21, S. 28).

⁽²¹⁾L. M. Tolbert, J. Bedlek, M. Terapane, J. Kowalik, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2291.

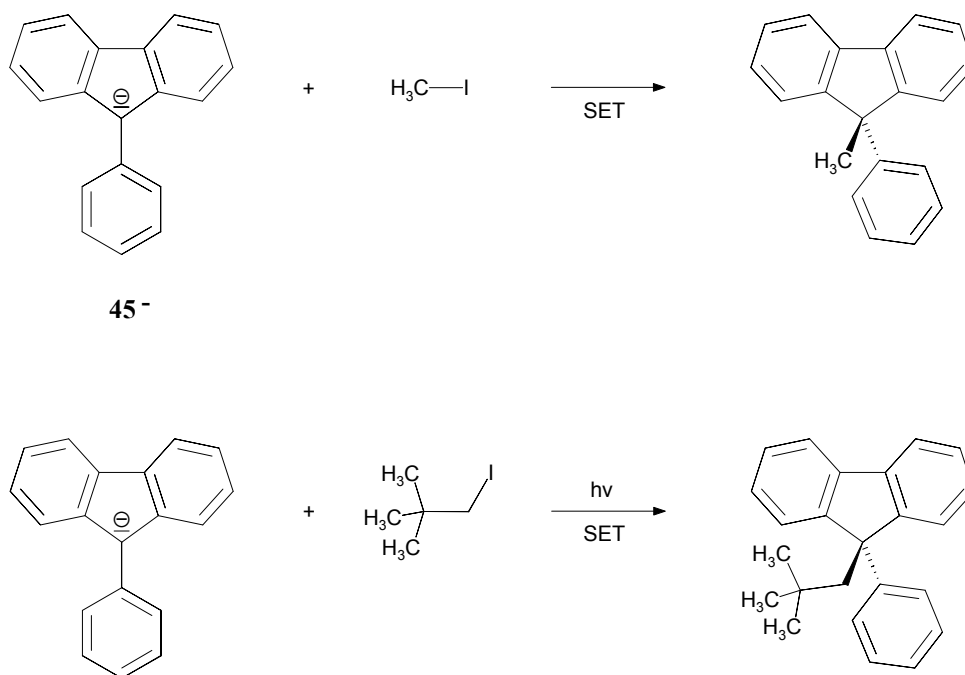


Abb. 21

Obwohl die Reduktionspotentiale der beiden Halogenverbindungen ähnliche Werte aufweisen ($E_{\text{Red}} < -2$ V), reagiert der Elektronendonator **45⁻** entgegen der Erwartung nur mit dem sterisch ungehinderten Methyljodid ohne gleichzeitige Lichteinstrahlung in einer spektroskopisch nachgewiesenen SET-Substitutionsreaktion. Da die beiden Reaktionen mit ihren ΔE -Werten von *ca.* -1.5 V nach der vereinfachten thermodynamischen Betrachtungsweise eine unzureichende Triebkraft für einen „outer-sphere“-Mechanismus besitzen, kann die thermodynamische Barriere nur durch eine stärkere Annäherung der jeweiligen Reaktanden und einer damit einhergehenden Verringerung des ΔE -Werts überwunden werden. Die Elektronenübertragung unterliegt nun sterischen Anforderungen: Während das sterisch weniger anspruchsvolle Methyljodid dem Carbanion **45⁻** einen Rückseitenangriff ermöglicht, verhindert der *tert*-Butylrest im Neopentyljodid denselben, so daß für letztere Reaktion eine Photoaktivierung notwendig wird.

Trotz des zuletzt vorgestellten Sachverhalts sollten die geringen sterischen Einflüsse von Substituenten auf die reaktiven Zentren der beiden Reaktionspartner in SET-Reaktionen immer in die mechanistische Bewertung von Substitutionsreaktionen einfließen, wie der seit dem Jahr 1984 zwischen ASHBY und NEWCOMB geführte wissenschaftliche Disput in bezug auf die Frage zeigt, ob die Reduktion von 6-Iod-5,5-dimethylhex-1-en (**46**) mit LiAlH₄ entweder einem SET-gestützten oder einem klassischen polaren S_N2-Reaktionsweg folgt⁽²²⁾ (Abb. 22, S. 29).

⁽²²⁾E. C. Ashby, C. O. Welder, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3542.

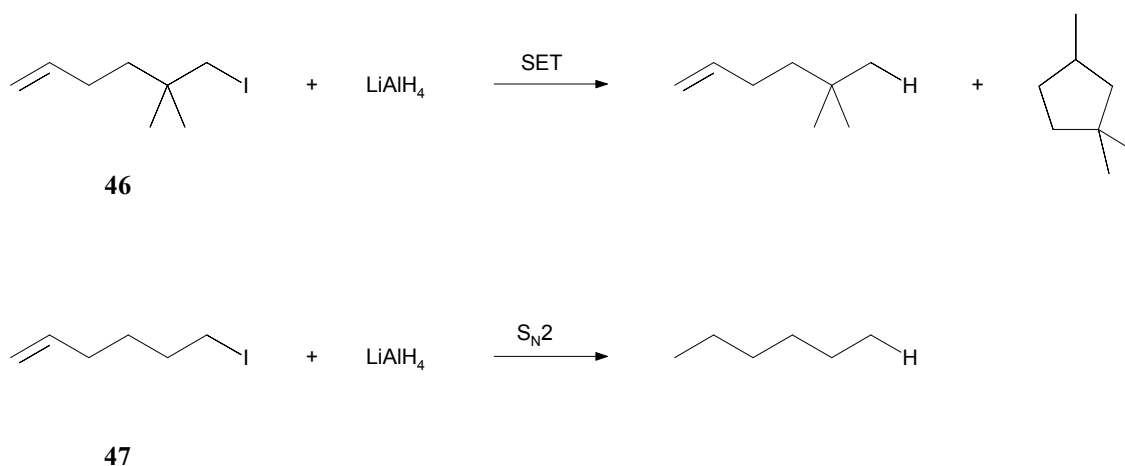


Abb. 22

Zahlreiche Untersuchungsmethoden sowie Kontroll- und weiterführende Experimente ließen schließlich erkennen, daß die Reaktion von **46** tatsächlich aufgrund dessen implementierter Neopentylstruktur hauptsächlich über einen SET-Mechanismus verläuft, während 6-Iodhex-1-en (**47**) in einer ionischen, bimolekularen Substitution reduziert wird.

2.4.5 SET-gesteuerte nucleophile Substitutionsreaktionen am ungesättigten C-Atom

Daß sich die Konkurrenzsituation zwischen ionischen Zwei-Elektronen-Verschiebungs- und radikalischen Ein-Elektronen-Übertragungs-Mechanismen nicht nur auf Substitutionsreaktionen am gesättigten C-Atom beschränkt, zeigte BUNNETT im Jahr 1970. Zur Deutung des Reaktionsverlaufs der Umsetzungen halogener Trimethylbenzole mit Kaliumamid in Ammoniak verwendete er einen „Elektronen-Transfer-Katalyse“-Mechanismus neben dem eigentlich erwarteten ionischen Eliminierungs-Additionsmechanismus⁽²³⁾ (Abb. 23, S. 30).

⁽²³⁾J. K. Kim, J. F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7463.

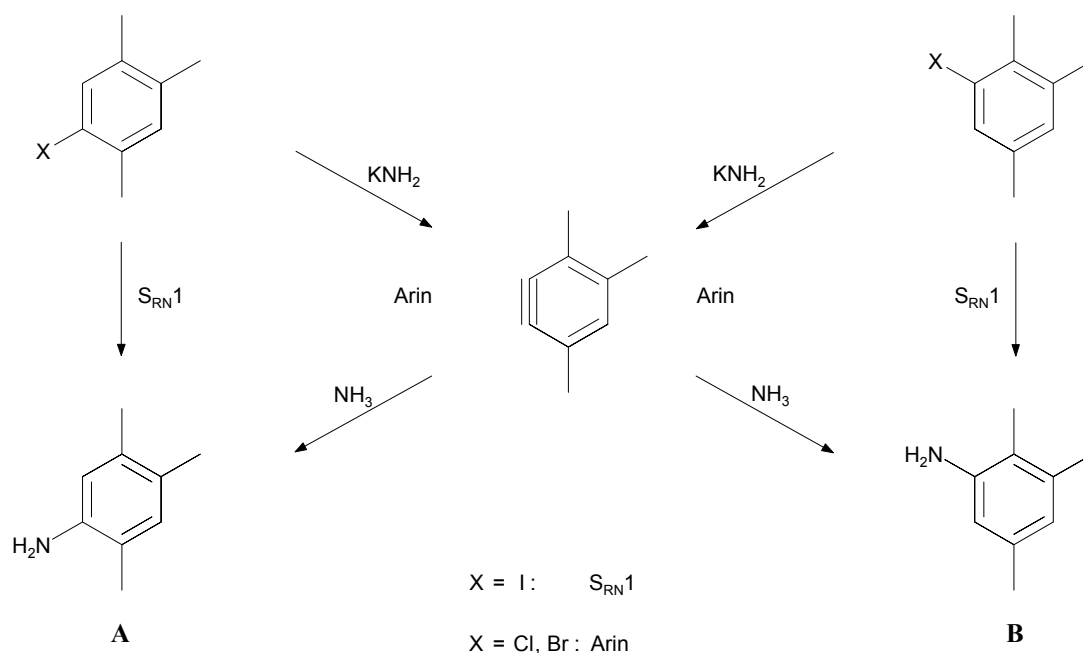


Abb. 23

Während sich das ausgeglichene Produktverhältnis von **A**:**B** bei den Reaktionen der chlorierten bzw. bromierten Substrate mit der Bildung von Arin-Zwischenstufen erklären läßt, steht die bevorzugte Entstehung der *ipso*-Substitutionsprodukte **A** bzw. **B** im Falle der iodierten Alkylbenzole mit einem $S_{RN}1$ -Mechanismus im Einklang.

Im Jahr 1992 beobachtete GROSSI starke ESR-Signale bei der Reaktion von tertiären Alkylaminen mit aktivierten Aromaten wie z. B. 2,5-Dinitrochlorbenzol (**48**)⁽²⁴⁾ (Abb. 24).

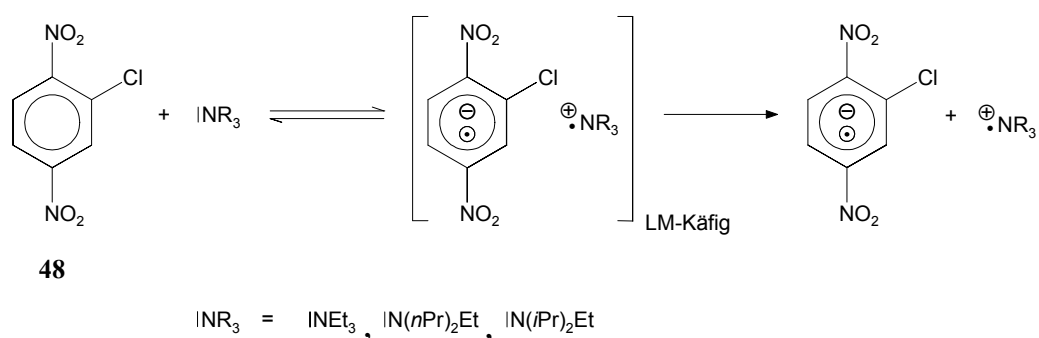


Abb. 24

Demnach kann die Bildung eines Meisenheimer-Komplexes als initialer Reaktionsschritt im Additions-Eliminierungs-Mechanismus der nucleophilen Substitution an aktivierten Aromaten wenigstens für diese Umsetzungen ausgeschlossen werden.

⁽²⁴⁾L. Grossi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5645.

Um einige wichtige neue Aspekte erweiterten BACALOGLU und BUNTON im Jahr 1990 die mechanistische Sichtweise von Esterverseifungsreaktionen⁽²⁵⁾: Die kinetische Analyse einer Vielzahl von Hydrolysereaktionen organischer Esterverbindungen zeigt, daß deren jeweilige freie Aktivierungsenthalpie über die LFE-Beziehung mit den Basizitäten der ein- und austretenden Gruppe verknüpft ist. Die Allgemeingültigkeit dieses Zusammenhangs wird jedoch durch Beispiele widerlegt, in denen die freie Aktivierungsenthalpie nicht mit der Basenstärke, sondern mit dem Oxidationspotential des eingesetzten Nucleophils korreliert und somit eine anfängliche Ein-Elektronen-Übertragung auf das Elektrophil geschwindigkeitsbestimmend ist. So können die kinetischen Ergebnisse der Deacylierung des 2,4-Dinitrobenzoesäureethylesters (**49**) mit der – vereinfacht dargestellten – Reaktionsfolge in Abb. 25 in Einklang gebracht werden:

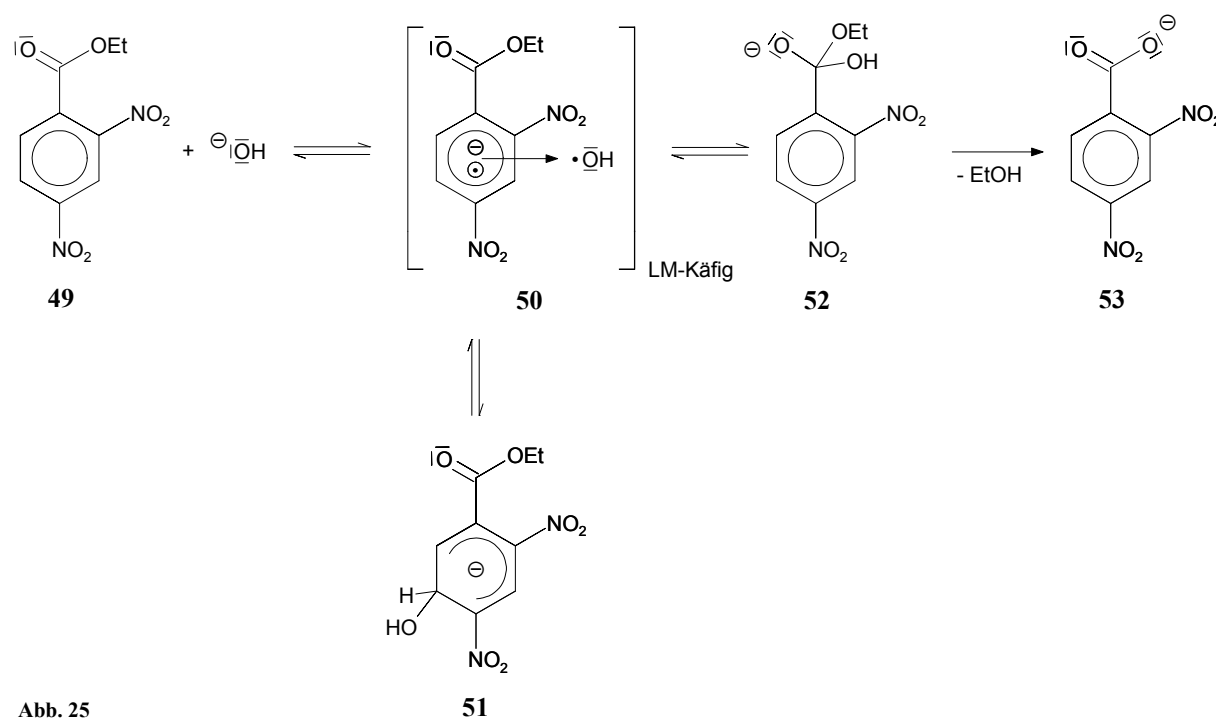


Abb. 25

Anstelle des erwarteten initialen nucleophilen Angriffs des Hydroxid-Ions am Carbonylkohlenstoffatom erfolgt zuerst eine Ein-Elektronen-Übertragung in das LUMO des Nitroaromaten unter Bildung des Charge-Transfer-Komplexes **50**. Dieser steht sowohl mit dem Meisenheimer-Komplex **51** als auch mit dem Intermediat **52** im Gleichgewicht. Der irreversible Reaktionsschritt zum Carboxylat **53** führt schließlich zur gewünschten Umsetzung.

⁽²⁵⁾R. Bacaloglu, A. Blaskó, C. A. Bunton, F. Ortega, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9336.

Bei der Aufklärung des Mechanismus' der konjugierten Addition von Lithiumdialkylcupraten an das Anion des 2-Brom-5-hydroxy-1,4-naphthochinons (**54⁻**) benutzten WIGAL *et al.* im Jahr 1991 eine regioselektive Beweisführung, um zwischen einer SET-Reaktionsfolge und einem ionischen Additionsmechanismus zu differenzieren⁽²⁶⁾ (Abb. 26).

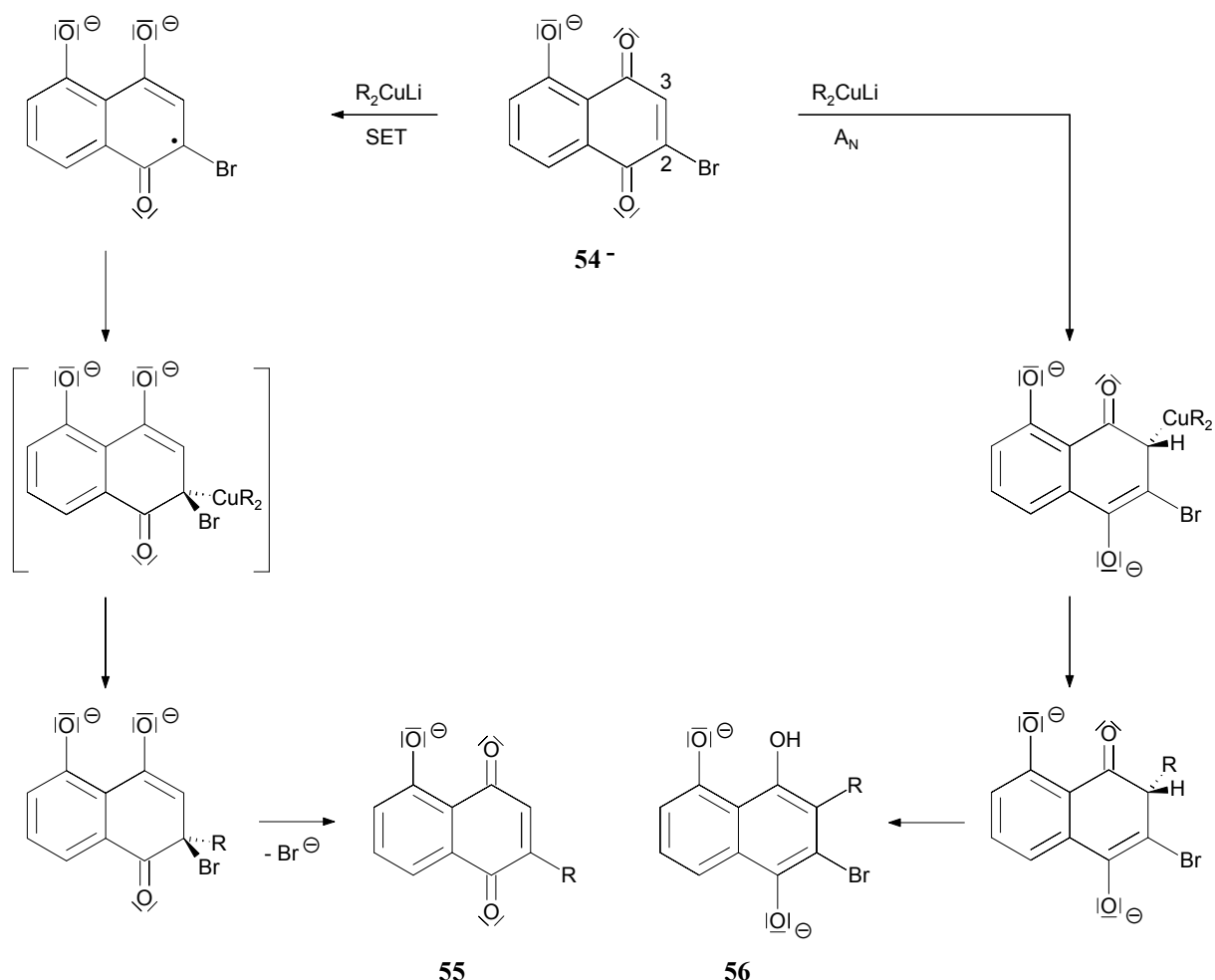


Abb. 26

MNDO-Berechnungen zeigen, daß die LUMO-Koeffizienten für die Kohlenstoffatome 2 und 3 in **54⁻** annähernd identisch sind. Damit ist nach den Voraussagen der FMO-Theorie die Wahrscheinlichkeit für einen nucleophilen Angriff an beiden Positionen gleich groß. Aus verfeinerten Rechenverfahren, die die Ladungsverteilung an den beiden C-Atomen im Zusammenhang mit den Abständen des angreifenden Nucleophils berücksichtigen, läßt sich jedoch schlußfolgern, daß die nucleophile Addition am Brom-tragenden Kohlenstoffatom eindeutig benachteiligt ist. Erfährt das Anion **54⁻** hingegen zuerst eine Ein-Elektronen-Übertragung, zeigen Berechnungen eine erhöhte Spindichte am C-2-Atom.

⁽²⁶⁾C. T. Wigal, J. R. Grunwell, J. Hershberger, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3759.

Folglich wäre eine nachfolgende Kopplung des Radikalanions mit dem oxidierten Cupratkomplex an dieser Stelle plausibel. Die beiden postulierten Mechanismen sagen somit zwei regiospezifisch verschiedene Additionen voraus, die letztlich zu den zwei unterschiedlichen Produkten **55** bzw. **56** führen sollten. Da die experimentelle Überprüfung ausschließlich die Bildung von **55** ergab, läßt sich dieses Resultat als ein schlagkräftiges Argument für eine SET-gestützte Reaktionsfolge werten.

Im Jahr 1980 zeigte ASHBY in einer detaillierten Studie, daß relativ leicht zu oxidierende Grignard-Reagentien (RMgX mit z. B. R = *tert*-Alkyl) vorzugsweise in einer SET-gesteuerten Reaktionsfolge an verhältnismäßig einfach reduzierbare Ketone (z. B. Ph₂C=O) addieren⁽²⁷⁾. Sechs Jahre später fand derselbe Autor bei kinetischen und ESR-spektroskopischen Untersuchungen starke Hinweise auf die Existenz von SET-Prozessen in Aldolkondensationsreaktionen zwischen dem Lithiumenolat von Pinacolon (**57**) und den Diarylketonen Benzophenon (**32**) bzw. 2-Methylbenzophenon (**58**)⁽²⁸⁾ (Abb. 27), obwohl die ΔG° -Werte der ET-Schritte mit Differenzen zwischen E_{Red} und E_{Ox} von ca. -1.61 V ⁽²⁹⁾ weit außerhalb des für „outer-sphere“-SET-Reaktionen zulässigen Bereichs liegen.

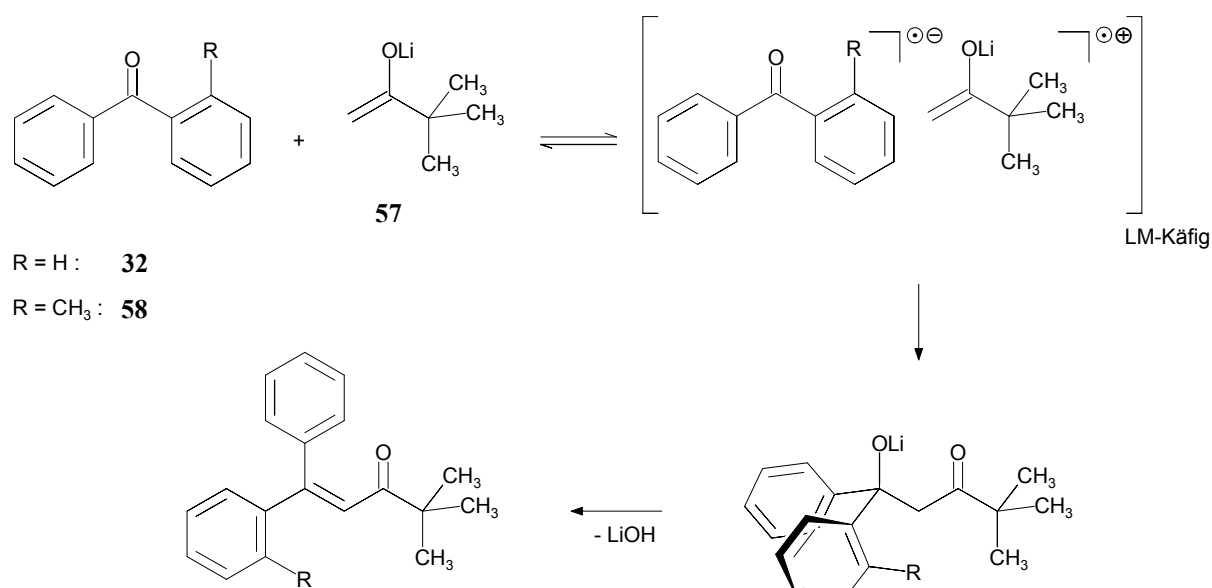


Abb. 27

⁽²⁷⁾E. C. Ashby, *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 545.

Deutliche Hinweise auf eine bereits SET-gestützte Bildung von Grignard-Reagenzien finden sich in: B. J. Schaart, C. Blomberg, O. S. Akkermann, F. Bickelhaupt, *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 932.

⁽²⁸⁾E. C. Ashby, J. N. Argyropoulos, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 472.

⁽²⁹⁾Pinakolon-Anion: $E_{\text{Ox}} = -0.19 \text{ V}$ (abgeschätzt), L. Ebersson, *Act. Chem. Scand.* **1984**, B 38, 453; Benzophenon: $E_{\text{Red}} = -1.80 \text{ V}$ (DMF); 2-Methylbenzophenon: E_{Red} nicht experimentell bestimmt; H. O. House, C.-Y. Chu, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3083.

2.4.6 Konsequenzen für unsere Modellreaktionen

Besonders aus dem zuletzt vorgestellten Sachverhalt läßt sich eine Reihe von Gründen ableiten, warum Ein-Elektronen-Übertragungsreaktionen zwischen deprotonierten Phenyllessigsäureamid-Derivaten und DMF stattfinden sollten:

- Mit $-2.01 \text{ V}^{(30)}$ gegenüber $-1.80 \text{ V}^{(29)}$ besitzen DMF und Benzophenon (**32**) vergleichbare Reduktionspotentiale.
- Das für die Abschätzung des E_{Ox} -Werts des Pinakolon-Anions (**57**) zugrundegelegte 1-Phenyl-2-oxopropan-1-yl-Ion⁽²⁹⁾ unterscheidet sich in struktureller Hinsicht von den deprotonierten Phenyllessigsäureamid-Derivaten nur in der methylsubstituierten Carbonylgruppe (Abb. 28), so daß ähnliche Oxidationspotentiale erwartet werden dürfen.

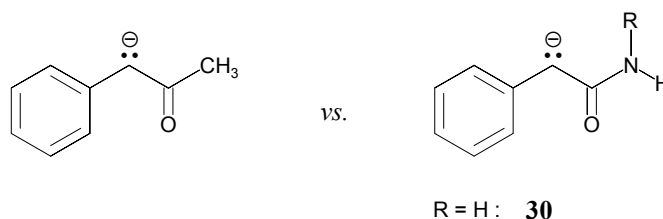


Abb. 28

- Der Austausch der Methylcarbonylfunktion durch verschieden substituierte Carboxamidgruppen sollte sich wegen der damit einhergehenden Verringerung der Resonanzstabilisierung des Carbanions günstig auf dessen Reduktionskraft auswirken⁽³¹⁾.
- Da prinzipiell nicht ausgeschlossen werden kann, daß in Gegenwart von NaH auch dianionische Spezies entstehen, müßten deren Oxidationspotentiale noch geringer ausfallen⁽³²⁾.
- Schließlich darf nicht außer acht gelassen werden, daß die qualitative thermodynamische Annäherung nur für „outer-sphere“-ET-Schritte gilt und Elektronen-Übertragungsreaktionen ebenso nach einem „inner-sphere“-Mechanismus oder – wie oben mehrfach gezeigt – trotz ungünstiger Redoxpotentiale der Reaktionspartner stattfinden⁽³³⁾.

⁽³⁰⁾M. Okubo, M. Tanaka, Y. Murata, N. Tsurusaki, Y. Omote, Y. Ikubo, K. Matsuo, *Chem. Lett.* **1991**, 1965.

⁽³¹⁾L. Ebersson, *Act. Chem. Scand.* **1984**, B 38, 444.

⁽³²⁾Die Reduktionskraft des Dianions der Phenyllessigsäure wurde mittels cyclovoltammetrischer Messung zu $E_{\text{Ox}} = -0.62 \text{ V}$ (THF/HMPA) bestimmt (P. Renaud, M. A. Fox, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3745). Vgl. 1-Phenyl-2-oxopropan-1-yl-Ion: $E_{\text{Ox}} = -0.19 \text{ V}$ (DMSO); Propansäure-Anion: $E_{\text{Ox}} = 1.2 \text{ V}$ (ber.); L. Ebersson, *Act. Chem. Scand.* **1984**, B 38, 439.

⁽³³⁾Viele in der Literatur zur Bewertung von SET-Reaktionen herangezogene Redoxpotentiale wurden häufig in von den tatsächlichen Reaktionsbedingungen abweichenden Lösungsmitteln gemessen oder durch indirekte Methoden mittels thermodynamischer Berechnungen bestimmt!

In diesem Zusammenhang soll auch die von ASHBY im Jahr 1985 nachgewiesene SET-Reaktion zwischen Lithiumthiophenoxid und Benzophenon Erwähnung finden⁽³⁴⁾, die den von WALTER postulierten Ein-Elektronen-Übertragungsschritt des 2-Sulfidophenylchinazolinons **14⁻** auf DMF (Abb. 5, S. 14) bei der Reaktion von Thiodibenzamid mit NaH in DMF eindrucksvoll untermauert.

⁽³⁴⁾E. C. Ashby, W. S. Park, A. B. Goel, W.-Y. Su, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5184.

Benzophenon: $E_{\text{Red}} = -1.80$ V (DMF); H. O. House, C.-Y. Chu, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3083;

Thiophenoxid-Ion: $E_{\text{Ox}} = -0.2$ V (CH₃CN, ber.); L. Ebersson, *Act. Chem. Scand.* **1984**, *B 38*, 439.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Reaktionen von Phenylelessigsäureamid

3.1.1 Umsetzung von Phenylelessigsäureamid mit NaH in DMF unter Rückfluß und Argon

Zu Beginn unserer Untersuchungen, ob und unter welchen strukturellen Voraussetzungen deprotonierte Carbonsäureamide in Kombination mit DMF als Ein-Elektronenakzeptor in SET-gestützten C-C-, C-N- oder C-O-Verknüpfungsreaktionen einsetzbar sind, richtet sich unser Augenmerk zunächst auf das Reaktionsverhalten von unsubstituiertem Phenylelessigsäureamid (**30**). Nach den WALTERSchen Ergebnissen in bezug auf die Umsetzung von 2,2'-Oxydibenzolacetamid bzw. 2,2'-Methylendibenzolacetamid sollte die **intermolekulare** Variante der Reaktionsfolge aus C=C-Bindungsbildung und anschließender Kondensation, auf **30** übertragen, Diphenylmaleinsäureimid (**59**) ergeben (Abb. 29).

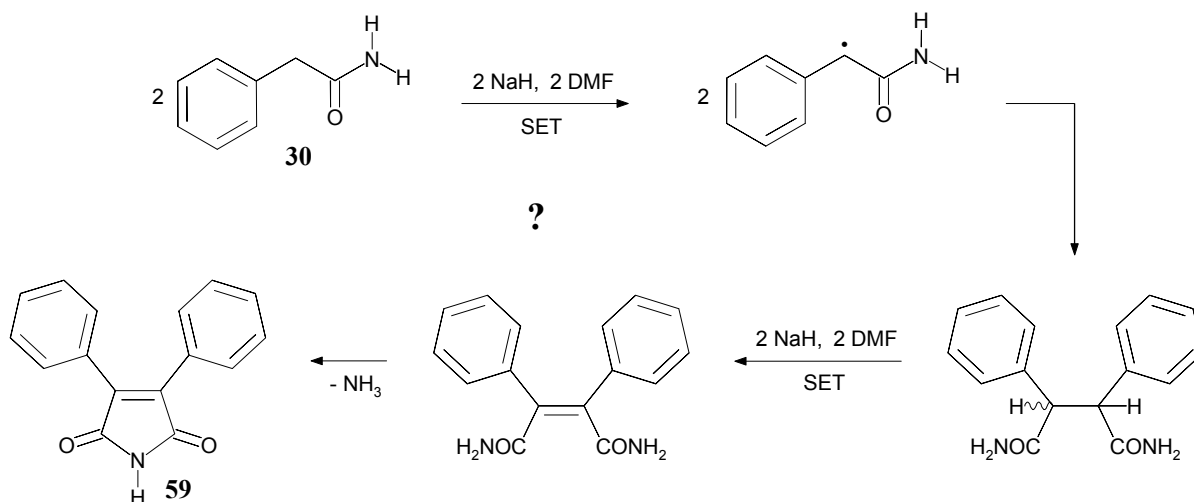


Abb. 29

Daß SET-gesteuerte Dimerisierungsreaktionen ähnlicher Systeme grundsätzlich möglich sind, bewiesen RENAUD und FOX im Jahr 1988, indem sie das Phenylelessigsäure-Dianion (**60²⁻**) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Iod umsetzten und nach der Aufarbeitung bis zu 40 % 2,3-Diphenylbernsteinsäure (**61**) als Diastereomergemisch isolierten⁽³²⁾ (Abb. 30).

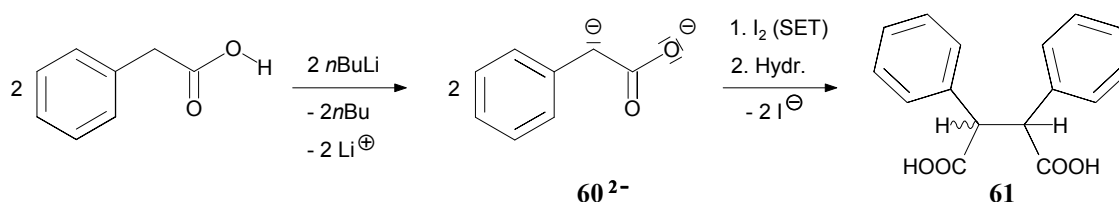
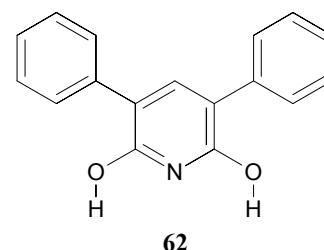


Abb. 30

3.1.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

Um von Beginn an ester-kondensationsartige Reaktionen zwischen Phenylelessigsäureamidmolekülen zu unterdrücken, wurde die gesamte Menge an **30** in DMF vorgelegt und mit drei Äquivalenten NaH versetzt. Nach Abklingen der anfänglich beobachtbaren Gasentwicklung kochten wir den Ansatz 25 Stunden unter Rückfluß, wobei sich die ursprünglich fleischfarbene Suspension schnell schwarz färbte und zusätzlich gegen Ende eine blaue Fluoreszenz aufwies. Nach hydrolytischer Aufarbeitung der Reaktionsmischung verblieb ein in Wasser und Methylenchlorid unlöslicher Feststoff, der nach Umkristallisation aus Ethanol in Form von weißgrauen, watteartig verfilzten Kristallen anfiel.

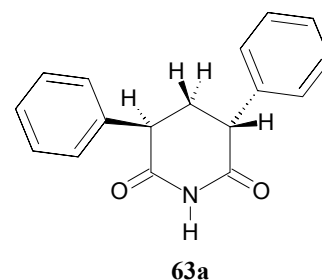
Das zugehörige $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist im aromatischen Bereich drei diskrete Signalgruppen auf. Die Resonanzen bei $\delta = 7.63$ (d, 4H), $\delta = 7.37$ (t, 4H) und $\delta = 7.25$ (t, 2H) lassen sich eindeutig zwei äquivalenten Phenylgruppen zuordnen, das Singulett bei 7.67 stammt von einem weiteren, nicht koppelnden, aromatischen Proton. Das sehr breite und flache Signal bei $\delta = 3.77$ kann man sich durch die Wechselwirkung einer oder mehrerer O-H- bzw. N-H-Funktionen mit in DMSO- D_6 befindlichem Wasser entstanden denken⁽³⁵⁾. Die Äquivalenz der beiden Phenylgruppen läßt ferner eine symmetrische Konstitution vermuten, so daß das bislang nicht literaturbekannte 3,5-Diphenylpyridin-2,6-diol (**62**) als Strukturvorschlag mit den aufgeführten Daten sehr gut in Einklang steht (Ausbeute: 18 %). Die daraus abgeleitete Anzahl an C-Atomen sowie deren postulierte Lagen und Charakteristika werden durch das $^{13}\text{C-NMR}$ - bzw. DEPT-Spektrum bestätigt, die passende Summenformel $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ durch die Aufnahme eines hochaufgelösten Massenspektrums verifiziert (Molekülpeak bei $m/z = 263$).



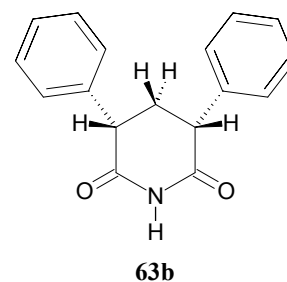
Weitere verwertbare Produktfraktionen der obigen Umsetzung lieferte die säulenchromatographische Trennung des bei der Aufarbeitung anfallenden Methylenchlorid-Extrakts. Die erste Fraktion entpuppte sich zunächst als Gemisch zweier Komponenten, dessen Zerlegung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gelang.

⁽³⁵⁾M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 4., überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, **1991**, S. 81f.

Die zuerst separierte Verbindung fiel in Form von weißen, watteartig verfilzten Nadelchen an, deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum Signale zweier chemisch äquivalenter Phenylgruppen aufweist ($\delta = 7.38$, t, 4H; $\delta = 7.32$, t, 2H; $\delta = 7.21$, d, 4H). Der aliphatische Bereich des Spektrums wird von zwei Quasi-Triplett-Signalen mit einer jeweiligen Intensität von zwei Protonen dominiert ($\delta = 3.92$ und $\delta = 2.57$). Alle bisher genannten Resonanzen könnten von dem Strukturelement $-\text{CHPh-CH}_2-\text{CHPh-}$ verursacht werden, unter der Voraussetzung, daß der Baustein in einem Molekül mit durch die zentrale Methylengruppe führender C_2 -Achse eingebettet ist⁽³⁶⁾. Diese Bedingung wird von *racem*-3,5-Diphenylpiperidin-2,6-dion (**63a**) erfüllt (Ausbeute: 3 %), wobei das postulierte imidische H-Atom im Protonenresonanzspektrum tatsächlich in Gestalt eines verbreiterten Signals bei $\delta = 8.31$ gefunden wird. Vereinbar mit dieser Strukturlösung sind auch die Ergebnisse der $^{13}\text{C-NMR}$ - bzw. DEPT-Aufnahme. Das Massenspektrum von **63a** zeigt schließlich einen Molekülpeak bei $m/z = 265$, der mit der postulierten Summenformel $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ in Einklang steht.



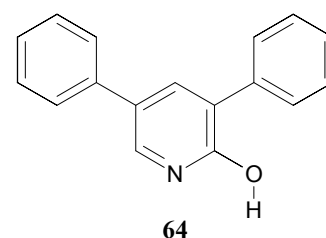
Die zweite dünn-schichtchromatographierte Substanz, die ebenfalls in Form von weißen, watteartig verfilzten Nadelchen isoliert wurde, weist ein mit **63a** im Bereich von $\delta > 7.1$ nahezu identisches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum auf. Im aliphatischen Gebiet hingegen erkennt man neben einem Dublett von Dubletts bei $\delta = 3.91$ (2H) zwei weitere miteinander koppelnde Multipletts bei $\delta = 2.57$ (1H) bzw. $\delta = 2.44$ (1H). Diese entpuppen sich trotz ihres geringen Abstands zueinander, nach erster Ordnung analysiert, jeweils als Dublett von Triplets. Da das Signalmuster sowie die Zuordnung der Kopplungskonstanten eindeutig auf ein ABX_2 -Vierspin-system hinweisen, kann wiederum ein Strukturelement $-\text{CHPh-CH}_2-\text{CHPh-}$ abgeleitet werden, das jedoch im Gegensatz zum vergleichbaren Molekülanteil in **63a** eine durch die zentrale Methylengruppe führende Spiegelebene besitzen muß. Somit kann es sich bei der gesuchten Substanz nur um das Diastereomer von **63a**, nämlich *meso*-3,5-Diphenylpiperidin-2,6-dion (**63b**), handeln (Ausbeute: 2 %).



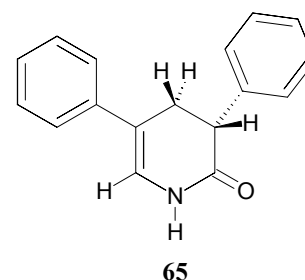
⁽³⁶⁾Weitergehende Erläuterungen zur Spektrenanalyse analoger Systeme sowie daraus abgeleitete Konformationsbetrachtungen am Beispiel disubstituierter Glutarsäureanhydride finden sich in:
 F. J. Koer, T. M. W. van Asbeck, C. Altona, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1973**, 92, 1003 und
 H. Günther, *Angew. Chem.* **1972**, 84, 907.

Das ^{13}C -NMR- bzw. DEPT-Spektrum bestätigt die Konstitution von **63b**, das Massenspektrum weist einen passenden Molekülpeak von $m/z = 265$ auf. Die ^{13}C -NMR- bzw. Massenspektren von **63a** und **63b** ähneln sich erwartungsgemäß sehr stark.

Ein letzter Feststoff ließ sich schließlich aus der zweiten Produktfraktion der säulenchromatographischen Trennung in Form von abermals weißen, feinen verfilzten Nadelchen gewinnen. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt hauptsächlich Resonanzen im aromatischen Bereich von $\delta = 8.0$ - 7.1 mit einer Gesamtintensität von 12H. Die beiden Dublett-Signale bei $\delta = 7.91$ und $\delta = 7.66$ werden eindeutig von zwei zueinander *meta*-ständigen H-Atomen verursacht, während die übrigen Resonanzen auf zwei chemisch verschiedene Phenylgruppen schließen lassen. Zusammen mit dem verbreiterten Signal bei $\delta = 13.71$ (1H), das einer heteroaromatischen O-H-Funktion zugeordnet werden kann, ergibt sich 3,5-Diphenylpyridin-2-ol (**64**) als Strukturlösung (Ausbeute: 2 %). Die Ergebnisse der ^{13}C - bzw. DEPT-spektroskopischen Untersuchung erhärten diesen Konstitutionsvorschlag, die postulierte Summenformel $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}$ wird durch die Aufnahme eines hochaufgelösten Massenspektrums (Molekülpeak bei $m/z = 247$) bestätigt.



Bei einer Wiederholung der obigen Umsetzung mit doppelter Ansatzgröße gelang die säulenchromatographische Separation einer weiteren Substanz, die in Form von beigen, verfilzten Nadelchen anfiel. Das zugehörige ^1H -NMR-Spektrum zeigt neben einer amidischen N-H-Resonanz bei $\delta = 8.10$ ein durch zwei Phenylgruppen verursachtes Multipllett bei $\delta = 7.40$ - 7.19 (10H). Das Dublett bei $\delta = 6.54$ (1H) kann einem olefinischen Proton zugeordnet werden. Die beiden restlichen Signalgruppen bei $\delta = 3.90$ (1H) bzw. $\delta = 3.14$ - 2.98 (2H) bilden zusammen ein ABX-Spinsystem und werden von der Strukturkomponente $-\text{CHPh}-\text{CH}_2-$ hervorgerufen. Die vorgestellten Daten lassen sich zweifelsfrei mit der Konstitution des nicht literaturbekannten 3,5-Diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-ons (**65**) in Einklang bringen (Ausbeute: 0.5 %). Der Strukturvorschlag wird anhand der Daten des ^{13}C -NMR- bzw. DEPT-Spektrums untermauert, die geforderte Summenformel $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$ durch die Aufnahme eines hochaufgelösten Massenspektrums bestätigt (Molekülpeak bei $m/z = 249$).



3.1.1.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Die formale Zerlegung der identifizierten Produkte führt schnell zu dem Schluß, daß alle isolierten sechsgliedrigen N-heterocyclischen Verbindungen aus zwei Phenyllessigsäureamid-Einheiten (**30**) sowie einem weiteren C₁-Baustein aufgebaut sind. Da DMF unter den gegebenen Reaktionsbedingungen durchaus in der Lage ist, die Rolle als C₁-Reagenz zu übernehmen (vgl. Kap. 2.2.2, S. 16), läßt sich für das Hauptprodukt der Umsetzung, 3,5-Diphenylpyridin-2,6-diol (**62**), der folgende Bildungsmechanismus entwickeln (Abb. 31, S. 41).

Zu Beginn der Reaktionsfolge wird der größte Teil des Edukts **30** in Gegenwart der starken Base NaH irreversibel zu **30⁻** deprotoniert. In Ermangelung eines geeigneteren Reaktionspartners greift **30⁻** daraufhin ein DMF-Molekül nucleophil an dessen Carbonylgruppe an, um das Anion des Halbaminals **66⁻** zu bilden. Durch eine Umprotonierung entsteht das „Aminoenolat“-Ion **67⁻**, dessen Sauerstoffatome jetzt in der Lage sind, das Na[⊕]-Ion zu chelatisieren. Das so koordinierte Na[⊕]-Ion unterstützt die Abspaltung der Hydroxygruppe zum Enamin-Amid **68**, dessen Entstehung durch die gleichzeitige Ausbildung eines ausgedehnten konjugierten Systems begünstigt wird. Als einleitenden Schritt einer Substitutionsreaktion an einer vinylogenen Carbonylverbindung erfährt das β-C-Atom von **68** einen nucleophilen Angriff eines zweiten deprotonierten Eduktmoleküls (**30⁻**), wodurch das anionisierte Glutarsäurediamid-Derivat **69** entsteht. Die koordinierende Wirkung des Na[⊕]-Ions unterstützt die Eliminierung der schlechten Abgangsgruppe N(CH₃)₂⁻ zu **70**, welches nachfolgend in einer baseninduzierten, unter NH₃-Abspaltung verlaufenden intramolekularen Kondensationsreaktion zum Imid-Anion **62.1⁻** cyclisiert. Dieses befindet sich mit **62.2⁻** im Gleichgewicht, das schließlich durch Hydrolyse in **62** überführt wird.

Obwohl keine systematischen Optimierungsversuche in Hinblick auf die Produktbildungsrate von **62** durchgeführt wurden, zeigte sich, daß allein die Verlängerung der Reaktionszeit von 25 auf 30 Stunden eine Ausbeutesteigerung von 18 auf 30 % nach sich zog. In Anbetracht der überraschend einfachen experimentellen Realisierbarkeit erweist sich diese Pyridinsynthese somit als durchaus präparativ wertvoll und sollte auch mit ringsubstituierten Phenyllessigsäureamiden erfolgreich verlaufen.

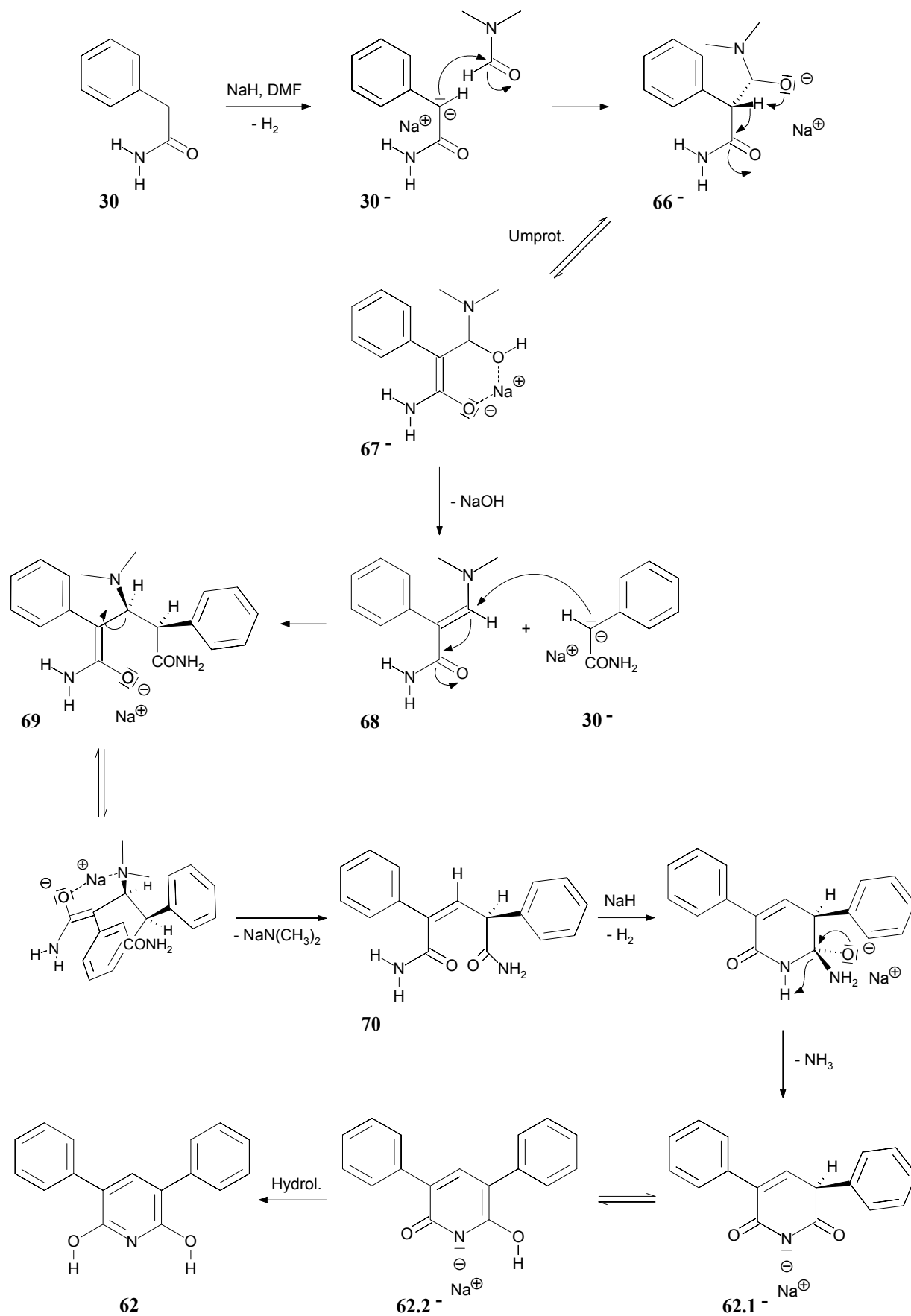


Abb. 31

Folgt man den Regeln von SPITZNER zur Einordnung des oben vorgestellten Synthesewegs in die bezüglich der Herstellung von Pyridinen wichtigen Syntheseklassen⁽³⁷⁾, so stellt die betrachtete 3-Komponenten-Umsetzung ohne Berücksichtigung der tatsächlichen Abfolge der drei Verknüpfungsschritte ein Beispiel einer [NCC + CC + C]-Ringsynthese dar, die der Syntheseklasse K_3 zuzuordnen ist⁽³⁸⁾.

Im Gegensatz zur Bildung von **62** erscheint die Entstehung von *racem*-3,5-Diphenylpiperidin-2,6-dion (**63a**) und *meso*-3,5-Diphenylpiperidin-2,6-dion (**63b**) unter den gegebenen Reaktionsbedingungen verblüffend. Mechanistische Überlegungen führen zwar schnell zu dem Schluß, daß die Bildungssequenz des Diastereomergemischs in Anlehnung an den für die Entstehung von **62** verantwortlichen Reaktionsverlauf zu formulieren ist, jedoch muß die Reaktionsfolge als entscheidenden Unterschied einen **reduzierenden** Schritt enthalten, obwohl unter den Reaktionsteilnehmern auf den ersten Blick nur NaH die Rolle als Reduktionsmittel übernehmen kann. Unter Berücksichtigung dieser Prämisse kann folgende Reaktionssequenz entworfen werden (Abb. 32, S. 43).

Das zunächst wieder einleitend gebildete Intermediat **68** erleidet hier in β -Stellung einen nucleophilen Angriff eines Hydrid-Ions, um zu **71⁻** zu reagieren. Durch die koordinierende Wirkung des Na^{\oplus} -Ions wird die nachfolgende Abspaltung von $\text{N}(\text{CH}_3)_2^-$ erleichtert, so daß mit der Bildung von 2-Phenylacrylsäureamid (**72**) der Reduktionsschritt, in dem formal die vinylständige Dimethylaminogruppe von **68** durch ein H-Atom ersetzt wird, komplett vollzogen ist. Der anschließende nucleophile Angriff von **30⁻** an der β -Position von **72** ergibt das (chirale) Additionsprodukt **73⁻**, das seinerseits durch eine nachfolgende Umprotonierung in die diastereomeren Tautomere **74a⁻** und **74b⁻** umgewandelt wird. Durch intramolekulare Kondensationsreaktionen unter Abspaltung von je einem Äquivalent NH_3 entsteht aus **74a⁻** das anionisierte cyclische Imid **63a⁻**, während sich aus **74b⁻** das Diastereomer **63b⁻** bildet.

Da keines der oben postulierten Zwischenprodukte isoliert werden konnte, ist nicht auszuschließen, daß die Reaktionssequenz mit einer baseninduzierten Imidbildung zwischen zwei Eduktmolekülen beginnt.

⁽³⁷⁾D. Spitzner in Houben-Weyl, *Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Auflage, 1992, Bd. E7b, S. 296-300.

⁽³⁸⁾*Ibid.* S. 410.

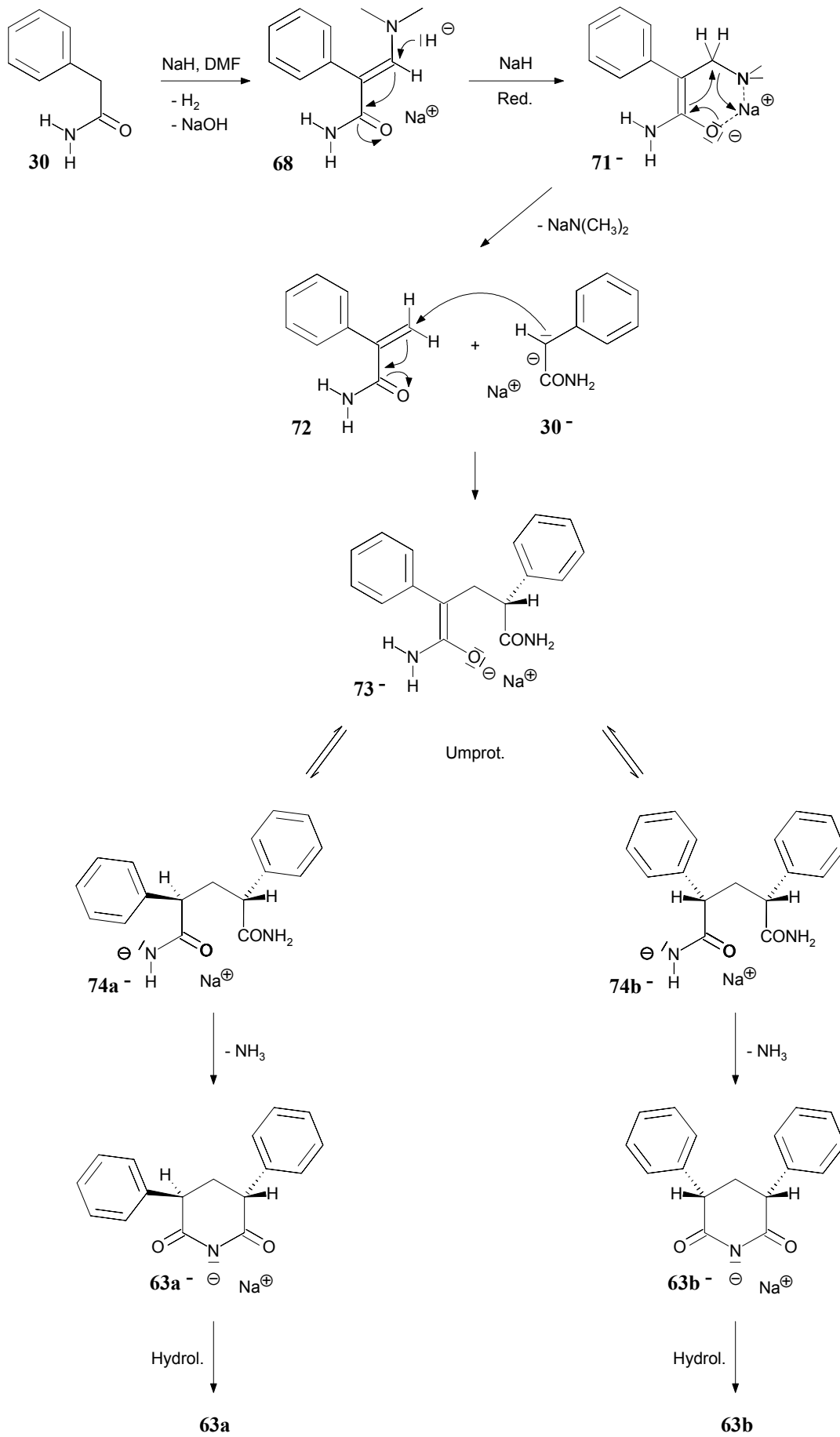
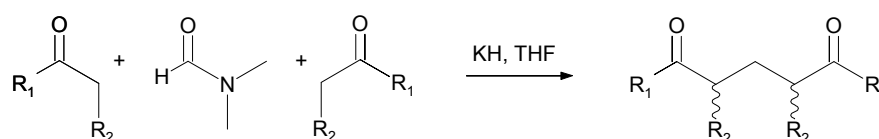


Abb. 32

Wenngleich unter den gegebenen Reaktionsbedingungen drei der vier Hauptreaktionsschritte – die KNOEVENAGEL-artige Bildung des Enamin-Amids **68**, die MICHAEL-Addition von **30** an **72** sowie die intramolekulare Imidbildung – in ihrer Kombination zwar überraschend aber plausibel erscheinen, bleibt die mit Hilfe von NaH formulierte Reduktion außergewöhnlich.

Im Jahr 1986 fand eine japanische Arbeitsgruppe um KIYOOKA eine ähnliche unter Methylengruppeninkorporierung verlaufende Dimerisierungsreaktion unter Beteiligung von KH/DMF in THF⁽³⁹⁾. Diese Reaktionsfolge wurde bei sterisch gehinderten Keton-Enolaten beobachtet (Abb. 33).



R₁ = *tert*-Alkyl oder Phenyl

Abb. 33

R₂ = Alkyl oder H

Mechanistische Überlegungen gepaart mit der Isolierung des Enamins **76** als Zwischenprodukt der Umsetzung der Keton-Enolate mit *N*-Methyl-*N*-phenylformamid (**75**) ließen den folgenden Reaktionsverlauf wahrscheinlich werden (Abb. 34)⁽⁴⁰⁾.

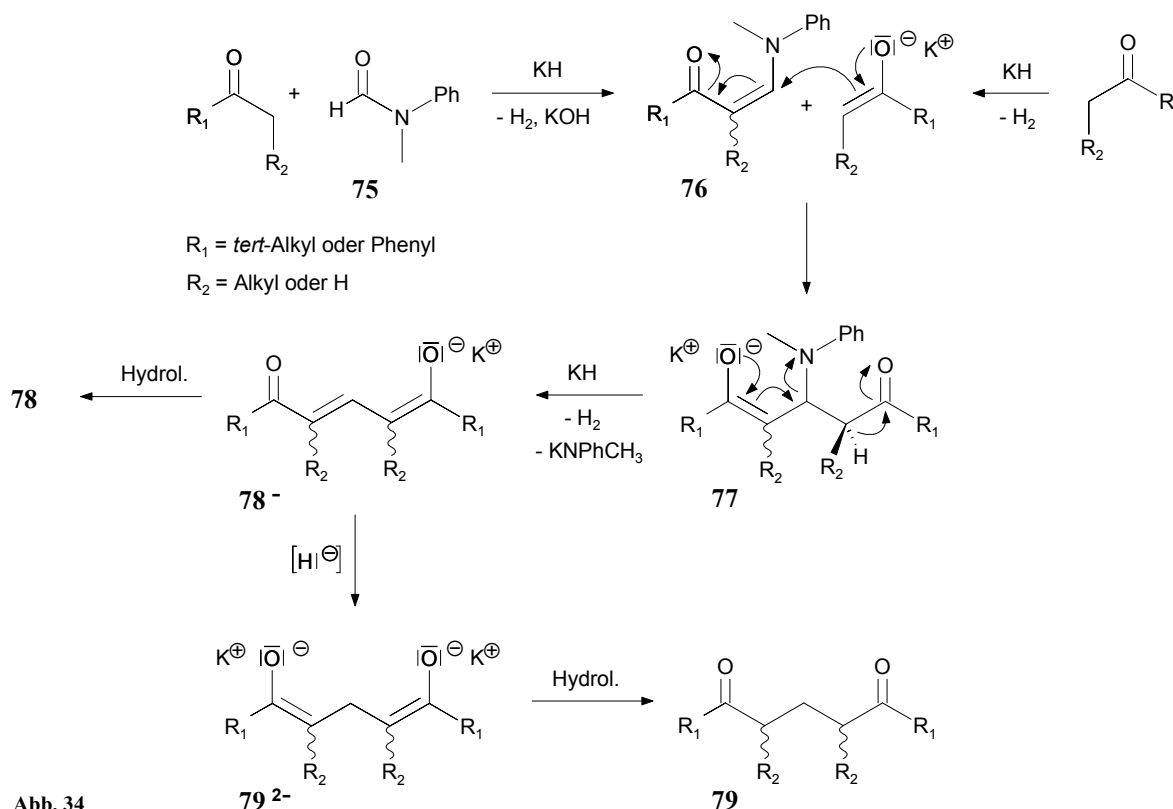


Abb. 34

⁽³⁹⁾S. Kiyooka, T. Yamashita, J. Tashiro, K. Takano, Y. Uchio, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5629.

⁽⁴⁰⁾S. Kiyooka, T. Yamashita, *Chem. Lett.* **1987**, 1775.

Nach Bildung des Enaminons **76**, erfährt dessen β -C-Atom einen nucleophilen Angriff eines Eduktmoleküls in Form seines Enolat-Ions, wobei das Zwischenprodukt **77** erzeugt wird. Dieses unterliegt anschließend einer Deprotonierung und spaltet das Kaliumsalz des *N*-Methylanilids ab. Untermauert wird der ungewöhnliche Reaktionsschritt durch die gelegentlich erfolgreiche Isolierung von 1,5-Diketonen (**78**), die an der β -Position ungesättigt sind. Aufgrund fehlender schlüssiger Hinweise vermögen die Autoren über den Verlauf der entscheidenden Reduktion von **78**⁻ zu **79**²⁻ jedoch nur zu spekulieren. Denkbar wäre z. B. ein ähnlicher Verlauf wie die von WITTIG und FROMMELD am Benzophenon entdeckte Reduktion zum Benzhydrol durch $\text{LiN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ⁽⁴¹⁾, deren mechanistischer Ablauf auf **78**⁻ übertragen, eine nachfolgende 1,3-Wasserstoffverschiebung zu **79**²⁻ miteinschließen müßte (Abb. 35).

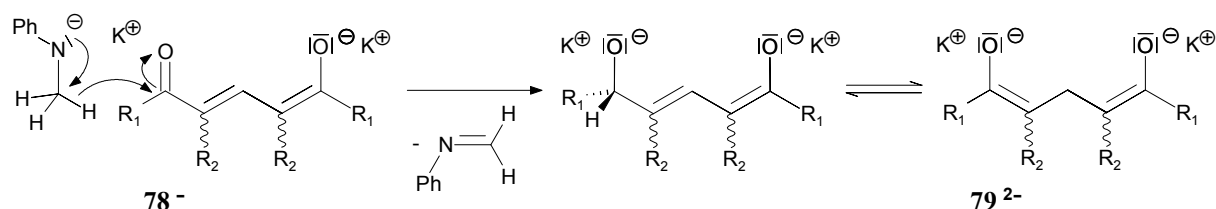


Abb. 35

Spräche das isolierbare Intermediat **76**, auf dessen Entdeckung hin sogar eine gekreuzte Synthese zu unsymmetrischen 1,5-Diketonen entwickelt wurde⁽⁴⁰⁾, nicht eindeutig für die in Abb. 34 (S. 44) vorgestellte Reaktionskette, wäre auch die Möglichkeit des Eingreifens von *in situ* generiertem Formaldehyd als C_1 -Reagenz gegeben. Bereits 1971 berichteten NASIPURI *et al.* über eine mögliche Zersetzung von DMF durch NaH bei 100 °C unter Bildung von $\text{NaN}(\text{CH}_3)_2$ und Formaldehyd⁽⁴²⁾. Letzterer könnte aufgrund seiner elektrophilen Eigenschaften zwanglos gemäß Abb. 36 in die Methyleneinheit von **79** umgewandelt werden.

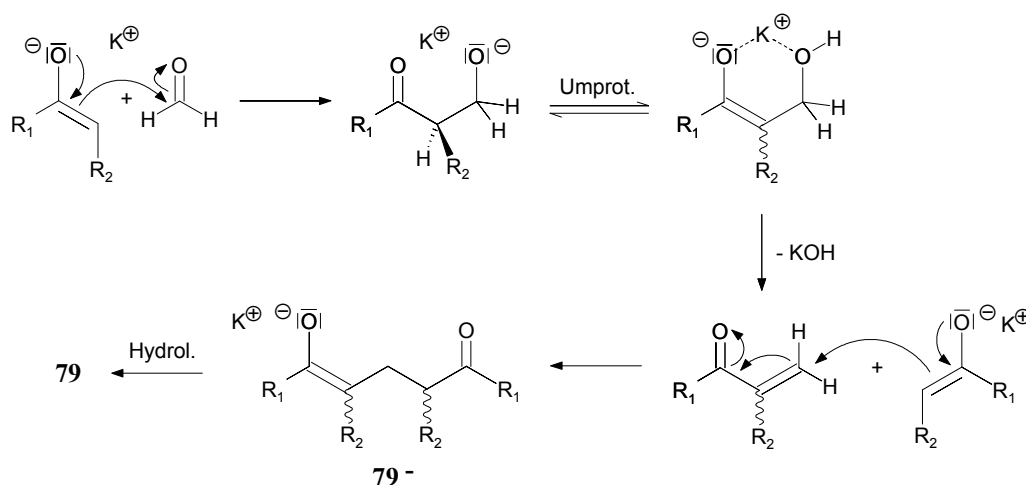


Abb. 36

⁽⁴¹⁾G. Wittig, H.-D. Frommled, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3541.

⁽⁴²⁾D. Nasipuri, A. Bhattacharyya, B, G. Hazra, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1971**, *13*, 660.

Auch für diese Art der Methyleninkorporierung finden sich in der Literatur nur wenige und unsystematisch untersuchte Beispiele. So erhielt GUITTET beim Versuch das Nitril-Derivat der *cis*-Chrysanthemumsäure (**80**) durch Deprotonierung mittels NaH in DMF mit der entsprechenden *trans*-Verbindung **81** ins Gleichgewicht zu setzen, überraschenderweise den Bicyclus **82** als Hauptprodukt⁽⁴³⁾ (Abb. 37).

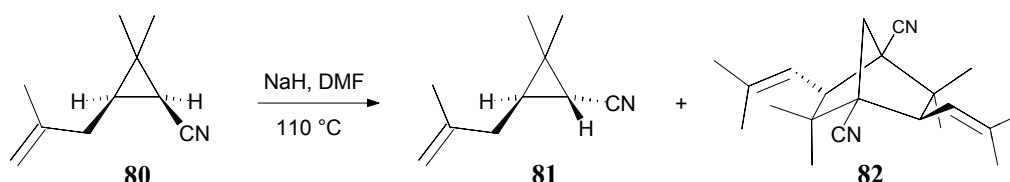


Abb. 37

Dessen Bildung wird gemäß dem Mechanismusvorschlag des Autors durch eine unerwartete basenvermittelte Öffnung des Cyclopropanrings in **80** eingeleitet (Abb. 38). Dabei entsteht das Carbanion **83⁻**, das mit Formaldehyd und einem weiteren Carbanion in einer Additions-Substitutionssequenz unter Abspaltung von NaOH zu **84⁻** reagiert. Anschließend erleidet eine der beiden Isopren-Einheiten in **84⁻** einen intramolekularen nucleophilen Angriff der Carbanionfunktion, wodurch das monocyclische allylische Anion **85⁻** gebildet wird. Eine weitere Deprotonierung am zur Cyanidgruppe α -ständigen C-Atom in **85⁻** induziert eine Wiederholung der gerade beschriebenen C-C-Verknüpfung, so daß der Aufbau des Norbornanskeletts in **82** seinen Abschluß findet.

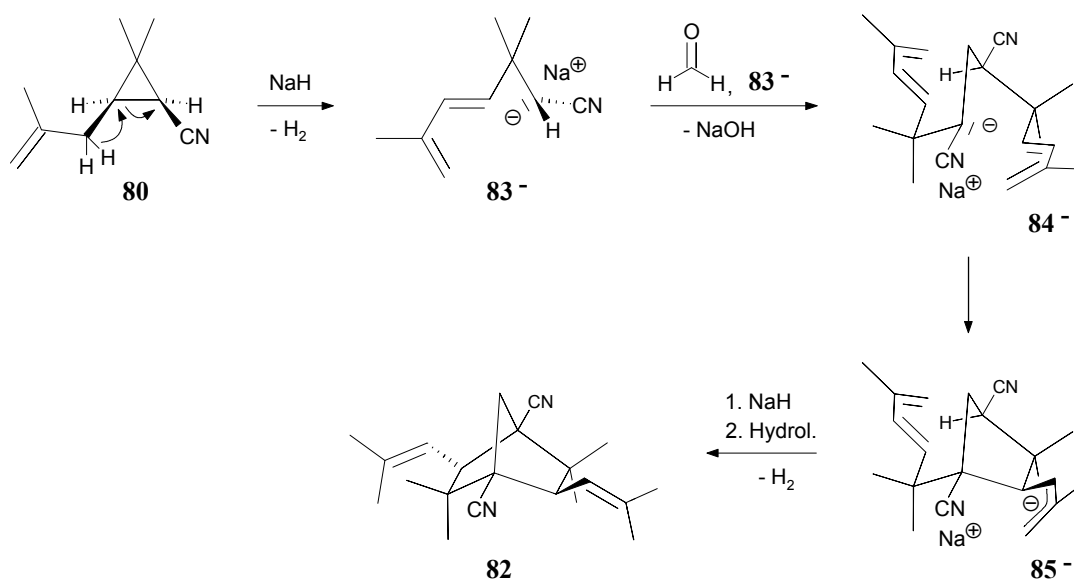


Abb. 38

⁽⁴³⁾E. Guittet, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4267.

Die vom selben Autor berichtete Beobachtung, daß unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen auch Isovaleronitril in das entsprechende methyleninkorporierte „Dimere“ umgewandelt werden kann⁽⁴³⁾, legt die Vermutung nahe, daß bei unserer Umsetzung von **30** mit NaH in DMF ebenfalls auch *in situ* generierter Formaldehyd für die Entstehung der Reaktionsprodukte **63a** und **63b** verantwortlich sein könnte (Abb. 39).

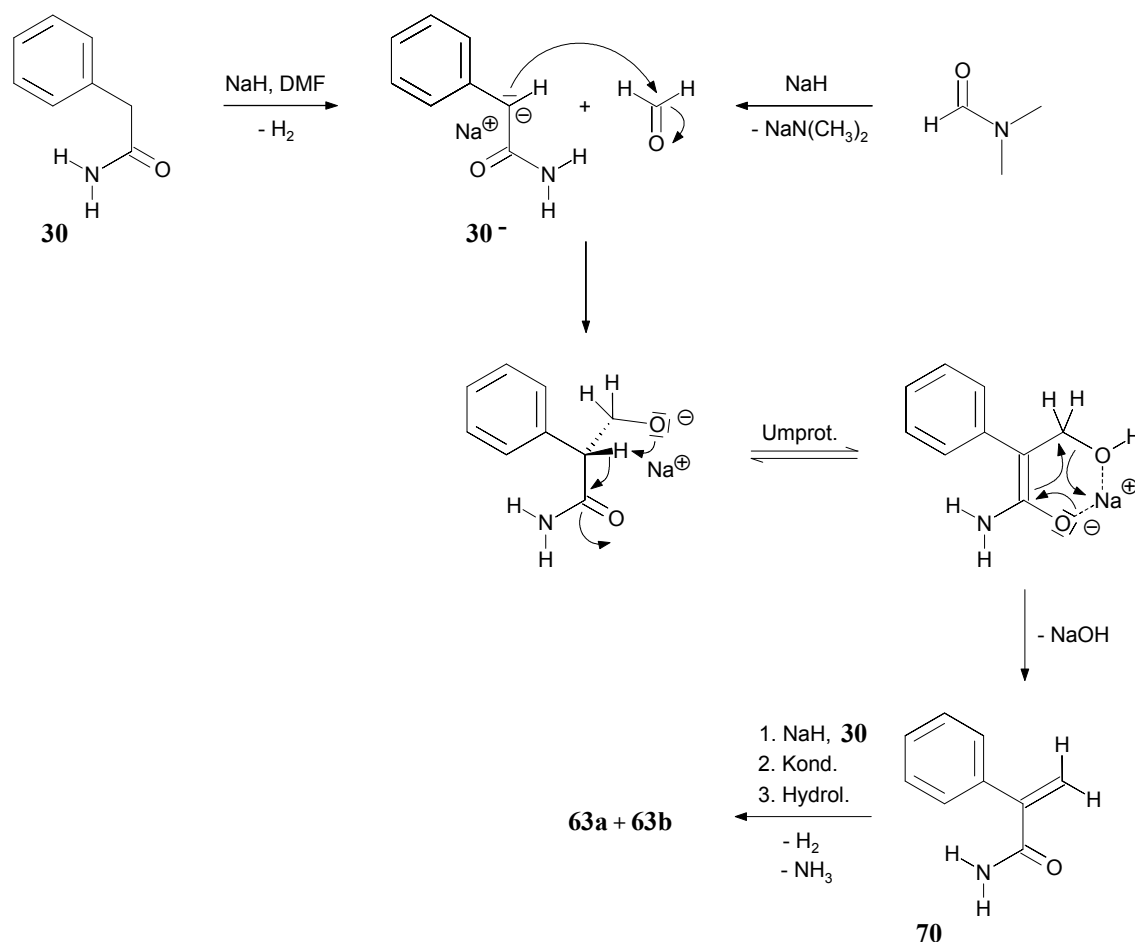


Abb. 39

Da aber der direkte Beweis der Formaldehydbildung aus DMF mittels NaH noch aussteht⁽⁴⁴⁾, bleibt der in Abb. 32 (S. 43) formulierte unmittelbare Reduktionsschritt durch NaH eine ernstzunehmende Alternative.

⁽⁴⁴⁾ Erhitzt man DMF mit NaH mehrere Stunden auf 70-100 °C, so kann **nach** Zugabe von H₂O Formaldehyd nachgewiesen werden:

J. S. Bimacombe, B. D. Jones, M. Stacy, J.J. Willerd, *Carbohydrate Res.*, **1966**, 2, 167;
 D. Nasipuri, A. Bhattacharyya, B. G. Hazra, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1971**, 13, 660.
 Ferner belegten PARSON *et al.* die Bildung von H₂, CO und NaNR₂ bei der Umsetzung von Alkylformamiden mit NaH unter thermischer Belastung;
 J. C. Powers, R. Seidner, T. G. Parson, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 1713.

Die Wirkungsweise von NaH als Reduktionsmittel gegenüber organischen Carbonylverbindungen wurde hauptsächlich von CAUBÈRE systematisch untersucht⁽⁴⁵⁾, der zeigte, daß unter Verzicht auf komplexe Reduktionsmittel (CRAs⁽⁴⁶⁾) bis auf wenige Ausnahmen nur nicht-enolisierbare Carbonylgruppen durch NaH reduziert werden können⁽⁴⁷⁾. So reagiert Benzophenon (**32**) in HMPA oder DMF mit NaH vollständig zu Diphenylmethanol (**86**)⁽⁴⁸⁾, während Benzoesäurephenylester (**87**) mittels NaH/Pyridin in Benzylalkohol (**88**) und Phenol (**89**) gespalten wird⁽⁴⁹⁾ (Abb. 40).

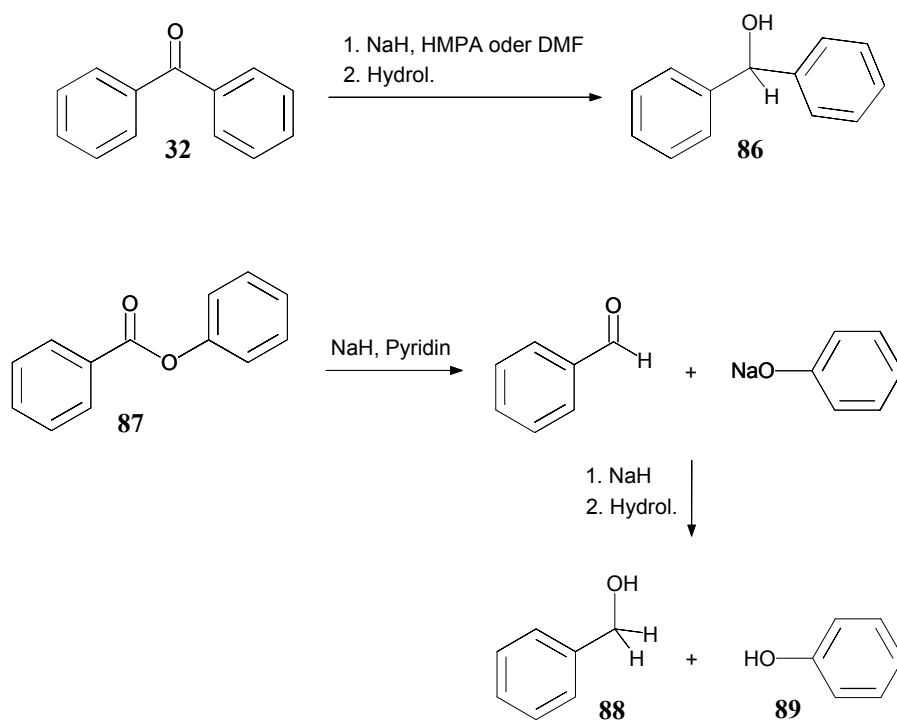


Abb. 40

Aufgrund zahlreicher Neben- und Folgereaktionen lassen sich die beiden Reduktionswege nur sehr eingeschränkt auf andere Vertreter der obigen Substanzklassen übertragen^{(48),(49)}. Eine synthetisch anwendbare Erweiterung auf nicht-enolisierbare Aldehyde sowie Carbonsäurechloride war nicht möglich⁽⁴⁹⁾.

⁽⁴⁵⁾P. Caubère, *Topics in Current Chemistry* 73, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **1978**, S. 105.

P. Caubère, *Angew. Chem.*, **1983**, 95, 597.

⁽⁴⁶⁾Complex Reducing Agents, z. B. „NaH-RONa-MX_n“ mit R = *tert*-Amyl;

P. Caubère, *Angew. Chem.*, **1983**, 95, 598.

⁽⁴⁷⁾Über die Reduktion des kaum enolisierbaren Dicyclopropylketons zum Dicyclopropylcarbinol in DME mittels NaH berichten J.-L. Pierre und P. Arnaud in *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, 2107, während J. S. McConaghy und J. J. Bloomfield erstmals langsam enolisierbare Ketone wie Norcampher und 5-Norbornen-2-on mittels NaH und MeI in die entsprechenden Methylether umwandelten; *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 3425.

⁽⁴⁸⁾P. Caubère, J. Moreau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 3271.

⁽⁴⁹⁾*Ibid.* 3276.

Berichte über rein NaH-induzierte Reduktionen α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen unter besonderer Berücksichtigung von Enamin-Amiden können in der Literatur überhaupt nicht gefunden werden⁽⁵⁰⁾.

Doch nun zurück zu den weiteren Produkten unserer Umsetzung von Phenyllessigsäureamid (**30**) mit NaH in DMF. Aus der mechanistischen Betrachtung der Bildung von 3,5-Diphenylpyridin-2-ol (**64**) (Abb. 41, S. 50) ergeben sich schwerwiegende Indizien für die Reduzierbarkeit von Enamin-Amiden mittels NaH.

Die Entstehung von **64** läßt sich am leichtesten nachvollziehen, wenn man zunächst die Bildung des Anions von *N*-(Phenylacetyl)phenyllessigsäureamid (**90⁻**) voraussetzt. Dieses wird durch eine NaH induzierte Kondensationsreaktion aus zwei Phenyllessigsäureamid-Molekülen (**30**) erzeugt. Die koordinierende Wirkung des Na⁺-Ions unterstützt die Eliminierung von NH₃ kinetisch, während das anionisierte Imid **90⁻** durch das Vorhandensein eines ausgedehnten konjugierten Systems eine thermodynamische Stabilisierung erfährt. Dennoch scheint **90⁻** in der Lage zu sein, zu **91⁻** zu tautomerisieren, wobei letzteres mit DMF unter Abspaltung von NaOH (vgl. Abb. 31, S. 41) zum *N*-acylierten Enamin-Amid **92** reagiert. Dessen enamidische Carbonylgruppe unterliegt jetzt einer Reduktion durch NaH, wodurch das *N*-acylierte Halbaminal-Anion **93⁻** entsteht. Dieses befindet sich mit **94⁻** im Gleichgewicht, das daraufhin – wiederum mit Hilfe des koordinierenden Na⁺-Ions – unter Abspaltung der Hydroxgruppe zum *N*-acylierten Enamin-Imin **95** reagiert. Nach Deprotonierung zu **95⁻** entsteht durch eine intramolekulare vinyloge Substitutionsreaktion unter Verlust von NaN(CH₃)₂ das α -Pyridon-Derivat **96**, das schließlich mit **64** im Gleichgewicht steht⁽⁵¹⁾.

Obwohl keines der oben postulierten Intermediate isoliert werden konnte, läßt der Mechanismusvorschlag zur Bildung von **64** aufgrund einer im Vergleich zu den cyclischen Imiden **63a** und **63b** fehlenden Methyleninkorporierung nur einen direkt verlaufenden NaH-Reduktionsschritt zu. Somit erhärtet sich der Verdacht, daß die Reduktionskraft von NaH durch DMF erheblich gesteigert werden kann und so zu den oben beschriebenen außergewöhnlichen Reduktionen führt.

⁽⁵⁰⁾Nichtsdestoweniger lassen sich α,β -ungesättigter Ketone unter Einsatz von verschiedenartigen CRAs sogar regioselektiv reduzieren; P. Caubère, *Angew. Chem.*, **1983**, 95, 603f.

⁽⁵¹⁾Obwohl 2-Hydroxypyridine in Lösung fast ausschließlich als α -Pyridone vorliegen (P. Beak, *Acc. Chem. Res.*, **1977**, 10, 186), läßt sich aus den ¹H-NMR-spektroskopischen Daten von **62** im Gegensatz zum ¹H-NMR-Spektrum des konstitutionsisomeren 3,4-Diphenylpyridin-2,6-(1*H*, 3*H*)-dions (H. N. Al-Jallo, F. H. Hajjar, *J. Chem. Soc.*, **1971**, 3917) nur die Existenz des Hydroxy-Tautomers ableiten. Ein analoges ¹H-NMR-spektroskopisches Verhalten weist **59** auf.

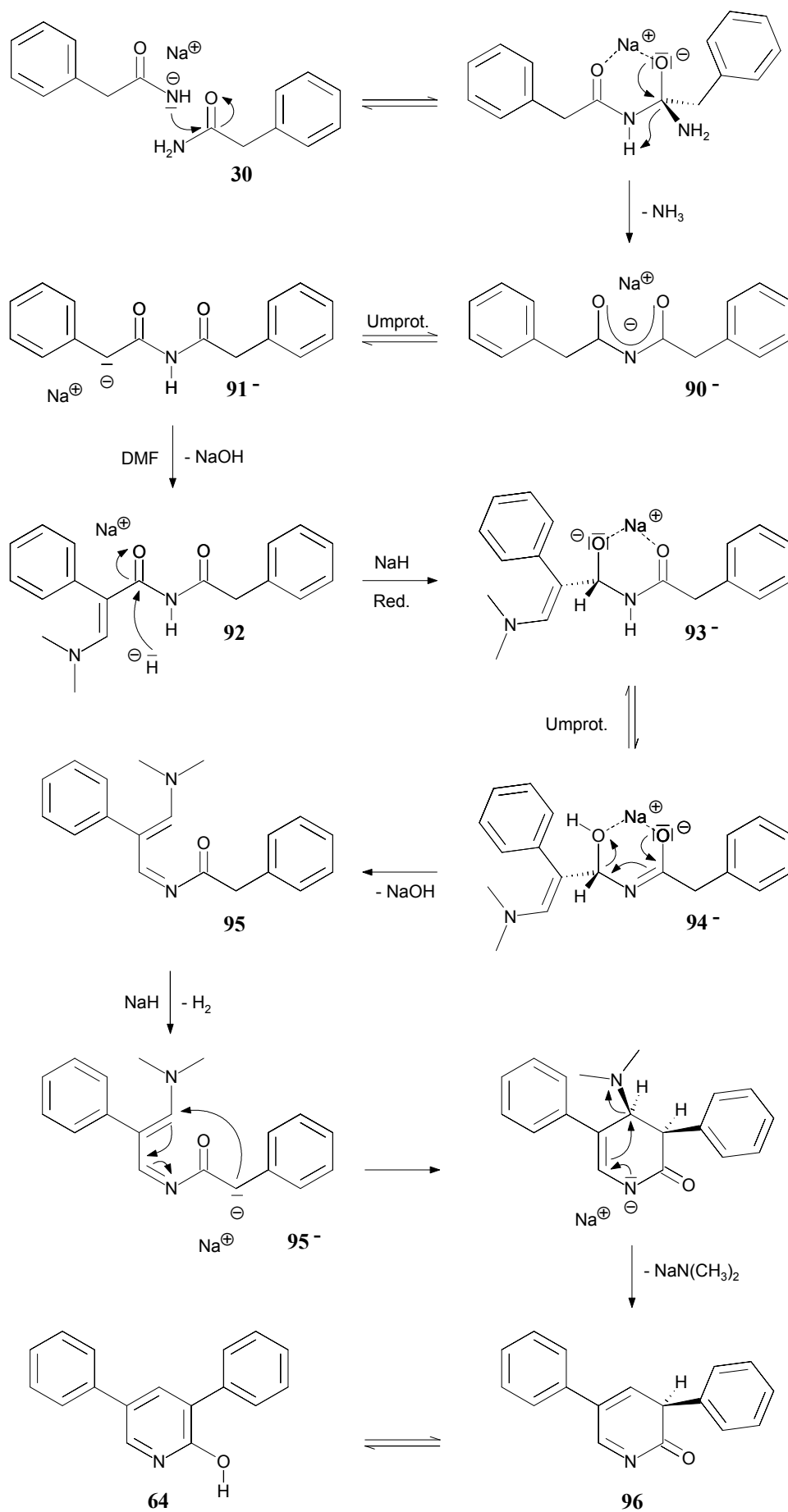


Abb. 41

Daß unter den oben genannten Reaktionsbedingungen sogar Verbindungen erzeugt werden, die nur mit Hilfe von Mehrfachreduktionen durch NaH erklärbar sind, beweist die Entstehung von 3,5-Diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-on (**65**), dessen Bildungsmechanismus in Abb. 42 veranschaulicht ist.

Zunächst entsteht wieder das Intermediat **92** (vgl. Abb. 41, S. 50). Daraufhin greift ein Hydrid-Ion am β -C-Atom des Enamin-Amid-Anteils von **92** an und leitet eine analog zur Reduktion in Abb. 32 (S. 43) verlaufende Reaktionskette ein, die unter Abspaltung von $\text{NaN}(\text{CH}_3)_2$ zum N-acylierten Phenylacrylsäureamid **97** führt. In einem zweiten Reduktionsschritt greift ein weiteres Hydrid-Ion regioselektiv an dessen enamidischer Carbonylgruppe an. Die anschließende Abspaltung von NaOH ergibt das N-acylierte α,β -ungesättigte Imin **98**, das nachfolgend einer Deprotonierung zu **98⁻** unterliegt. Durch eine intramolekulare Additionsreaktion entsteht das Cyclisierungsprodukt **65⁻**.

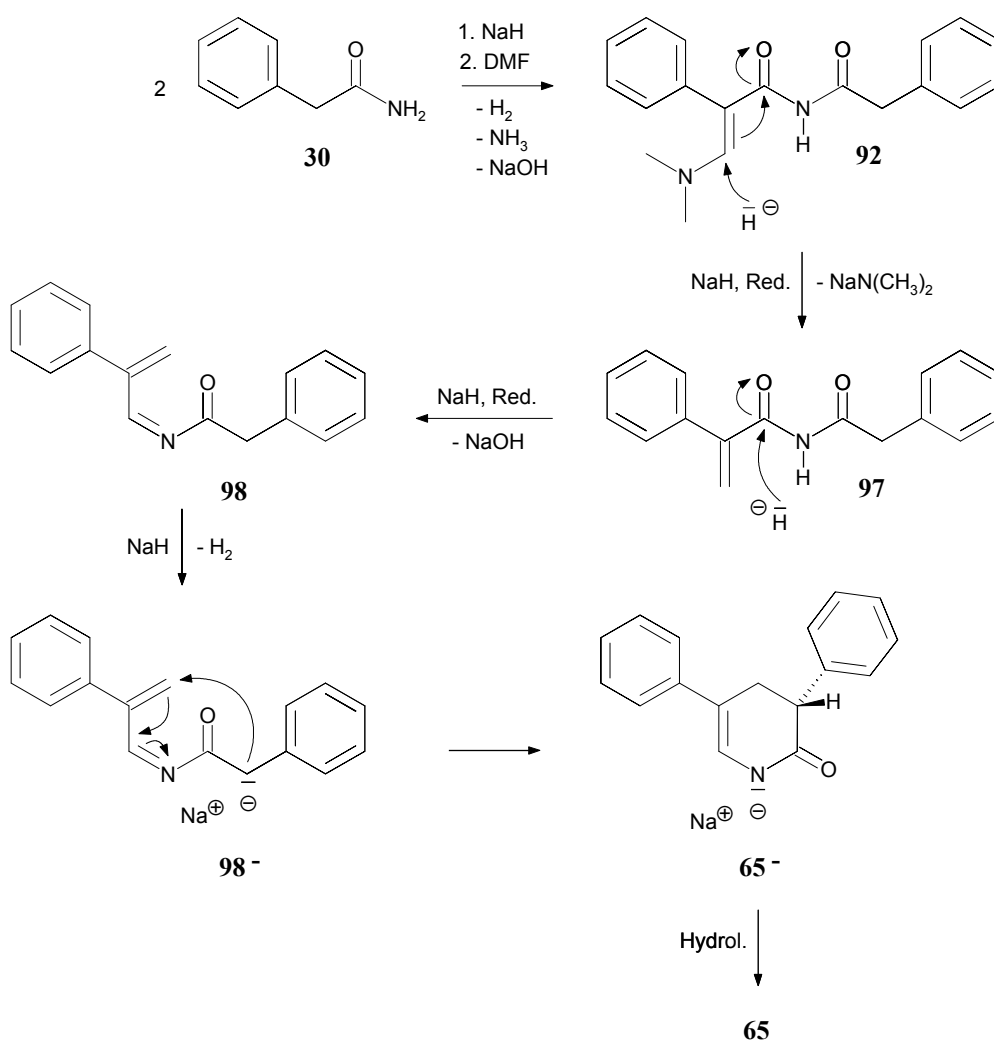


Abb. 42

3.1.2 Umsetzung von Phenyllessigsäureamid mit NaH in DMF bei Raumtemperatur bzw. 70 °C unter Argon

Die Isolierung der ausschließlich sechsgliedrigen N-heterocyclischen Produkte **62-65** im zuvor beschriebenen Ansatz zeigt, daß DMF unter Rückfluß vornehmlich als C₁-Baustein in das Reaktionsgeschehen eingreift. Verbindungen, die eindeutig auf die Rolle von DMF als Ein-Elektronenakzeptor rückschließen lassen, konnten nicht beobachtet werden. Um die Reaktivität von DMF als polarer Reaktionspartner zu vermindern, wurde deshalb die Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur bzw. 70 °C gesenkt, während gleichzeitig die Reaktionszeit auf mehrere Tage ausgedehnt wurde. Diese letzte Maßnahme sollte dazu dienen, den eventuell schon bei niedrigeren Temperaturen stattfindenden, im Vergleich zu den Konkurrenzreaktionen aber langsameren SET-gestützten Reaktionsfolgen Gelegenheit zu bieten, eine isolierbare Menge an entsprechenden Produkten zu bilden.

3.1.2.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

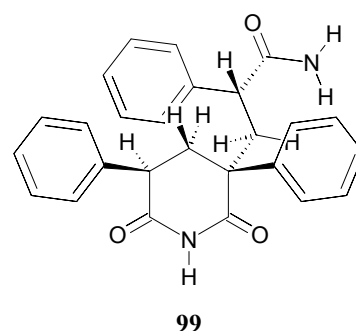
Die dünnschichtchromatographische Kontrolle der Umsetzung von **30** mit NaH in DMF bei Raumtemperatur zeigte, daß selbst nach drei Tagen Rühren keine Produktbildung nachzuweisen war und erst bei einer Reaktionstemperatur von 70 °C eine merkliche Reaktion unter Farbverschiebung des Ansatzes von hellgrau nach dunkelgrün einsetzte. Die Hydrolyse der nach dreitägiger Reaktionszeit erhaltenen dunkelbraunen Suspension ergab ein vollständig in Methylenchlorid lösliches Produktgemisch, daß einer säulenchromatographischen Trennung unterzogen wurde.

Die erste Produktfraktion enthielt gemäß DC-Vergleich das Diastereomerenmisch von 3,5-Diphenylpiperidin-2,6-dion (**63a** bzw. **63b**), wobei nur **63a** fraktioniert auskristallisierte (Ausbeute: 0.6 %).

Der Feststoff der nächsten Säulenfraktion fiel in Form eines weißen, kristallinen Pulvers an, erwies sich aber schon nach flüchtiger Betrachtung seiner NMR-Spektren als eine in unserer Versuchsreihe bisher noch nicht charakterisierte Substanz. Das Protonenresonanzspektrum wird von einer Signalgruppe im aromatischen Bereich ($\delta = 7.49-7.13$) dominiert, deren Intensität 15 Wasserstoffatomen entspricht und von drei Phenylgruppen verursacht wird. Im aliphatischen Bereich können zwei Dubletts ($\delta = 3.61$, 1H und $\delta = 2.17$, 1H) sowie ein nach erster Ordnung unlösbares Multiplettsignal ($\delta = 2.79-2.62$, 2H) detektiert werden, wobei die ungewöhnlich große Rest-Intensität des DMSO-D₆-Signals bei $\delta = 2.50$ ein darunterliegendes weiteres Protonensignal vermuten läßt.

Da die Verbindung überraschenderweise nicht in CDCl_3 lösbar war und die geringe zur Verfügung stehenden Substanzmenge keine ausgedehnten Löslichkeitsversuche in geeigneteren deuterierten Lösungsmitteln zuließ, mußte eine strukturelle Zuordnung der betreffenden Signale unterbleiben. Dagegen bereitet die Zuordnung der drei Resonanzen bei $\delta = 11.35$, 7.61 und 6.92 mit einer Intensität von jeweils einem H-Atom weniger Mühe. Die verbreiterten Signale lassen sofort auf austauschbare Protonen schließen und können durch Vergleich ihrer Lagen mit Spektrenaufnahmen der Verbindungen **63a** oder **63b** bzw. **30** in DMSO-D_6 einer Imid- bzw. Amidgruppe zugeordnet werden. Die Analyse des ^{13}C - bzw. DEPT-Spektrums bestätigt die bisher abgeleiteten Strukturelemente und zeigt überdies neben einem quartären C-Atom ($\delta = 52.7$) die Anwesenheit zweier Methin- bzw. Methylengruppen an ($\delta = 48.2$ und 45.7 bzw. $\delta = 43.1$ und 34.3).

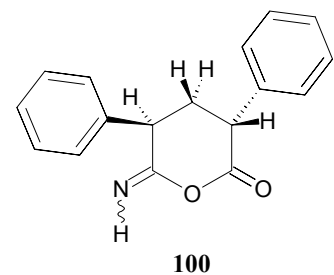
Eine vernünftige Kombination der oben verifizierten Strukturkomponenten ergibt 3-(3,5-Diphenyl-2,4-dioxopiperidin-3-yl)-2-phenylpropansäureamid (**99**) als Strukturvorschlag, dessen postulierte Summenformel $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ mit dem Ergebnis eines hochaufgelösten Massenspektrums (Molekülpeak bei $m/z = 412$) in Einklang steht (Ausbeute: 1 %). Eine nähere stereochemische Betrachtung zeigt, daß **99** drei stereogene



C-Atome besitzt und somit prinzipiell in vier diastereomeren Enantiomerenpaaren existieren kann. Das ^{13}C -NMR-Spektrum spiegelt aber eindeutig die Signale von nur einem Diastereomeren wider. Unter der Voraussetzung einer aus dem Spektrum ableitbaren freien Drehbarkeit der Phenylgruppen erweist sich das ($2R^*$, $3'S^*$, $5'R^*$)-Isomer als das günstigste, da in dieser Konfiguration die Phenylsubstituenten am weitesten voneinander weg weisen und ihre Drehbarkeit am wenigsten von anderen Molekülteilen beeinflusst wird. Uns erscheint deshalb die Bildung dieses Diastereomeren am plausibelsten, obwohl die endgültige Überprüfung der Konstitution und Konfiguration mittels Röntgenstrukturanalyse letztlich an der zu geringen Substanzmenge scheiterte.

Aus der dritten Produktfraktion kristallisierten schließlich weiße, watteartig verfilzte Nadelchen, deren ^1H -NMR-Spektrum neben Resonanzen zweier Phenylsubstituenten ($\delta = 7.17$ - 7.00 , 10H) zwei Signalgruppen im aliphatischen Bereich aufweist. Das erste Multipllett-Signal setzt sich aus zwei Quasi-Tripletts zusammen ($\delta = 3.20$, 1H und 3.14 , 1H), deren Lage auf zwei phenylsubstituierte Methingruppen schließen läßt. Ihrer chemischen Umgebungen unterscheiden sich dabei nur geringfügig voneinander. Das zweite Multipllett-Signal ($\delta = 2.43$ - 2.25 , 2H) kann nicht nach erster Ordnung analysiert werden, besitzt aber eine ähnliche chemische Verschiebung wie die Methylenprotonen in **63a** bzw. **63b**.

Komplettiert wird das Protonenresonanzspektrum durch zwei verbreiterte Signale bei $\delta = 6.12$ und 5.84. Das ^{13}C -NMR-Spektrum weist in bezug auf die chemischen Verschiebungen der detektierten Resonanzen eine verblüffende Ähnlichkeit mit den ^{13}C -NMR-Spektren von **63a** bzw. **63b** auf. Aus dieser Analogie lässt sich eine Verknüpfung der bisher abgeleiteten Strukturelemente zu einer -CHPh-CH₂-CHPh-Einheit folgern. Allerdings sind sowohl die beiden Phenyl- bzw. Methingruppen als auch die ihnen benachbarten Carbonyl-C-Atome chemisch **nicht** äquivalent. Diese Symmetriebedingung wird vom bisher nicht literaturbekannten 6-Imino-3,5-diphenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (**100**) erfüllt. Zudem besitzt es eine mit **63a** bzw. **63b** identische Summenformel von C₁₇H₁₅NO₂, die durch die Aufnahme eines hochaufgelösten Massenspektrums ermittelt wurde (Molekülpeak bei $m/z = 265$). Die beiden noch nicht zugeordneten Signale des ^1H -NMR-Spektrums werden somit durch das iminische Proton verursacht, während die Triplettgestalt der Methin-Protonen Hinweise auf das (3*R**, 5*R**)-Diastereomer liefert (Ausbeute: 15 %). Zahlreiche Versuche, einen röntgenfähigen Einkristall zur Ermittlung der Konfiguration zu erhalten, scheiterten am schlechten Kristallisationsverhalten des Tetrahydropyrans.



3.1.2.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Ein plausibler Bildungsweg zu 3-(3,5-Diphenyl-2,4-dioxopiperidin-3-yl)-2-phenylpropansäureamid (**99**) wird durch Abb. 43 veranschaulicht.

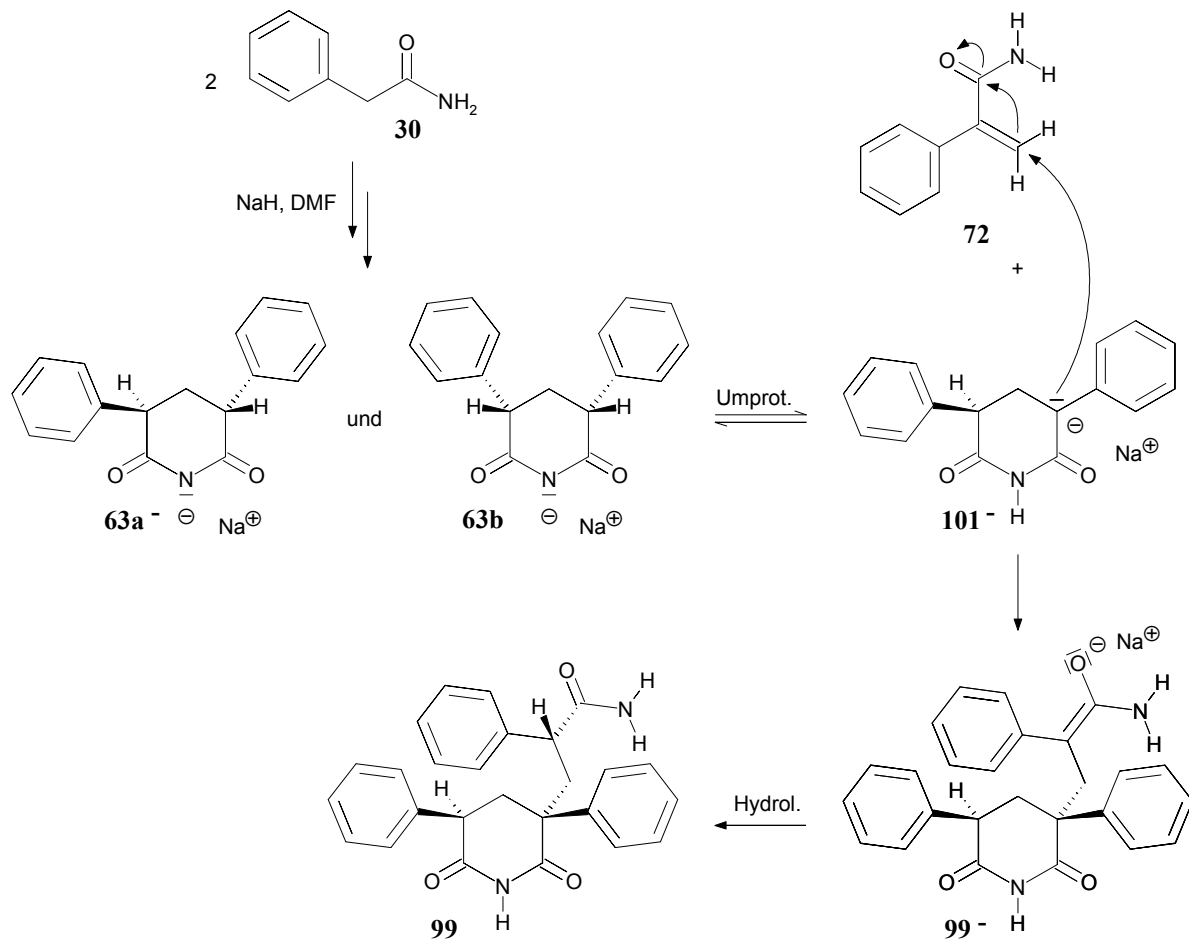


Abb. 43

Zunächst reagieren wieder zwei Phenylelessigsäureamid-Moleküle (**30**) mit DMF gemäß Abb. 32 (S. 43) zu den Imid-Anionen **63a⁻** und **63b⁻**. Beide stehen durch Umprotonierung mit dem Carbanion **101⁻** im Gleichgewicht, so daß dessen nucleophiler Angriff auf das β -C-Atom von **72** unter Knüpfung einer C-C-Bindung möglich wird. Durch die wäßrige Aufarbeitung entsteht schließlich **99**.

Die Bildung von 6-Imino-3,5-diphenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**100**) (Abb. 44, S. 56) kann ebenfalls aus Abb. 32 abgeleitet werden. Das durch die Dimerisierungsreaktion von **30** unter Methylengruppeninkorporierung entstandene Intermediat **73⁻** greift hier durch sein Amid-Enolat-Sauerstoffatom die benachbarte Amid-Carbonylgruppe nucleophil an.

Das dadurch gebildete Zwischenprodukt **102⁻** reagiert unter Abspaltung von NH_3 zu **103⁻**, dessen Enamin-Strukturelement sich zur tautomeren Imin-Form **100⁻** umwandelt. Somit reagieren im Vergleich zum Bildungsmechanismus der cyclischen Imide **63a** bzw. **63b** nicht die zu **73⁻** tautomeren Formen **74a⁻** und **74b⁻** unter Cyclisierung und NH_3 -Abspaltung, sondern **73⁻** selbst.

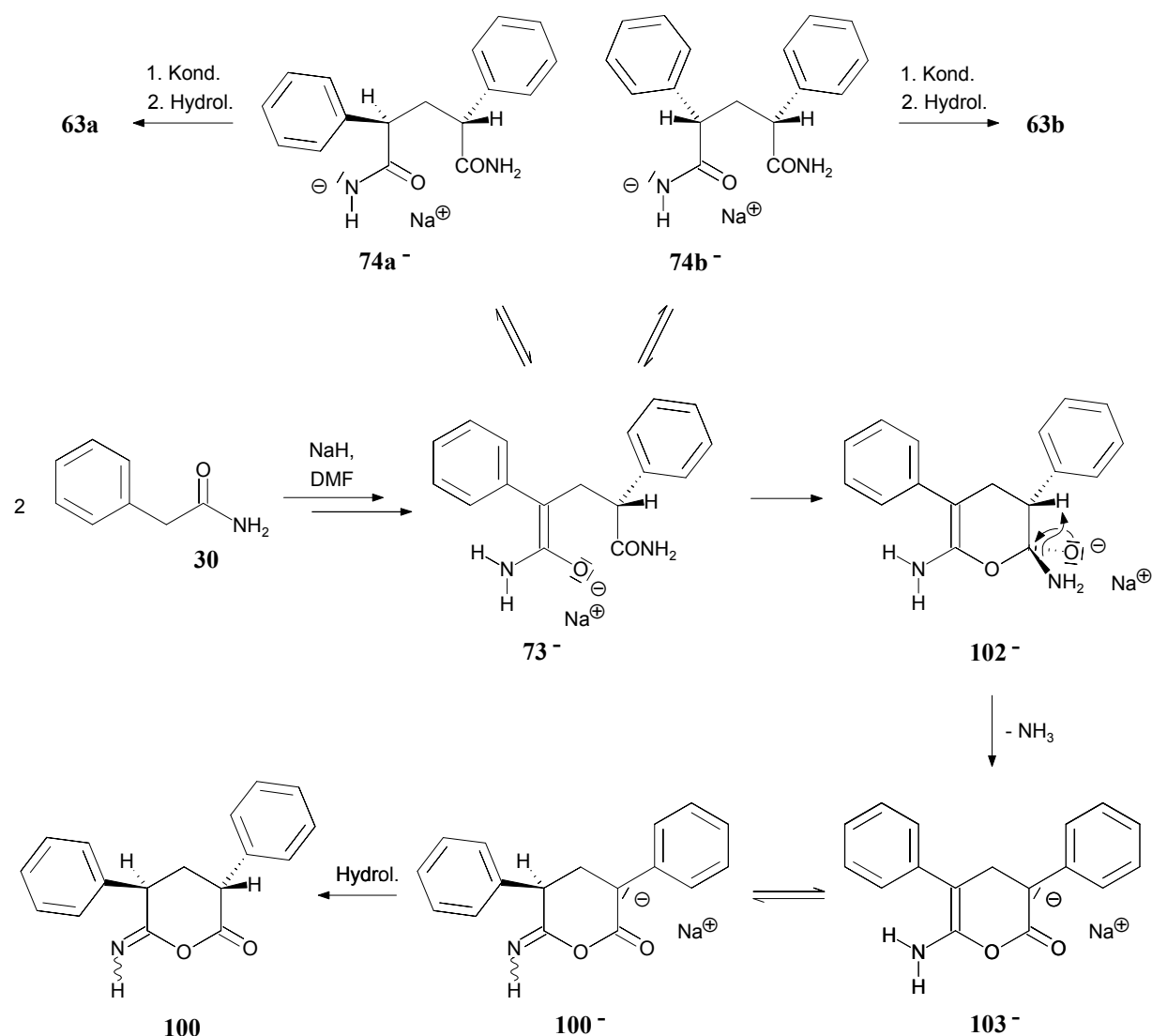


Abb. 44

Obwohl die Reaktionstemperatur im Vergleich zum vorhergehenden Ansatz deutlich gesenkt worden war, bewirkte sie nicht die erhoffte Vermeidung NaH -induzierter Methyleninkorporierungsreaktionen. Zwar ließ sich die Bildung der cyclischen Imide **63a** und **63b** weitgehend unterdrücken, im Gegenzug entstanden die Verbindungen **99** und **100** jedoch in einer beträchtlichen Gesamtausbeute von 15 %, so daß sich der Anteil an Methyleninkorporierungsprodukten im Vergleich zum Rückfluß-Ansatz (5 %) sogar drastisch erhöht hat.

Dies liegt offensichtlich darin begründet, daß vor allem die Edukt-verzehrende Parallelreaktion zum Dihydroxypyridin-Derivat **62** (Abb. 31, S. 41) bei 70 °C Reaktionstemperatur noch nicht einsetzt, während andererseits unter Rückflußbedingungen eine Beschleunigung möglicher anionischer Polymerisationsreaktionen nicht auszuschließen ist. Diese könnten z. B. durch die Umsetzung von **101⁻** mit **72** zu **99⁻** eingeleitet werden, wobei die Addition einer weiteren 2-Phenylacrylsäureamid-Einheit zum Anion **104⁻** usw. führt (Abb. 45).

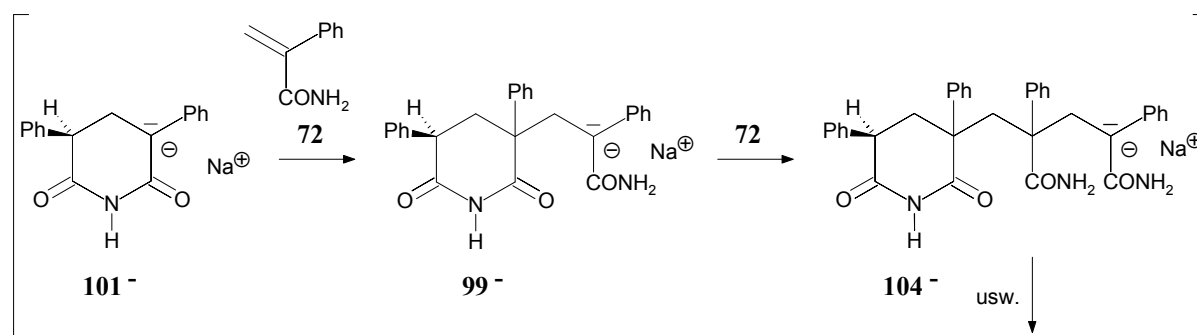


Abb. 45

3.1.3 Umsetzung von Phenylacrylsäureamid mit Paraformaldehyd und NaH in DMF bei maximal 130 °C unter Argon

Die überraschend „hohe“ Ausbeute an Methyleninkorporierungsprodukten bei nur 70 °C Reaktionstemperatur schwächt die in Kap. 3.1.1.2 (S. 47) diskutierte These der Beteiligung von *in situ* gebildetem Formaldehyd erheblich. Sollte dieser dennoch die Inkorporierungsreaktionen initiieren, müßte z. B. Paraformaldehyd in der Reaktionsmischung die Umsetzungen zu den Verbindungen **63a**, **63b**, **99** oder **100** signifikant beschleunigen und somit eine deutliche Erhöhung des Anteils dieser Verbindungen an der Gesamtproduktausbeute bewirken. Zur Überprüfung dieses Sachverhalts wurde daher **30** mit NaH in Gegenwart von Paraformaldehyd in DMF drei Stunden auf 70 °C erhitzt. Da die dünnschichtchromatographische Überprüfung der Reaktionsmischung zunächst keine nennenswerte Produktbildung zeigte, erhöhten wir die Reaktionstemperatur auf 110 °C. Die nach drei Stunden Reaktionszeit durchgeführte DC-Kontrolle des inzwischen dunkelgrün gefärbten Ansatzes wies zwar tatsächlich auf die Entstehung der cyclischen Imide **63a** und **63b** hin, allerdings war die Intensität der beiden Produktflecken nur schwach ausgeprägt. Um die schlechte Produktbildungsrate zu verbessern ohne potentiell möglichen anionischen Polymerisationsreaktionen zu stark Vorschub zu leisten, wurde der Ansatz ein letztes Mal sechs Stunden bei einer Reaktionstemperatur von 130 °C gerührt. Die abschließende DC-Überprüfung zeigte jetzt hauptsächlich die erfolgte Bildung des Dihydroxypyridin-Derivats **62** an, das nach Aufarbeitung in 2 %iger Ausbeute isoliert werden konnte.

Die Tatsache, daß ein parallel durchgeführter Kontrollansatz ohne Paraformaldehyd über den gesamten Reaktionsverlauf die gleichen DC-Kontrollergebnisse aufwies und ebenso **62** in einer vergleichbaren Ausbeute isolierbar war, zeigt deutlich, daß Paraformaldehyd unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht wesentlich in das Reaktionsgeschehen eingreift und sich die postulierte Beteiligung von Formaldehyd an der Entstehung methyleninkorporierter Produkte so nicht erhärten läßt.

3.1.4 Umsetzungen von Phenyllessigsäureamid mit NaH in DMF bei maximal 154 °C in Gegenwart von Luftsauerstoff

Da bisher keine Verbindungen isoliert werden konnten, die auf die Wirkungsweise von **30⁻** als Ein-Elektronendonator bzw. auf die Fähigkeit von DMF als Ein-Elektronenakzeptor hinweisen, führten wir mehrere Ansätze von **30** mit NaH in DMF bei verschiedenen Reaktionstemperaturen in Gegenwart von getrockneter Luft durch. Der Luftsauerstoff sollte aufgrund seines positiveren Reduktionspotentials im Vergleich zu DMF ($O_2/O_2^{\bullet-}$: $E_{Red} = -0.60$ V [DMF]⁽⁵²⁾ vs. DMF/DMF^{•-}: $E_{Red} = -2.01$ V⁽⁵³⁾) Ein-Elektronen-Übertragungsreaktionen von **30⁻** unter Bildung des Phenyl-essigsäureamid-Radikals (**30[•]**) erheblich forcieren. Dessen Entstehung müßte sich dann in der Bildung diverser Dimerisierungsprodukte (vgl. Kap. 3.1.1, S. 36) niederschlagen⁽⁵⁴⁾.

3.1.4.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

Wir ließen einen erste Reaktionsansatz 22 Stunden bei Raumtemperatur rühren, wobei die ursprünglich weiße Suspension einen raschen Farbwechsel über gelb nach graugrün vollzog. Die dünnschichtchromatographische Überprüfung zeigte die Bildung mehrerer Produkte an, jedoch waren die Substanzflecken nur schwach ausgeprägt. Zur Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit wurde die Temperatur auf 70 °C erhöht und der Kolbeninhalt weitere 24 Stunden gerührt. Die DC-Kontrolle der gelben Suspension zeigte deutlich, daß mindestens ein Produktfleck an Intensität gewonnen hatte, während neue Substanzen auf Kosten anfangs detektierbarer Verbindungen entstanden waren. Bei der Hydrolyse der Reaktionsmischung fiel ein gelbweißer Feststoff aus, der sich hartnäckig zahlreichen Umkristallisierungsversuchen in vielen Lösungsmitteln widersetzte.

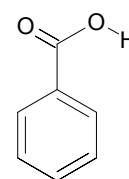
⁽⁵²⁾ siehe dazu Lennart Ebersson, *Electron Transfer Reactions in Organic Chemistry*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg **1987**, Kapitel VI.1 S. 86.

⁽⁵³⁾ M. Okubo, M. Tanaka, Y. Murata, N. Tsurusaki, Y. Omote, Y. Ikubo, K. Matsuo, *Chem. Lett.* **1991**, 1965.

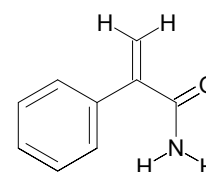
⁽⁵⁴⁾ H. Kropf, E. Müller, A. Weickmann in Houben-Weyl, *Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Auflage, **1981**, Bd. IV/1a, S. 73.

Obwohl das Lösen und Reinigen dieses Feststoffs letztlich in siedendem DMF gelang, scheiterten NMR-spektroskopische Untersuchungen an der zu geringen Löslichkeit einer genügend großen Stoffmenge in DMSO-D₆ oder DMF-D₇, selbst bei erhöhter Temperatur. Das Massenspektrum der Substanz zeigt einen Molekülpeak bei $m/z = 441$, jedoch können die detektierten Bruchstücke weder zweifelsfrei identifiziert werden, noch läßt ihre Kombination einen seriösen Strukturvorschlag zu.

Ein aufschlußreicheres Ergebnis lieferte die säulenchromatographische Trennung des CH₂Cl₂-Auszugs des wäßrigen Filtrats. Aus der einzigen verwertbaren Produktfraktion konnte ein Feststoff isoliert werden, der in Form eines weißen, kristallinen Pulvers anfiel. Dieses erweist sich anhand seiner massenspektrometrischen und NMR-spektroskopischen Daten sowie seines Schmelzpunkts als Benzoesäure (**105**) (Ausbeute: 16 %).


105

In einem Wiederholungsansatz konnte aus einer zweiten Produktfraktion ein weiterer Feststoff gewonnen werden, der ebenfalls in Form eines weißen Pulvers anfiel. Das zugehörige linienarme ¹H-NMR-Spektrum besitzt als auffälligstes Merkmal zwei dicht nebeneinanderliegende Singulett-Signale im olefinischen Bereich ($\delta = 5.72$ und 5.68) mit einer jeweiligen Intensität von einem H-Atom. Daneben verursacht eine Phenylgruppe ein Signalmultipllett im Bereich $\delta = 7.46$ - 7.31 (5H) während zwei verbreiterte Signale bei $\delta = 7.63$ (1H) und 7.30 (1H) von Protonen einer Carboxamidgruppe stammen. In diesem Kontext lassen sich die anfangs erwähnten olefinischen Wasserstoffatome einer endständigen Methylengruppe zuordnen, wenn auch zwischen den nicht isochronen Kernen **keine** geminale Kopplung zu beobachten ist⁽⁵⁵⁾. Damit ergibt sich als Strukturvorschlag


72

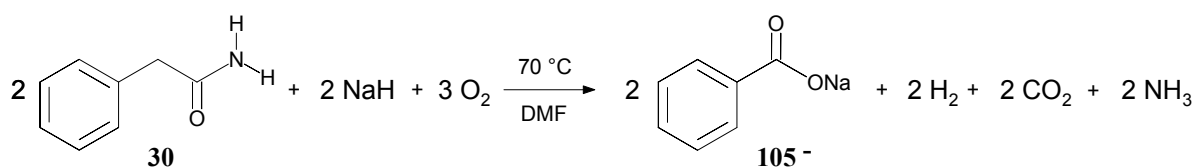
2-Phenylacrylsäureamid (**72**), dessen olefinisches quartäres C-Atom im ¹³C-NMR-Spektrum ein Signal bei $\delta = 145.1$ hervorruft. Die verbleibenden Resonanzen im Spektrum bestätigen ebenfalls die oben postulierte Struktur. Da **72** in einer Menge von insgesamt nur 9 mg (0.3 % Ausbeute) erhalten werden konnte, lassen sich daraus keine weiteren Schlüsse ziehen.

⁽⁵⁵⁾Dieses Phänomen tritt z. B. auch im ¹H-NMR-Spektrum von Methylenbernsteinsäureanhydrid auf; W. W. Simons, M. Zanger, *The Sadtler Guide To NMR Spektren*, Sadtler Research Laboratories, Inc., Philadelphia, Pennsylvania, **1972**, S. 258.

Trotz der erhöhten Gefahr von oxidativen Abbaureaktionen bei gesteigerten Reaktionstemperaturen wurde zum Abschluß der Versuchsreihe ein Ansatz oben beschriebener Zusammensetzung 21 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Obwohl die DC-Kontrolle der zuletzt grünbraun gefärbten Reaktionsmischung eine noch größere Produktvielfalt im Vergleich zu den vorab besprochenen Umsetzungen anzeigte, konnte nach der Aufarbeitung nur Benzoesäure (**105**) in einer Ausbeute von 3 % erhalten werden.

3.1.4.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Die Gegenwart von Luftsauerstoff beeinflusst die Umsetzung von Phenyllessigsäureamid (**30**) mit NaH in DMF drastisch. Als Hauptreaktion erweist sich – auch bei einer gemäßigten Reaktionstemperatur von 70 °C – eine oxidative Kettenverkürzungsreaktion zum Anion der Benzoesäure (**105⁻**). Formal läßt sich für diese Reaktion folgende Bruttogleichung aufstellen:



Das verblüffende Reaktionsverhalten von **30** erscheint um so bemerkenswerter, da in Abwesenheit von Schwermetallsalzen weder bei Phenyllessigsäure (**30**) noch bei Phenyllessigsäure-Derivaten oxidative Decarboxylierungsreaktionen mittels Sauerstoff literaturbekannt sind⁽⁵⁶⁾. Aus dem Befund, daß erst das zu Beginn der Umsetzung generierte Phenyllessigsäureamid-Anion (**30⁻**) in der Lage ist, die oxidative Abbaureaktion einzuleiten⁽⁵⁷⁾, läßt sich schließen, daß der primäre Oxidationsschritt durch eine Ein-Elektronen-Übertragung von **30⁻** auf O₂ erfolgt (Abb. 46, S. 61).

⁽⁵⁶⁾Über eine oxidative Decarboxylierung von Diphenyllessigsäure zu Benzophenon mittels Luftsauerstoff in Gegenwart katalytischer Mengen von Cu(I)salzen berichten O. Toussaint, P. Capdevielle und M. Maumy in *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 3819.

In Anwesenheit von Cer(IV)ammoniumnitrat gelingt die oxidative Decarboxylierung von ringsubstituierten Phenyllessigsäuren zu den entsprechenden Benzaldehyden mittels Sauerstoff; W. S. Trahanovsky, J. Cramer, D. W. Brixius, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 69, 1077.

⁽⁵⁷⁾Zur Bedeutung von Autoxidationen, in denen alkalimetallorganische Verbindungen oder Carbanionen, die intermediär durch Basenangriff auf CH-Säuren erzeugt werden, eine Rolle spielen, siehe H. F. Ebel, A. Lüttringhaus in Houben-Weyl, *Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Auflage, **1970**, Bd. XIII/1, S. 556f.
Eine oxidative Decarboxylierung von Phenyllessigsäure zu Benzaldehyd führten H. H. Wasserman und B. H. Lipshutz durch; *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 51, 4611.

Das dabei entstandene Amid-Radikal **30[•]** addiert daraufhin ein Sauerstoffmolekül unter Bildung des Peroxyl-Radikals **106[•]**, das seinerseits ein Elektron von einem Eduktmolekül-Anion **30⁻** abstrahiert. Durch diesen Schritt wird das Peroxyl-Anion **106⁻** erzeugt, das mit dem Hydroperoxid-Anion **107⁻** im Gleichgewicht steht. Letzteres reagiert anschließend unter Abspaltung von NaOH zum Oxophenyllessigsäureamid (**108**), dessen Ketogruppe einen nucleophilen Angriff durch ein – in einer zweiten Reaktionskette generiertes – Peroxyl-Anion **106⁻** erleidet. Das Addukt **109⁻** zerfällt unter Eliminierung von Isocyansäure zu Natriumbenzoat (**105⁻**) und Hydroxyphenyllessigsäureamid (**110**), dessen Methin-Wasserstoffatom durch die benachbarte Hydroxygruppe so stark aktiviert ist, daß es sich radikalisch mit einem Sauerstoffmolekül abspalten läßt. Das derart gebildete Hydroxyphenyllessigsäureamid-Radikal (**110[•]**) addiert daraufhin O₂, um nach einer letzten Wasserstoffabstraktion Hydroperoxyhydroxyphenyllessigsäureamid (**111**) zu bilden. Letzteres reagiert – ähnlich wie Addukt **109⁻** – unter Abspaltung von Isocyansäure und Wasser zu Benzoesäure (**105**).

Der komplexe Reaktionsablauf in Abb. 46 läßt sich leichter erfassen, wenn er in vier Teilmechanismen untergliedert wird. Die ersten Reaktionsschritte umfassen eine Oxidationsreaktion durch O₂ nach einem Elektronenabstraktionsmechanismus⁽⁵⁸⁾ (**30⁻** → **106⁻**). Das Primärprodukt **106⁻** zerfällt anschließend zum Keto-Amid **108⁽⁵⁹⁾**, das seinerseits eine Reaktionsfolge eingeht, die analog zu einer oxidativen Decarboxylierung von Ketocarbonsäuren mittels Wasserstoffperoxid in alkalischem Medium verläuft⁽⁶⁰⁾ (**108** → **105⁻**). Die gleichzeitig gebildete Hydroxyverbindung **110** wird durch O₂ nach einem Wasserstoffabstraktionsmechanismus⁽⁶¹⁾ weiteroxidiert (**110** → **111**). Das Intermediat **111** unterliegt letztlich einer oxidativen „Decarboxylierungsreaktion“ zu **105**.

Während die Entstehung der Benzoesäure (**105**) entscheidend von der Gegenwart des Luftsauerstoffs abhängt, kann die Erzeugung von 2-Phenylacrylsäureamid (**72**) zwangloser ohne O₂-Beteiligung erklärt werden, wie bereits in Abb. 32 (S. 43) gezeigt wurde.

⁽⁵⁸⁾H. Kropf, E. Müller, A. Weickmann in Houben-Weyl, *Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Auflage, **1981**, Bd. IV/1a, S. 73, und dort zitierte Literatur.

⁽⁵⁹⁾Zum basenkatalysierten Zerfall von Hydroperoxiden in Ketone siehe N. Kornblum, H. E. De la Mare, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 810.

⁽⁶⁰⁾J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1992**, S. 1175; Ogata, Sawaki, Shiroyama, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 4061.

⁽⁶¹⁾siehe Lit.⁽⁵⁸⁾, S. 72;

J. A. Howard in J. K. Kochi, *Free Radicals*, John Wiley & Sons, New York **1973**, Vol. II, S. 3.

Obwohl sich weder **63a**, **63b** noch andere mögliche Folgeprodukte (z. B. **99** oder **100**) aus den Umsetzungen in Gegenwart von Luft in Substanz gewinnen ließen, beweist die Isolierung von 2-Phenylacrylsäureamid (**72**), daß dessen Bildung ausgehend von **30** durch Reaktion mit NaH in DMF tatsächlich stattfinden kann und somit seine Funktion als Zwischenprodukt in den entsprechenden Mechanismen grundsätzlich möglich ist.

Die gegenüber der Reaktionsführung bei 70 °C drastisch verringerte Ausbeute an Benzoesäure (**105**) bei der Umsetzung unter Rückflußbedingungen (3 % vs. 16 %) scheint hauptsächlich die Folge eines veränderten Aufarbeitungsmodus' zu sein. Während wir den Kolbeninhalt des 70 °C-Ansatzes nach Ablauf der Reaktionszeit sofort hydrolysierten, wurde das aus dem Rückflußansatz resultierende Reaktionsgemisch vor der Hydrolyse unter Wasserstrahlvakuum von DMF befreit. Bei Anwendung dieser Aufarbeitungsmethode nach einer Umsetzung bei 70 °C betrug die Ausbeute an Benzoesäure ebenfalls nur 3 %.

3.1.5 Umsetzung von Phenyllessigsäureamid mit CaH₂ in DMF unter Rückfluß und Argon

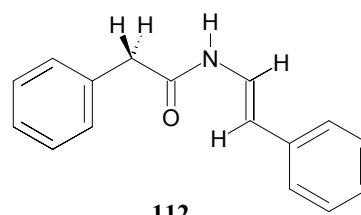
Ein letzter Versuch, Phenyllessigsäureamid (**30**) für SET-gestützte Verknüpfungsreaktionen zu aktivieren, bestand darin, die bisher verwendete Base NaH durch CaH₂ zu ersetzen, da von letzterer im Gegensatz zu NaH und KH keine reduktive Beteiligung an Dimerisierungsreaktionen von Carbonylverbindungen unter Methyleninkorporierung in Gegenwart von DMF literaturbekannt ist.

3.1.5.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

Wir erhitzen eine Suspension von CaH₂ und **30** in DMF sechs Stunden unter Rückfluß. Während der Hydrolyse der zuletzt rot gefärbten Reaktionsmischung fiel ein weißgelber Niederschlag aus, der in CH₂Cl₂ gelöst und anschließend säulenchromatographisch in seine Komponenten zerlegt wurde.

Aus der ersten verwertbaren Fraktion konnte ein Feststoff in Form von weißen, verfilzten Nadelchen gewonnen werden, deren ¹H-NMR-Spektrum im aliphatischen Bereich ein Singulett bei $\delta = 3.67$ (2H) aufweist. Vergleicht man diese Signallage mit der ¹H-Resonanz der Methylengruppe von Phenyllessigsäureamid (**30**) ($\delta = 3.57$), läßt sich das Produktsignal einer Methylenfunktion mit nahezu gleicher chemischer Umgebung zuordnen.

Im olefinischen Bereich zeigt sich ein Dublett bei $\delta = 5.96$ (1H), dessen Kopplungskonstante mit $^3J = 14.3$ Hz auf ein *trans*-ständiges Pendant hinweist, das bei $\delta = 7.48$ (1H) in Gestalt eines Dubletts von Dubletts detektiert wird. Die zusätzliche Kopplung ($^3J = 10.8$ Hz neben $^3J = 14.5$ Hz) zeigt, daß das Ethylenstrukturelement an einem Ende mit einer weiteren protonen tragenden Funktion verknüpft sein muß. Da das Spektrum nur noch ein Signalmultipllett im Bereich von $\delta = 7.42$ -7.11 mit einer Intensität von elf Protonen aufweist, muß sich die Resonanz des Kopplungspartners unter den Protonensignalen zweier Phenylgruppen befinden. Unter der Annahme, daß es sich hier um ein Signal eines amidischen H-Atoms handelt, steht das *trans*-Derivat von *N*-Styrylphenylelessigsäureamid (**112**) (Ausbeute: 5 %) mit allen vorgestellten ^1H -NMR-Daten in Einklang, was sich mit einem ^{13}C -NMR- bzw. DEPT-Spektrum untermauern läßt. Ein Molekülpeak bei $m/z = 237$ im Massenspektrum bestätigt die postulierte Summenformel von $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$.



Die zweite Produktfraktion enthielt einen Feststoff in Form von farblosen, kleinen Nadelchen, deren spektroskopische Daten mit dem ^1H -NMR- bzw ^{13}C -NMR-Spektrum des bereits in Kapitel 3.1.1.1 (S. 39) vorgestellten 3,5-Diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-ons (**65**) identisch sind (Ausbeute: 3 %).

Aus der letzten Säulenfraktion kristallisierten schließlich silbrigglänzende, blättchenartige Kristalle, deren Aussehen sofort auf nicht umgesetztes Phenylelessigsäureamid (**30**) schließen ließen (Ausbeute: 35 %), wie durch ^1H -NMR- sowie Schmelzpunkts-Vergleich bestätigt wurde.

3.1.5.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Die überraschende Reaktion von Phenylelessigsäureamid (**30**) mit CaH_2 in DMF zu den Verbindungen **112** und **65** in einer Gesamtausbeute von 8 % zeigt, daß das Erdalkalihydrid neben der erwarteten Basizität ein nicht zu vernachlässigendes Reduktionsvermögen gegenüber Carboxamidverbindungen besitzen muß. Unter Berücksichtigung dieses Aspekts kann die Entstehungsweise von **112** durch die in Abb. 47 (S. 66) veranschaulichten Reaktionsfolge beschrieben werden.

Zunächst initiiert CaH_2 die Kondensation zweier Phenylelessigsäureamid-Einheiten (**30**) zum Imid-Anion **113⁻**, das mit der tautomeren Form **114⁻** im Gleichgewicht steht. Die Carbonylgruppe in **114⁻** erfährt daraufhin einen nucleophilen Angriff eines Hydrid-Ions, wodurch das dianionische Intermediat **115²⁻** gebildet wird. Dieses befindet sich wiederum mit dem Tautomeren **116²⁻** im Gleichgewicht. Die koordinierende Wirkung des $\text{Ca}^{2\oplus}$ -Ions unterstützt jetzt die Abspaltung der Hydroxygruppe unter Erzeugung von **117⁻**, welches anschließend zum *N*-Styrylphenylelessigsäureamid-Anion (**112⁻**) umgelagert wird.

Daß auch DMF in Anwesenheit von CaH_2 aktiv in das Reaktionsgeschehen eingreift, beweist die Bildung von 3,5-Diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-on (**65**). Dessen Entstehungsweise wurde schon in Kap. 3.1.1.2 (Abb. 42, S. 51) im Zusammenhang mit der Umsetzung von **30** mit NaH in DMF unter den gleichen Temperaturbedingungen vorgestellt. Da die Ionenradien des Na^{\oplus} - bzw. $\text{Ca}^{2\oplus}$ -Ions bei einer Koordinationszahl von 6 mit 116 bzw. 114 pm nahezu identisch sind⁽⁶²⁾, kann eine ähnliche koordinierende Wirkung der beiden Ionen vorausgesetzt werden. Ein analoger Reaktionsablauf zur Bildung von **65** erscheint daher sehr wahrscheinlich.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß **30** mit CaH_2 im Vergleich zu NaH in einer vierfach kürzeren Reaktionszeit eine sechsmal höhere Ausbeute an **65** liefert, während die Erzeugung von **112** offensichtlich nur mit CaH_2 gelingt. Cyclische Imide wie z. B. **63a** oder **63b** konnten beim CaH_2 -Ansatz überhaupt nicht isoliert werden.

⁽⁶²⁾Holleman-Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter-Verlag, Berlin, New York 1995, 101. Auflage, S. 1838f.

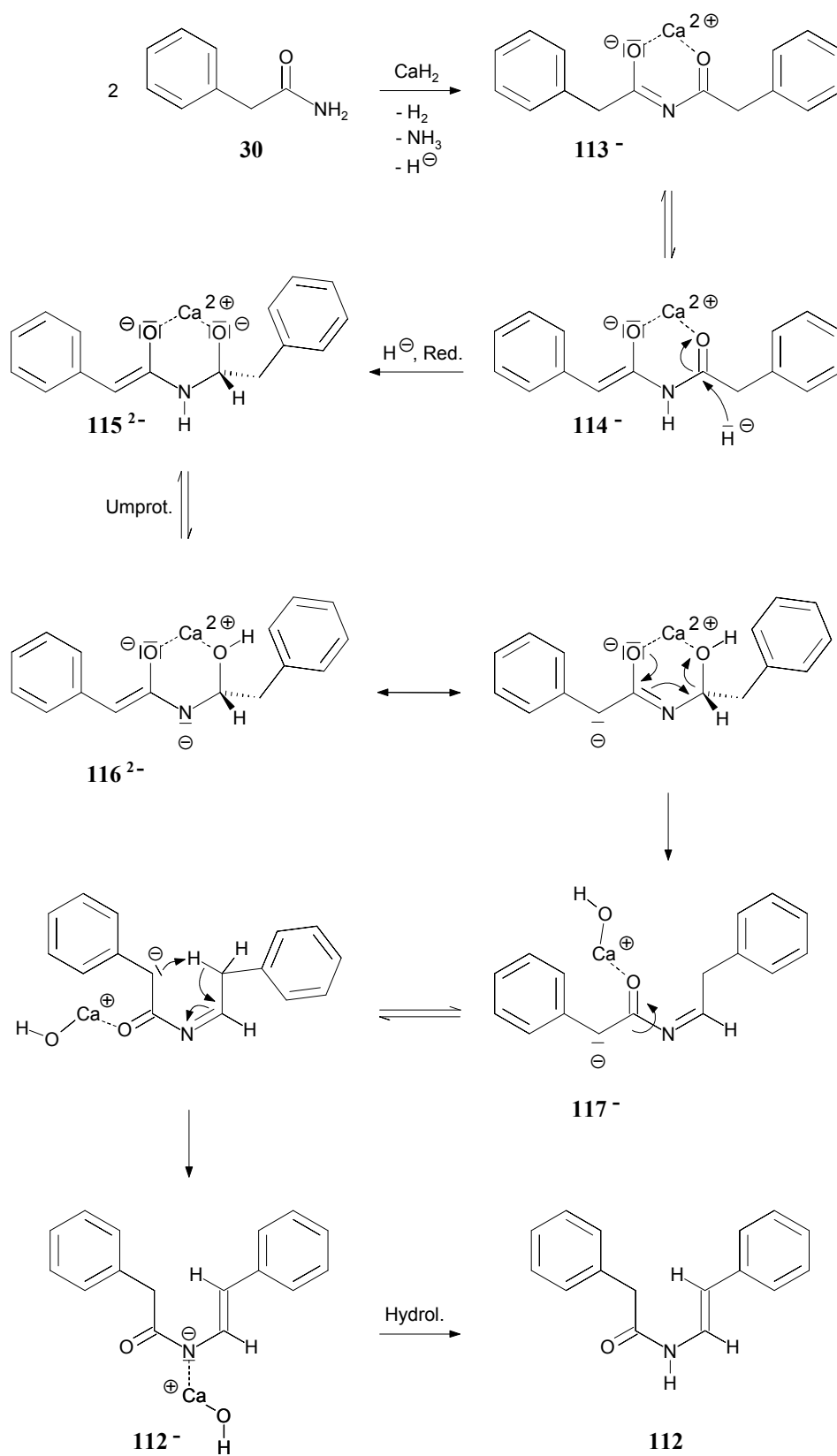


Abb. 47

3.2 Reaktionen von Phenyllessigsäureanilid

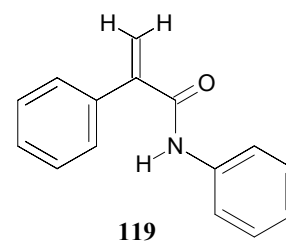
3.2.1 Umsetzung von Phenyllessigsäureanilid mit NaH in DMF bei 100 °C unter Argon

Da sich aus den zuvor beschriebenen Umsetzungen von Phenyllessigsäureamid (**30**) keine Produkte isolieren ließen, die für das Mitwirken von SET-Prozessen sprechen, wurde im folgenden der Einfluß von ein- oder zweifach substituierten Säureamidgruppen auf die Elektronendonorfähigkeit der entsprechenden deprotonierten Phenyllessigsäureamid-Derivate untersucht. Dabei stand zuerst das Reaktionsverhalten von Phenyllessigsäureanilid (**118**) gegenüber NaH in DMF im Blickpunkt unseres Interesses. Der Stickstoff-gebundene Phenylrest sollte in erster Linie die Bildung cyclischer Produkte wie **62-65** sowie **99** und **100** verhindern und somit indirekt die Entstehung von SET-gestützten Produkten fördern.

3.2.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

Wir lösten **118** in DMF und rührten den Ansatz nach Zugabe von NaH drei Stunden bei 100 °C. Die anfangs weißgraue Suspension verwandelte sich dabei in eine rotbraune Reaktionsmischung, deren Dünnschichtchromatogramm u. a. zwei intensive Produktflecken aufwies. Der im Verlauf der Hydrolyse erhaltene fleischfarbene Niederschlag wurde in Methylenchlorid aufgenommen und einer säulenchromatographischen Trennung unterworfen.

Aus der ersten verwertbaren Produktfraktion kristallisierten weiße, watteartig verfilzte Nadelchen, deren ¹H-NMR-Spektrum im Vergleich zum Eduktspektrum nur wenige Abweichungen aufzeigt. Der signifikante Unterschied besteht im Vorhandensein zweier Singulett-Signale im olefinischen Bereich bei $\delta = 5.94$ (1H) und $\delta = 5.73$ (1H), während die im Spektrum von **118** durch die Methylenebrücke verursachte Resonanz bei $\delta = 3.64$ im Produktspektrum verschwunden ist. Da die ¹³C-NMR-Daten neben einem quartären C-Atom bei $\delta = 145.3$ aber dennoch die Existenz einer – jetzt olefinischen – Methylenebrücke anzeigen ($\delta = 117.6$), kann es sich bei der gesuchten Verbindung nur um 2-Phenylacrylsäureanilid (**119**) handeln (Ausbeute: 28 %), was auch das hochaufgelöste Massenspektrum bestätigt (Molekülpeak bei $m/z = 223$, Summenformel: C₁₅H₁₃NO).



Die Tatsache, daß zwischen den nicht isochronen Kernen der olefinischen Protonen **keine** geminale Kopplung zu erkennen ist, deckt sich mit den Daten eines Vergleichsspektrums aus der Literatur⁽⁶³⁾.

Aus der zweiten Säulenfraktion konnte nicht umgesetztes Edukt **118** (Ausbeute: 14 %) zurückgewonnen werden.

3.2.1.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

In Anlehnung an die Anfangssequenz der Reaktionsfolge in Abb. 32 (S. 43) kann die Bildung von 2-Phenylacrylsäureanilid (**119**) wie folgt dargestellt werden (Abb. 48).

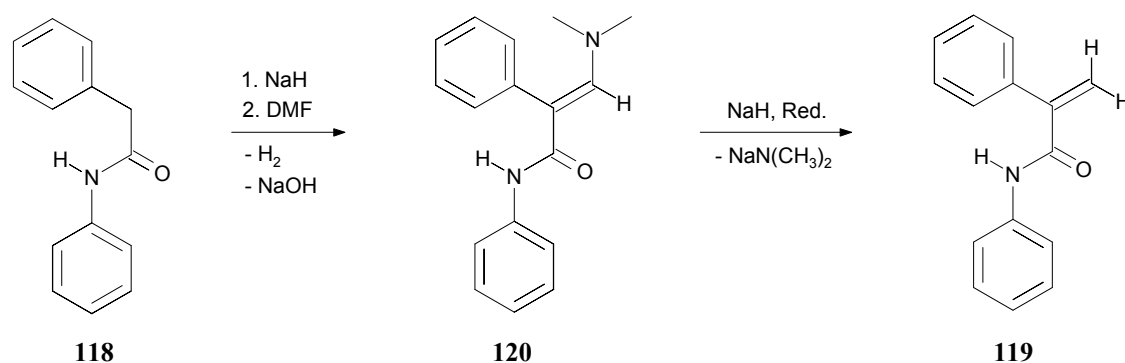


Abb. 48

Das Anilid **118** reagiert zunächst mit NaH und DMF unter Abspaltung von H₂ und NaOH zum Enamin-Amid **120**, das daraufhin mittels NaH unter Eliminierung von NaN(CH₃)₂ zu **119** reduziert wird.

Dieses Ergebnis erhärtet die in Kap. 3.1.4.2 (S. 62) aufgestellte These, daß die Bildung des analogen 2-Phenylacrylsäureamids (**72**) bei der entsprechenden Umsetzung von Phenylelessigsäureamid (**30**) unter Druckluft tatsächlich ohne Sauerstoff-Beteiligung stattfindet.

⁽⁶³⁾R. R. Kostikov, *J. Org. Chem. USSR* (Engl. Trans.), **1977**, *13*, 1721.

3.2.2 Umsetzung von Phenyllessigsäureanilid mit NaH in DMF bei 110 °C in Gegenwart von Luftsauerstoff

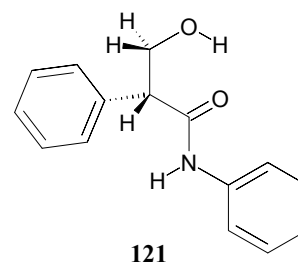
Zwar konnte durch den Ersatz des unsubstituierten Amids **30** durch das Anilid **118** die Erzeugung von Methyleninkorporierungsprodukten verhindert werden, doch ließen sich auch hier keine Substanzen isolieren, die auf SET-Prozesse zurückzuführen sind. Da Sauerstoff gegenüber DMF die besseren Ein-Elektronenakzeptoreigenschaften besitzt, wiederholten wir die Umsetzung von **118** in Gegenwart von getrockneter Luft. Möglicherweise verhindert nämlich der Stickstoff-gebundene Phenylsubstituent den während der Reaktion von **30** unter ähnlichen Bedingungen stattfindenden oxidativen Abbau des Amids und unterstützt dadurch mittelbar die Entstehung SET-induzierter Kopplungsprodukte.

3.2.2.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

Nach sechsständigem Rühren einer Mischung aus **118** und NaH in DMF bei 110 °C erhielten wir eine ockerfarbene Suspension, deren DC-Kontrolle die Bildung mehrerer Produkte anzeigte. Die Hydrolyse der Reaktionsmischung ergab im Gegensatz zum zuvor beschriebenen Ansatz eine ockerfarbene wäßrige Lösung, deren Methylenchlorid-Extrakt säulenchromatographisch getrennt wurde.

Der Feststoff der ersten Säulenfraktion fiel in Form eines weißen, kristallinen Pulvers an und entpuppte sich gemäß $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Gemisch von 2-Phenylacrylsäureanilid (**119**) (Ausbeute: 8 %) und nicht umgesetztem Edukt **118** (Ausbeute: 26 %).

Aus der zweiten Säulenfraktion kristallierten weiße, verfilzte Nadelchen, deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum im aromatischen Bereich ein Multiplett bei $\delta = 7.44\text{--}7.25$ und ein Triplet bei $\delta = 7.09$ mit einer Gesamtintensität von 11 H-Atomen aufweist. Diese Resonanzen werden von einem Phenyl- und einem Anilid-Substituenten verursacht, wobei das hochfeldverschobene Triplettsignal durch Vergleich mit dem Eduktspektrum eindeutig dem *para*-ständigen H-Atom der Stickstoff-gebundenen Phenylgruppe zuzuordnen ist. Das amidische Proton bleibt unter dem Multiplett-Signal verborgen. Im aliphatischen Bereich kann bei $\delta = 4.21$ (1H) ein schlecht aufgelöstes Dublett von Dubletts beobachtet werden, in Nachbarschaft dazu befindet sich ein Multiplett-Signal bei $\delta = 3.90\text{--}3.75$ (2H). Ein austauschbares Proton erzeugt schließlich eine letzte Resonanz bei $\delta = 3.21$. Das ^{13}C - bzw. DEPT-Spektrum weist u. a. eindeutig auf die Existenz einer Methin- und Methylengruppe hin ($\delta = 55.2$ bzw. $\delta = 64.7$), wobei die Signallage des sekundären C-Atoms auf eine Verknüpfung mit einem Sauerstoffatom hindeutet.



3-Hydroxy-2,*N*-diphenylpropionsäureamid (**121**) (Ausbeute: 0.5 %) vereint alle vorstehend abgeleiteten Strukturmerkmale. Ein Molekülpeak bei $m/z = 241$ untermauert die postulierte Summenformel $C_{15}H_{15}NO_2$.

3.2.2.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Zum Bildungsverlauf von **121** lassen sich prinzipiell zwei verschiedene Reaktionsfolgen diskutieren. Setzt man die in Kap. 3.2.1.2 (S. 68) erläuterte primäre Bildung von 2-Phenylacrylsäureanilid (**119**) voraus, entsteht daraus **121** formal durch die Addition von Wasser. Eingeleitet wird diese Reaktion durch den nucleophilen Angriff eines Hydroxid-Ions an der endständigen Methylengruppe der vinyloge Carbonylverbindung **119** (Abb. 49).

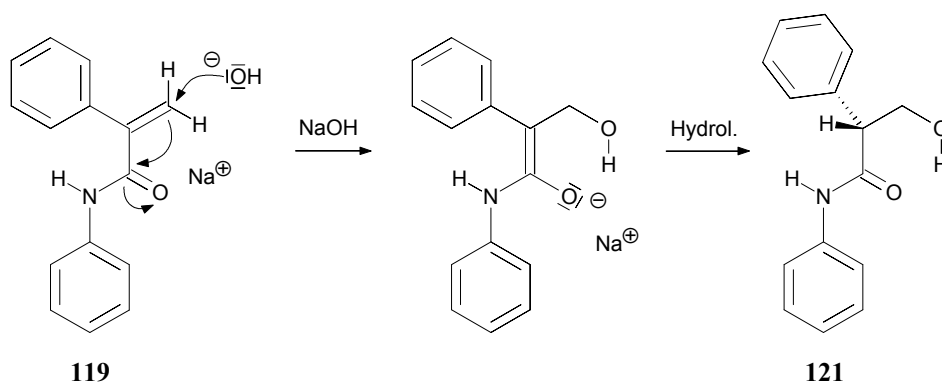


Abb. 49

Nicht gänzlich auszuschließen ist jedoch auch eine Aldolreaktion des deprotonierten Anilids **118⁻** mit *in situ* generiertem Formaldehyd, wodurch unmittelbar das anionisierte Produkt **121⁻** gebildet würde (Abb. 50).

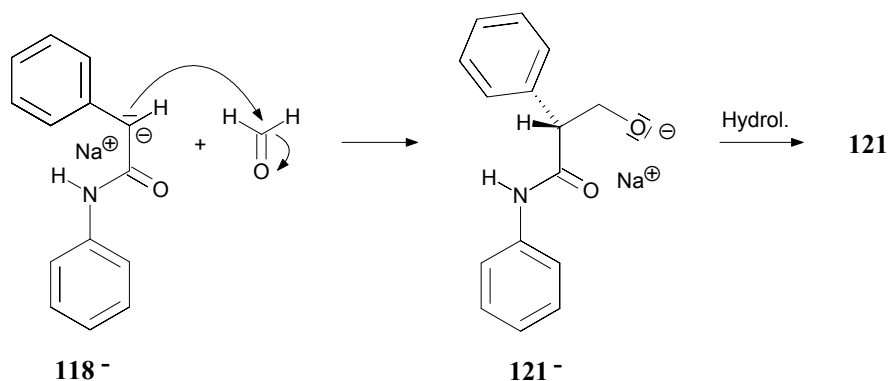


Abb. 50

Bereits in Kap. 3.1.1.2 (S. 47) wurde eine vergleichbare Reaktionssequenz im Zusammenhang mit der Bildung der cyclischen Imide **63a** und **63b** aus **30** vorgestellt. Bisher konnten allerdings keine eindeutigen Beweise für die Präferenz einer der beiden denkbaren Reaktionsfolgen gefunden werden.

Trotz Sauerstoff-Anwesenheit bei der Umsetzung von **118** mit NaH in DMF ließen sich im Gegensatz zur Reaktion von **30** unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen keine Produkte isolieren, die auf oxidative Prozesse zurückzuführen sind.

3.3 Reaktion von *N,N*-Diphenylphenylessigsäureamid

3.3.1 Umsetzung von *N,N*-Diphenylphenylessigsäureamid mit NaH in DMF bei maximal 70 °C unter Argon

Mit der Untersuchung des Reaktionsverhaltens von deprotoniertem *N,N*-Diphenylphenylessigsäureamid (**122⁻**) gegenüber DMF wollten wir klären, ob der Ersatz der beiden amidischen Protonen in **30** durch zwei *-M*-Substituenten die Nucleophilie der anionisierten Spezies so weit herabsetzt, daß ein nucleophiler Angriff auf DMF stark erschwert würde. Der initialen Ein-Elektronen-Übertragungsreaktion von **122⁻** auf DMF hingegen sollte so Vorschub geleistet werden.

3.3.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

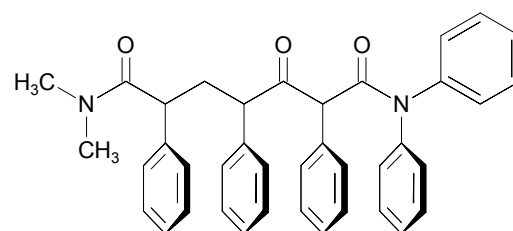
Eine Lösung aus *N,N*-Diphenylphenylessigsäureamid (**122**) in DMF wurde mit NaH versetzt und zunächst 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Farbe der anfangs hellgelben Suspension wechselte dabei rasch nach lindgrün. Eine DC-Kontrolle der Reaktionsmischung zeigte neben noch nicht umgesetztem Edukt die Entstehung von Diphenylamin (**123**) und weiteren Verbindungen an. Zur Vervollständigung der Reaktion ließen wir den Ansatz sieben Stunden bei 70 °C rühren, hydrolysierten die braune Suspension und trennten den Methylenchlorid-Extrakt der wäßrigen Phase säulenchromatographisch.

Der Feststoff der ersten Fraktion kristallisierte in Form von fleischfarbenen, silbrigglänzenden Kristallen und wurde mittels Mischschmelzpunktbestimmung als Diphenylamin (**123**) identifiziert (Ausbeute: 17 %).

Die zweite Säulenfraktion enthielt 1% unverändertes Edukt **122**.

Aus der dritten Fraktion schieden sich farblose Kristalle ab, deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum drei Signalgruppen im aromatischen Bereich bei $\delta = 7.36\text{--}7.10$ (2H), $\delta = 6.89$ (2H) und $\delta = 6.84$ (2H) aufweist. Verursacht werden diese Resonanzen von insgesamt fünf Phenylsubstituenten, genauere Aussagen über deren Bindungsverhältnisse ließen sich zunächst nicht treffen. Den aliphatischen Bereich des Spektrums dominieren zwei Singulets bei $\delta = 2.89$ und $\delta = 2.81$ mit einer Intensität von jeweils drei H-Atomen. Diese Signale lassen sich einer *N,N*-Dimethylcarboxamidgruppe zuordnen. Ein weiteres Singulett bei $\delta = 4.68$ (1H) deutet wegen seiner tieffeldverschobenen Lage auf ein isoliertes Proton in unmittelbarer Nachbarschaft von stark entschirmenden Molekülfragmenten hin. Bei $\delta = 4.19$ und $\delta = 4.01$ können zwei Dubletts von Dubletts mit einer jeweiligen Intensität von einem H-Atom detektiert werden, während ein Signalmultipllett bei $\delta = 2.36$ (2H) das Spektrum komplettiert. Vergleicht man die Lagen der zuletzt erwähnten Multipllett-Resonanzen mit den entsprechenden Signalen der Methin- bzw. Methylengruppen in den cyclischen Imiden **63a** bzw. **63b**, so lassen sie sich mit einem unsymmetrisch substituierten $-\text{CO-CHPh-CH}_2\text{-CHPh-CO-}$ Strukturfragment vereinbaren. Da das ^{13}C - bzw. DEPT-Spektrum eindeutig eine Ketocarbonylgruppe bei $\delta = 202.3$ sowie zwei unterschiedliche amidische Carbonylgruppen bei

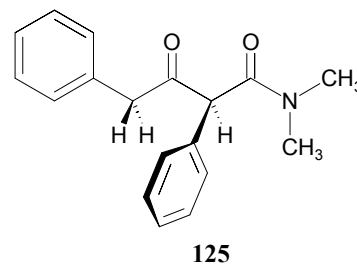
$\delta = 172.6$ und $\delta = 168.2$ anzeigt, lassen sich die abgeleiteten Molekülbausteine zum bisher literaturunbekannten *N*²,*N*²-Dimethyl-*N*¹,*N*¹-diphenyl-2,4,6-triphenyl-3-oxoheptandisäurediamid (**124**) zusammenfügen (Ausbeute: 2 %). Die postulierte Summenformel $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$ wird durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum verifiziert (Molekülpeak bei $m/z = 580$), das Auffinden des durch α -Spaltung entstandenen Schlüsselbruchstücks $m/z = 294$ ($(\text{CH}_3)_2\text{N-CO-CHPh-CH}_2\text{-CHPh-CO}^{\oplus}$) bestätigt die regiospezifische Anordnung der beiden verschiedenen Carboxamidgruppen.


124

Aufgrund der in **124** vorhandenen drei stereogenen Zentren ist grundsätzlich die Bildung von acht verschiedenen Stereoisomeren während der Umsetzung möglich. Welches der vier potentiellen Enantiomerenpaare wir letztlich isolieren konnten, muß jedoch vorerst ungeklärt bleiben, da das Züchten eines röntgenfähigen Einkristalls zur Konstitutionsermittlung an der zu geringen zur Verfügung stehenden Substanzmenge scheiterte.

Die vierte und letzte verwertbare Säulenfraktion enthielt einen Feststoff in Form von farblosen, groben Kristallen. Das zugehörige $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt neben den Signalen zweier chemisch unterschiedlich gebundener Phenylgruppen ($\delta = 7.39\text{--}7.20$, m, 8H; $\delta = 7.12$, dm, 2H) zwei Singulett-Resonanzen bei $\delta = 2.94$ (3H) und $\delta = 2.68$ (3H), die von den H-Atomen einer *N,N*-Dimethylcarboxamid-Gruppe hervorgerufen werden.

Die Lage des stark tieffeldverschobenen Singulettts bei $\delta = 4.94$ (1H) verrät, daß das verursachende Proton eine ähnliche chemische Umgebung besitzen muß, wie das isolierte methinische H-Atom in **124**. Die beiden Dublett-Signale bei $\delta = 3.94$ (1H) und $\delta = 3.68$ (1H) sind von einem starken zueinander weisenden Dacheffekt geprägt und werden von den diastereotopen Protonen einer Methylengruppe, die sich zwischen einer Phenyl- und einer Carbonylgruppe befindet, erzeugt. Eine vernünftige Anordnung der abgeleiteten Strukturelemente ergibt *N,N*-Dimethyl-3-oxo-2,4-diphenyl-butynamid (**125**) (Ausbeute: 1 %). Die ^{13}C -NMR- bzw. DEPT-Daten stehen mit diesem Strukturvorschlag in Einklang, die postulierte Summenformel $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ wird durch ein Massenspektrum (Molekülpeak bei $m/z = 281$) verifiziert.



3.3.1.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Eine plausible Mechanismus zur Bildung des 3-Oxoheptandisäurediamid-Derivats **124**, wird in Abb. 51 (S. 74) veranschaulicht.

Zuerst reagiert das Edukt-Anion **122**⁻ mit einem weiteren Eduktmolekül **122** in einer esterkondensationsartigen Reaktion unter Abspaltung von Diphenylamid (**123**⁻) zum α -phenylacetylierten *N,N*-Diphenylphenylelessigsäureamid **126**. Dessen Deprotonierung mittels NaH bewirkt die Bildung des vinylogenen Säure-Anions **126**⁻, das trotz seiner großen Stabilität im Gleichgewicht mit dem Tautomeren **127**⁻ steht. Letzteres wird an seiner γ -Position durch Reaktion mit DMF und NaH unter Bildung von **128** endständig methyleniert (vgl. Abb. 42, S. 51). In einer MICHAEL-Addition reagiert ein weiteres deprotoniertes Eduktmolekül **122**⁻ mit **128** zur methyleninkorporierten Verbindung **129**⁻, wobei sich letztere im Gleichgewicht mit der stabileren tautomeren Form **130**⁻ befindet. Darin wird die zur Ketofunktion benachbarte amidische Carbonylgruppe in die Delokalisierung der negativen Ladung miteinbezogen, so daß die folgende Umamidierung mittels $\text{NaN}(\text{CH}_3)_2$ zu **124**⁻ an der elektronisch günstigeren Amid-Funktion stattfindet.

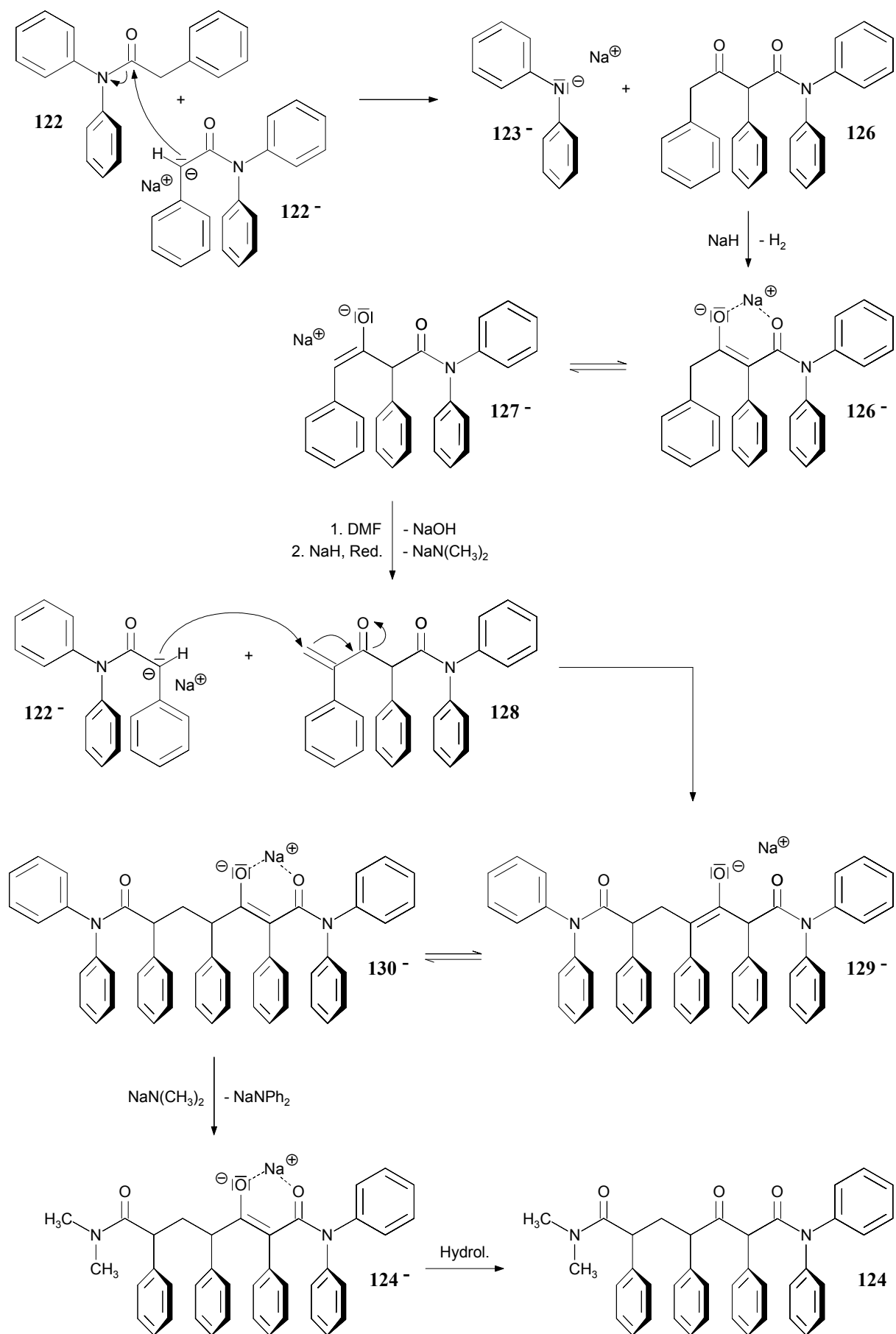


Abb. 51

Die Entstehung des 3-Oxobutyramid-Derivats **125** läßt sich ebenfalls aus Abb. 51 ableiten, wenn man davon ausgeht, daß auch **126⁻** eine Umamidierung mit $\text{NaN}(\text{CH}_3)_2$ eingeht (Abb. 52).

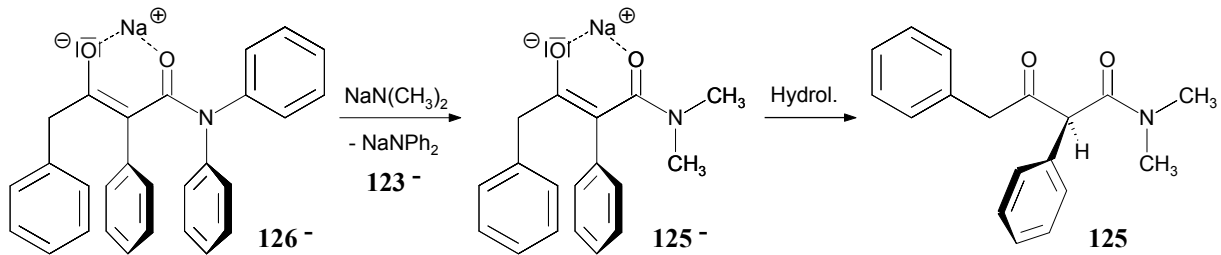


Abb. 52

Die große Abspaltungstendenz des *N,N*-Diphenylamid-Anions (**123⁻**) aus den entsprechenden Säureamiden läßt sich an der mit 17 % relativ hohen Ausbeute an isoliertem Diphenylamin (**123**) ablesen. Entgegen unserer Absicht fördert dieses Reaktionsverhalten u. a. ester-kondensations-analoge C-C-Verknüpfungen, die sich in der Bildung der Verbindungen **124** und **125** widerspiegeln. Daß die gewonnene Menge an **123** die bei der Erzeugung von **124** und **125** postulierten Anteile bei weitem übersteigt, kann auf folgende Sachverhalte zurückgeführt werden: Die säulenchromatographische Trennung ist häufig mit schwer kontrollierbaren Substanzverlusten oder Zersetzung der zu reinigenden Stoffe verbunden, so daß die gewonnene Menge an Produkt nur selten der tatsächlich entstandenen entspricht. Des weiteren läßt die sehr geringe Ausbeute an **124** und **125** (insgesamt nur 3 %) auf konkurrierende „Amidkondensations“-Reaktionen, z. B. ausgehend von **127⁻** (Abb. 53), schließen, deren Produkte allerdings nicht faßbar waren.

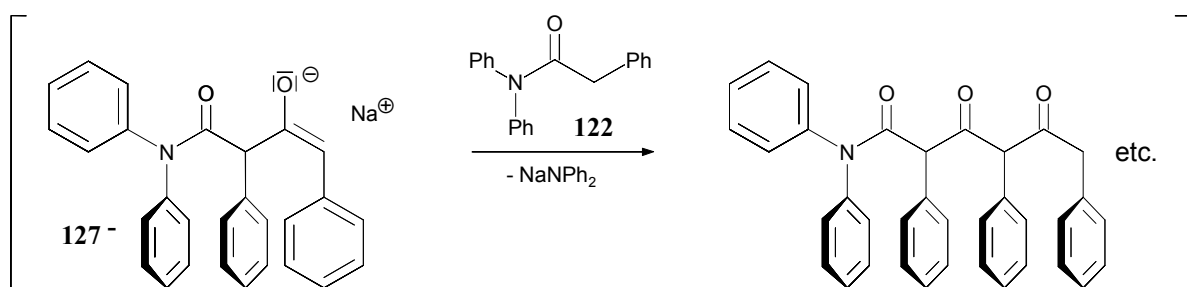


Abb. 53

Bei einer genauen Betrachtung der postulierten Entstehungswege von **124** und **125** erkennt man schnell, daß die zum Austausch der *N,N*-Diphenylamidgruppen benötigten Äquivalente an *N,N*-Dimethylamid nicht allein durch die bei der Methylierung von **127⁻** anfallende Menge zu erhalten sind. Als weitere *N,N*-Dimethylamid-Quelle muß somit die schon mehrfach erwähnte Zersetzung von DMF durch NaH in Erwägung gezogen werden (Abb. 54, S. 76).

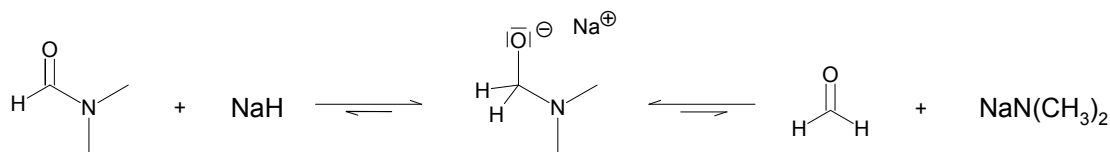


Abb. 54

Die Folgereaktion von $\text{NaN}(\text{CH}_3)_2$ mit $\mathbf{130}^-$ zu $\mathbf{124}^-$ bzw. mit $\mathbf{126}^-$ zu $\mathbf{125}^-$ könnte eine Verschiebung der voranstehenden, *per se* sehr weit auf der Halbaminal-Seite liegenden Gleichgewichte bewirken.

3.4 Reaktion von *N*-Methylphenylelessigsäureamid

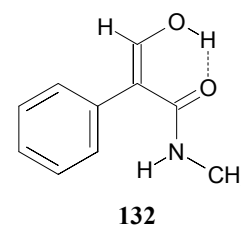
3.4.1 Umsetzung von *N*-Methylphenylelessigsäureamid mit NaH in DMF bei 70 °C unter Argon

Da die Modifizierung der Carboxamidgruppe von Phenylessigsäureamid (**30**) durch die Einführung eines bzw. zweier Phenylsubstituenten offensichtlich keine Auswirkungen auf die SET-Reaktionsfähigkeit der entsprechenden Amide mit sich gebracht hatte, richteten wir unser Augenmerk auf das Reaktionsverhalten von *N*-Methylphenylelessigsäureamid (**131**). In dessen deprotonierter Form ist durch den +I-Effekt der N-gebundenen Methylgruppe ein höherer Druck auf die freien Elektronenpaare des Stickstoffs gegeben, nucleophile oder Ein-Elektronen-Übertragungsreaktionen einzugehen. Da im Tautomer von $\mathbf{131}^-$ auch das α -C-Atom Träger der negativen Ladung sein kann, sollte sich der oben genannte Effekt auch im Sinne einer erhöhten Elektronendonorfähigkeit des Carbanions auswirken.

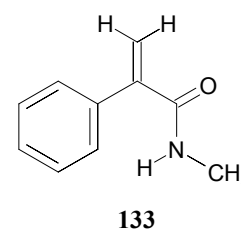
3.4.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

N-Methylphenylelessigsäureamid (**131**) wurde in DMF gelöst und nach Zusatz von NaH drei Tage bei 70 °C gerührt. Dabei färbte sich der ursprünglich hellgraue Ansatz rot. Nach Hydrolyse und säulenchromatographischer Trennung des Methylenchlorid-Extrakts der wässrigen Phase kristallierten aus der ersten verwertbaren Produktfraktion leicht zerfließliche Kristalle.

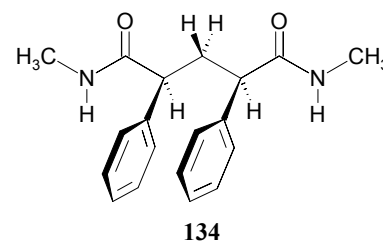
Deren $^1\text{H-NMR}$ Spektrum zeigt ein stark entschirmtes Dublett bei $\delta = 13.65$ (1H), dessen auffällige Signallage auf ein durch intramolekulare Wasserstoffbrücken stabilisiertes enolisches Proton eines 1,3-Dicarbonylsystems hinweist. Im aromatischen Bereich befinden sich die Resonanzen einer Phenylgruppe bei $\delta = 7.39$ (tm, 2H), $\delta = 7.34$ (tm, 1H) und $\delta = 7.24$ (dm, 2H), gefolgt von einem weiteren Dublett bei $\delta = 7.07$ (1H). Da letzteres mit 11.4 Hz dieselbe Kopplungskonstante besitzt wie die Resonanz des enolischen Protons, muß es vom CH-Atom einer endständigen Hydroxymethylengruppe stammen, wobei die tieffeldverschobene Lage eindeutig auf eine Konjugation mit der Phenylgruppe im Molekül hinweist. Das verbreiterte Signal bei $\delta = 5.46$ (1H) kann durch Vergleich mit dem Eduktspektrum einem amidischen Proton einer *N*-Methylcarboxamidgruppe zugeordnet werden, das Dublett bei $\delta = 2.83$ (3H) stammt vom N-gebundenen Methylsubstituenten. Die Kombination der abgeleiteten Strukturlemente ergibt das bisher nicht literaturbekannte *N*-Methyl-3-hydroxy-2-phenylacrylsäureamid (**132**) (Ausbeute: 0.3 %). Das $^{13}\text{C-NMR}$ - bzw. DEPT-Spektrum untermauert diesen Strukturvorschlag, die geforderte Summenformel $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ wird durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum verifiziert (Molekülpeak bei $m/z = 177$).



Der amorphe Feststoff der nächsten Säulenfraktion wurde zur weiteren Reinigung einer präparativen Dünnschichtchromatographie unterworfen und kristallisierte daraufhin in Form von farblosen, ebenfalls zerfließlichen Kristallen. Das zugehörige $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist neben den Multipllett-Resonanzen einer Phenylgruppe ($\delta = 7.40$ - 7.30 , 5H), die Signale einer *N*-Methylcarboxamidgruppe ($\delta = 5.70$, s, 1H und $\delta = 2.86$, d, 3H) sowie zwei mit 1.5 Hz sehr schwach miteinander koppelnde Dubletts im olefinischen Bereich bei $\delta = 6.14$ (1H) und $\delta = 5.57$ (1H) auf. Die Signallagen und das Kopplungsverhalten der beiden zuletzt aufgeführten Resonanzen erinnern stark an die oben vorgestellten $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der 2-Phenylacrylsäureamid-Derivate **72** und **119**, was für das Vorliegen von *N*-Methyl-2-phenylacrylsäureamid (**133**) (Ausbeute: 0.4 %) spricht.



Aus der letzten Säulenfraktion schieden sich farblose, lange Nadeln ab, deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO- D_6) bei $\delta = 7.88$ (2H) und $\delta = 2.52$ (6H) zwei Dublett-Signale mit derselben Kopplungskonstante von 4.6 Hz aufweist. Diese Resonanzen lassen sich den Protonen zweier chemisch äquivalenter *N*-Methylcarboxamidgruppen zuordnen. Im aromatischen Bereich befindet sich das Signalmultipllett zweier Phenylgruppen ($\delta = 7.33$ -7.18, 10H), die ebenfalls chemisch äquivalent sind. Komplettiert wird das Spektrum von einem Quasi-Triplett bei $\delta = 3.18$ (2H), einem weiteren Signal bei $\delta = 2.58$ -2.50 (1H), dessen Kopplungsmuster unter den *N*-Methylresonanzen verborgen bleibt, und einem Dublett von Triplett bei $\delta = 2.03$ (1H). Vergleicht man die Signalanordnung und das Kopplungsverhalten der drei zuletzt erwähnten Signalgruppen mit den entsprechenden Signalen des cyclischen Imids **63b**, so läßt sich für das -CHPh-CH₂-CHPh-Strukturelement der gesuchten Verbindung die gleiche räumliche Anordnung der Phenylgruppen ableiten wie in **63b**. Da das ^{13}C - bzw. DEPT-Spektrum die oben vorgestellten Strukturkomponenten bestätigt, ergibt sich das bisher literaturunbekannte *meso-N,N'*-Dimethyl-2,4-diphenylglutarsäurediamid (**134**) als Konstitutionsvorschlag (Ausbeute: 1 %). Die postulierte Summenformel $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ wird durch eine hochaufgelöstes Massenspektrum verifiziert (Molekülpeak bei $m/z = 310$).



In einem Wiederholungsansatz, bei dem die Reaktionsmischung vor dem achtstündigen Erwärmen auf 70° C 19 Stunden intensiv bei Raumtemperatur gerührt wurde, verdreifachte sich die Ausbeute an **134** auf 3 %. Daneben konnten 0.4 % **132** und 47 % Edukt **131** isoliert werden.

3.4.1.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Die Bildung der beiden 2-Phenylacrylsäureamid-Derivate **132** und **133** läßt sich durch die Reaktionssequenz der folgenden Abb. 55 erklären.

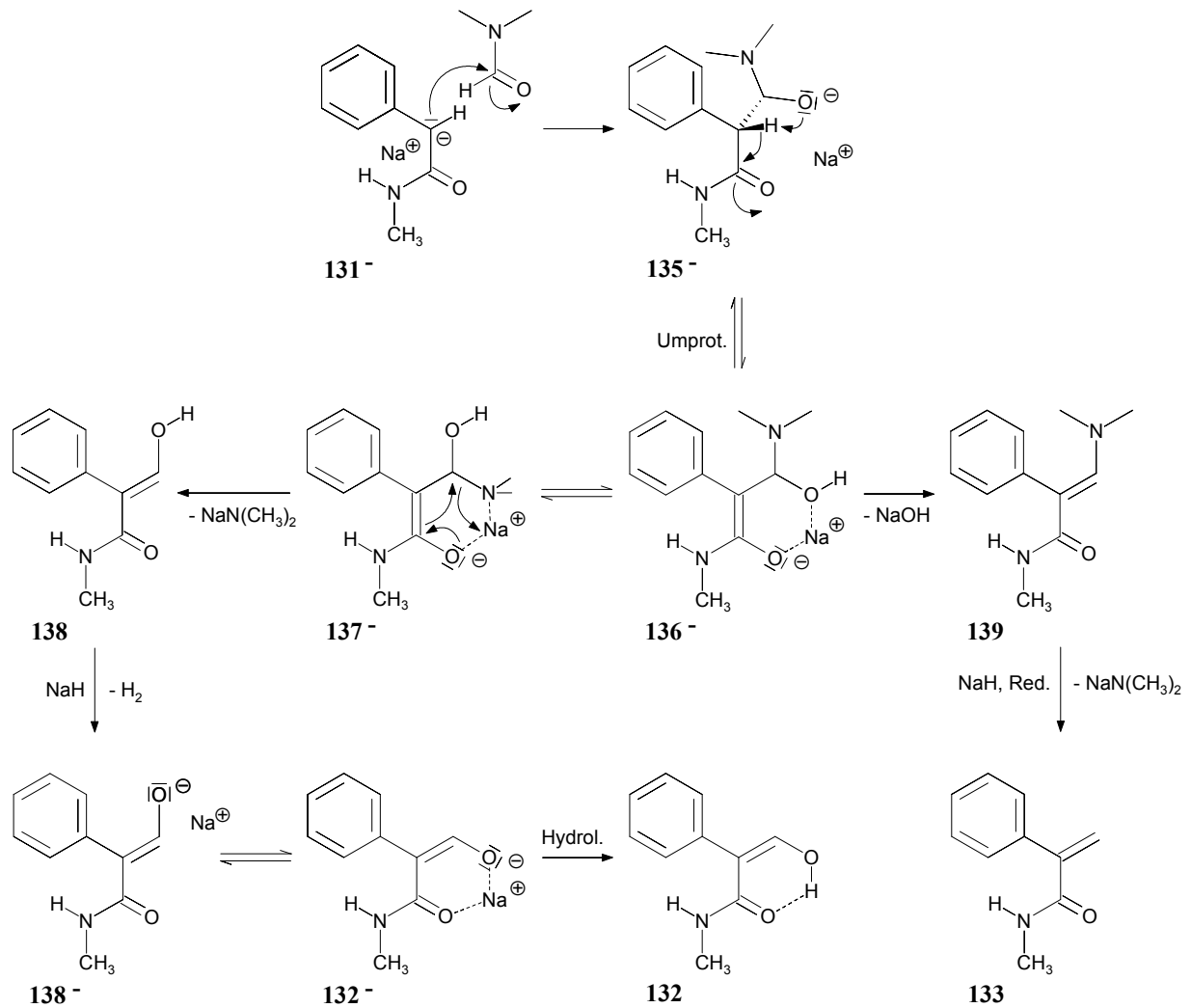


Abb. 55

Analog zur Anfangssequenz in Abb. 31 (S. 41) addiert das deprotonierte Eduktmolekül **131⁻** zunächst DMF unter Bildung des Halbaminal-Anions **135⁻**, das über einen Umprotonierungsschritt mit **136⁻** im Gleichgewicht steht. Trotz der bevorzugten koordinativen Bindung zwischen dem Na^\oplus -Ion und den beiden Sauerstoffsubstituenten, ist auch das Konformationsisomere **137⁻**, in dem eine koordinative Bindung des Alkalimetall-Ions auf den Dimethylaminsubstituenten weist, formulierbar. Die koordinierende Wirkung des Na^\oplus -Ions unterstützt die Abspaltung von $\text{N(CH}_3)_2^-$ aus **137⁻** erheblich, wodurch die Entstehung des Enolamids **138** befördert wird. Danach erfolgt Deprotonierung zum *E*-Isomeren **138⁻**, das mit dem *Z*-Isomeren **132⁻** im Gleichgewicht steht. Findet schon aus **136⁻** eine Abspaltung von NaOH statt, bildet sich das Enamin-Amid **139**, welches durch nachfolgende Reduktion mittels NaH in **133** umgewandelt wird (vgl. Abb. 32, S. 43).

Das Glutarsäurediamid-Derivat **134** entsteht schließlich durch MICHAEL-Addition eines Eduktmoleküls (**131**) an **133** (Abb. 56).

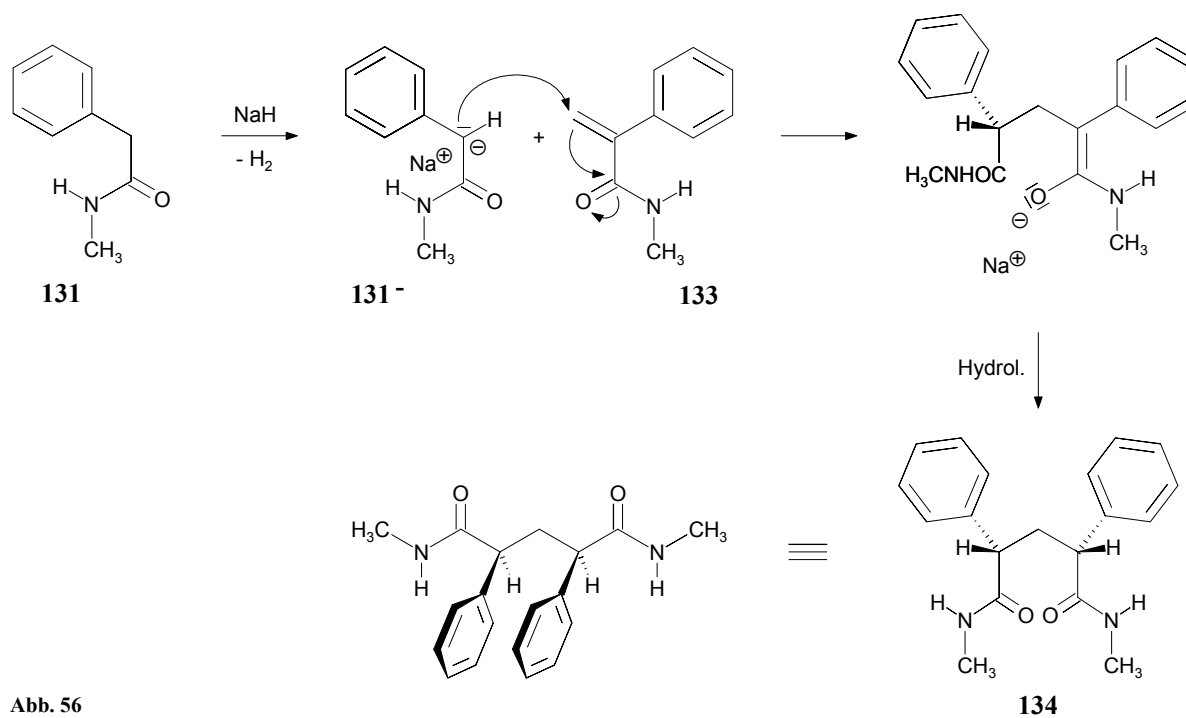


Abb. 56

Daß hier nur die *meso*-Verbindung **134** isoliert werden konnte, ist bemerkenswert. Die geringe Menge an gewonnener Substanz (1 % bzw. 3 %) verhindert jedoch vorerst eine Bewertung dieser hochgradigen Stereoselektivität.

3.5 Reaktion von *N,N*-Dimethylphenylelessigsäureamid

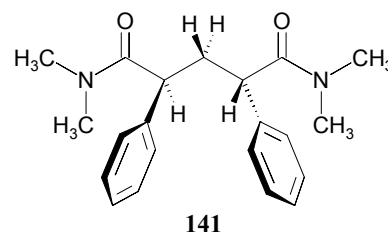
3.5.1 Umsetzung von *N,N*-Dimethylphenylelessigsäureamid mit NaH in DMF bei 120° C unter Argon

Da der gewünschte Effekt einer erhöhten SET-Reaktivität bei *N*-Methylphenylelessigsäureamid (**131**) nicht erzielt worden war, untersuchten wir noch das Reaktionsverhalten von *N,N*-Dimethylphenylelessigsäureamid (**140**). Die Einführung eines zweiten Methylsubstituenten in die Carboxamid-Einheit sollte die Tendenz der deprotonierten Form von **140**, als Ein-Elektronendonator zu wirken, nochmals verstärken.

3.5.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

N,N-Dimethylphenylelessigsäureamid (**140**) wurde zusammen mit NaH und DMF eine Stunde auf 90° C erwärmt, wobei die anfangs graue Suspension eine lindgrüne Farbe annahm. Im Verlauf des anschließenden dreistündigen Rührens bei 120° C verwandelte sich die Reaktionsmischung in eine rotbraune, schaumige Masse, deren DC-Überprüfung u. a. einen sehr intensiven Produktfleck anzeigte. Da eine Abdestillation von DMF wegen Schaumbildung nicht möglich war, hydrolysierten wir den Ansatz direkt und unterwarfen den Methylenchlorid-Extrakt der wäßrigen Phase einer säulenchromatographischen Trennung.

Aus der einzigen verwertbaren Säulenfraktion kristallisierten rosafarbene, grobe Blättchen, deren ¹H-NMR-Spektrum bei $\delta = 7.32-7.23$ (8H) und $\delta = 7.21-7.14$ (2H) die Multiplett-Signale zweier chemisch äquivalenter Phenylgruppen anzeigt. Des weiteren lassen sich bei $\delta = 2.94$ (6H) und $\delta = 2.79$ (6H) die Resonanzen von insgesamt vier Methylsubstituenten detektieren, die Bestandteil von zwei - wiederum chemisch äquivalenten - *N,N*-Dimethylcarboxamidgruppen sind. Die Gestalt und Lage der beiden Quasi-Triplett-Signale bei $\delta = 3.94$ (2H) und $\delta = 2.35$ (2H) entspricht derjenigen im cyclischen Imid **63a**, die von den Methin- bzw. Methylenprotonen verursacht wird. Somit ergibt sich für das postulierte -CHPh-CH₂-CHPh-Strukturelement die gleiche räumliche Anordnung. Untermauern lassen sich die abgeleiteten Molekülfragmente durch die Ergebnisse des ¹³C- bzw. DEPT-Spektrums, so daß es sich bei der gesuchte Verbindung nur um das bisher nicht literaturbekannte C₂-symmetrische chirale *N,N'*-Tetramethyl-2,4-diphenylglutarsäurediamid (**141**) handeln kann (Ausbeute: 13 %). Die geforderte Summenformel C₂₁H₂₆N₂O₂ wird durch das hochaufgelöste Massenspektrum bestätigt (Molekülpeak bei $m/z = 338$).



3.5.1.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Analog zur Bildung des Glutarsäurediamids **134** (vgl. Abb. 56, S. 80) kann die Entstehung von **141** durch eine MICHAEL-Addition von **140** an das im Verlauf der Umsetzung gebildete *N,N*-Dimethyl-2-phenylacrylsäureamid (**142**) erklärt werden (Abb. 57).

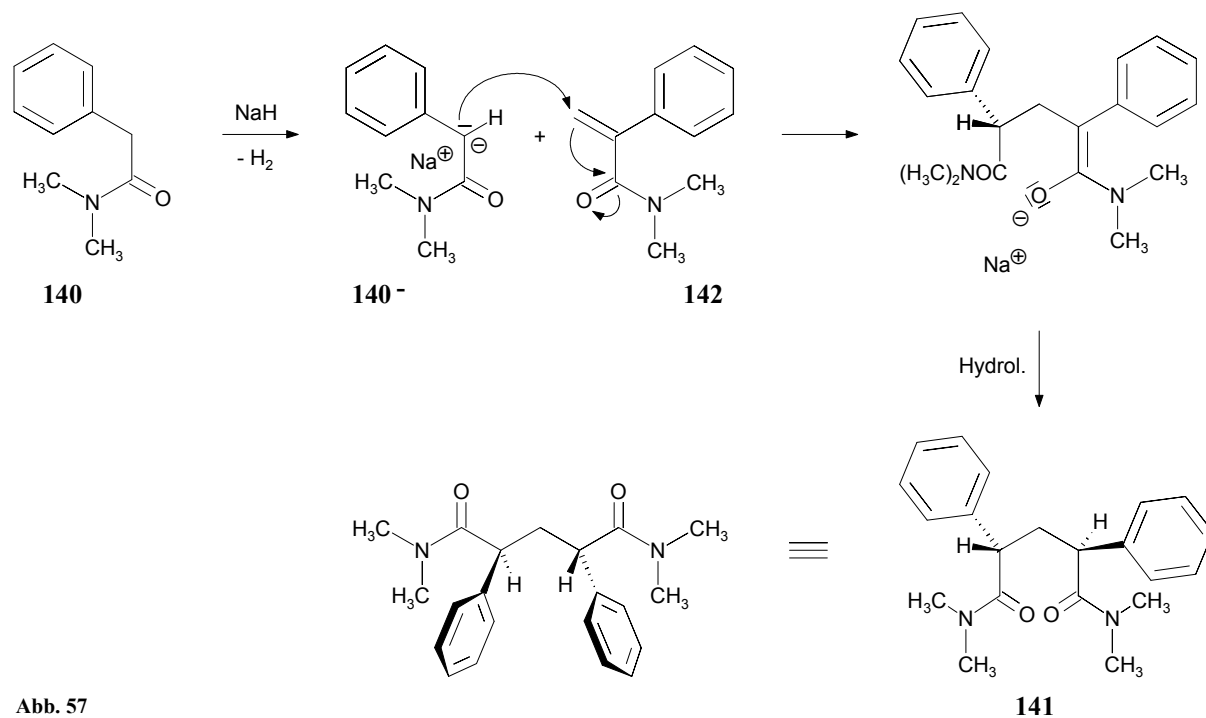


Abb. 57

Im Gegensatz zur Reaktion von *N*-Methylphenylessigsäureamid (**131**) mit NaH in DMF wird hier aber **nicht** das *meso*-Isomer isoliert, sondern das C₂-symmetrische Produkt **141** gefunden.

3.6 Reaktionen der Phenyllessigsäureanaloge

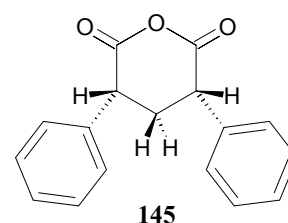
3.6.1 Umsetzung von Phenyllessigsäure mit NaH in DMF bei 100° C unter Argon

Da bisher alle Versuche, Phenyllessigsäureamid (**30**) bzw. dessen Derivate in Gegenwart von NaH und DMF zu SET-gestützten Dimerisierungsreaktionen zu veranlassen, gescheitert waren, dehnten wir unsere Untersuchungen auf die Sauerstoffanaloge Phenyllessigsäure (**60**), Phenyllessigsäurephenylester (**143**) und Phenyllessigsäuremethylester (**144**) aus. Beginnen wir mit dem Reaktionsverhalten des Stammsystems **60**.

3.6.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

Phenyllessigsäure (**60**) wurde in DMF gelöst und nach Versetzen mit NaH 3.5 Stunden auf 100 °C erwärmt. Im Verlauf der Umsetzung verfärbte sich die Reaktionsmischung nach braun, wobei die DC-Kontrolle die Bildung mehrerer Produkte anzeigte. Den bei der Aufarbeitung gewonnenen Methylenechlorid-Extrakt der wäßrigen Phase unterwarfen wir einer säulenchromatographischen Trennung.

Während die erste Säulenfraktion 7 % unverändertes Edukt **60** lieferte, kristallisierten aus der zweiten Fraktion farblose, watteartig verknäulte Nadelchen, deren ¹H-NMR-Spektrum bei $\delta = 7.37-7.20$ (10H) ein Multiplett aufweist, das zwei Phenylgruppen entspricht. Im aliphatischen Bereich lassen sich bei $\delta = 3.61$ (2H) ein Dublett von Dubletts, bei $\delta = 2.96$ (1H) ein Dublett von Triplets und bei $\delta = 2.18$ (1H) ebenfalls ein Dublett von Triplets detektieren. Da die Signalanordnung und das Kopplungsverhalten dieser Resonanzen mit den entsprechenden Signalen des cyclischen Imids **63b** vergleichbar sind, kann für die beiden Phenylgruppen des CHPh-CH₂-CHPh-Strukturelements die gleiche räumliche Anordnung angenommen werden. Das ¹³C- bzw. DEPT-Spektrum zeigt u. a. das Signal einer Carboxylgruppe, so daß aufgrund des Fehlens von Resonanzen austauschbarer Protonen im ¹H-NMR-Spektrum auf eine Anhydrid-Einheit geschlossen werden darf. Durch Kombination der abgeleiteten Strukturelemente ergibt sich *meso*-3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2,6(5*H*)-dion (**145**) als Strukturlösung (Ausbeute: 27 %). Das Massenspektrum von **145** zeigt einen Molekülpeak bei $m/z = 266$, der mit der postulierten Summenformel C₁₇H₁₄O₃ in Einklang steht.



3.6.1.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Die Bildung des cyclischen Anhydrids **145** läßt sich anhand von Abb. 58 (S. 85) verdeutlichen.

Zu Beginn reagieren zwei Phenyllessigsäure-Moleküle (**60**) in einer NaH-induzierten Kondensationsreaktion unter Abspaltung von NaOH zum Anhydrid **146**, das nachfolgend in der schon mehrfach diskutierten Weise in das 2-Phenylacrylsäure-Derivat **147** überführt wird (vgl. Abb. 42, S. 51). Der Deprotonierung von **147** folgt eine intramolekulare MICHAEL-Addition zum cyclischen Anhydrid-Anion **145⁻**.

Prinzipiell könnte auch der in Abb. 32 (S. 43) vorgestellte Mechanismus zur Bildung der cyclischen Imide **63a** und **63b** aus Phenyllessigsäureamid (**30**) auf die Entstehung von **145** aus **60** übertragen werden. Aufgrund des im Vergleich zum Zwischenprodukt 2-Phenylacrylsäureamid (**72**) vielfach niedrigeren pK_s -Werts der hierbei intermediären 2-Phenylacrylsäure läge letztere in Gegenwart von NaH aber vorzugsweise deprotoniert vor, so daß der anschließende MICHAEL-Additionsschritt erheblich behindert würde und die Reaktionskette zusammenbräche.

Wie in den beiden zuvor beschriebenen Umsetzungen von *N*-Methyl- bzw. *N,N*-Dimethylphenyllessigsäureamid (**131**) bzw. (**140**) fällt auch hier die hochgradige Stereoselektivität bei der Bildung des methyleninkorporiertes Produkts **145** besonders ins Auge.

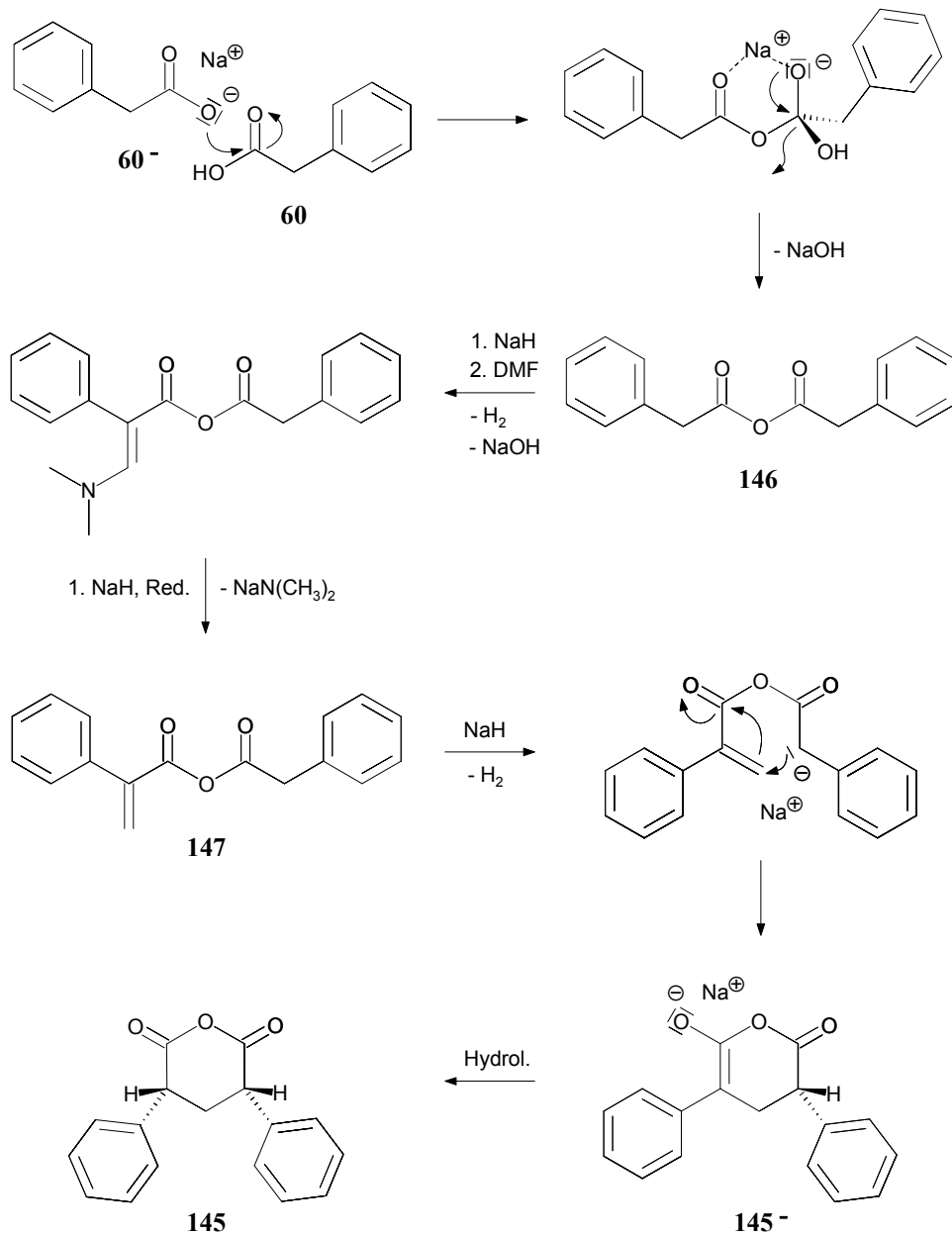


Abb. 58

3.6.2 Umsetzung von Phenyllessigsäurephenylester mit NaH in DMF bei 110° C unter Argon

3.6.2.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

Ein Gemisch aus Phenyllessigsäurephenylester (143), NaH und DMF wurde 6 Stunden bei 110 °C gerührt und einer DC-Kontrolle unterworfen. Da neben der Entstehung von Phenol die Bildung mehrerer Produkte zu erkennen war, arbeiteten wir die Reaktionsmischung auf und trennten den erhaltenen Methylenchlorid-Extrakt säulenchromatographisch.

Aus der einzig verwertbaren Fraktion kristallisierten farblose Nadeln, deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit demjenigen von *N,N*-Dimethyl-3-oxo-2,4-diphenylbutyramid (**125**), das bereits in Kap. 3.3.1.1 (S. 73) vorgestellt worden war, übereinstimmt (Ausbeute: 5 %).

3.6.2.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Die Bildung von **125** veranschaulicht Abb. 59.

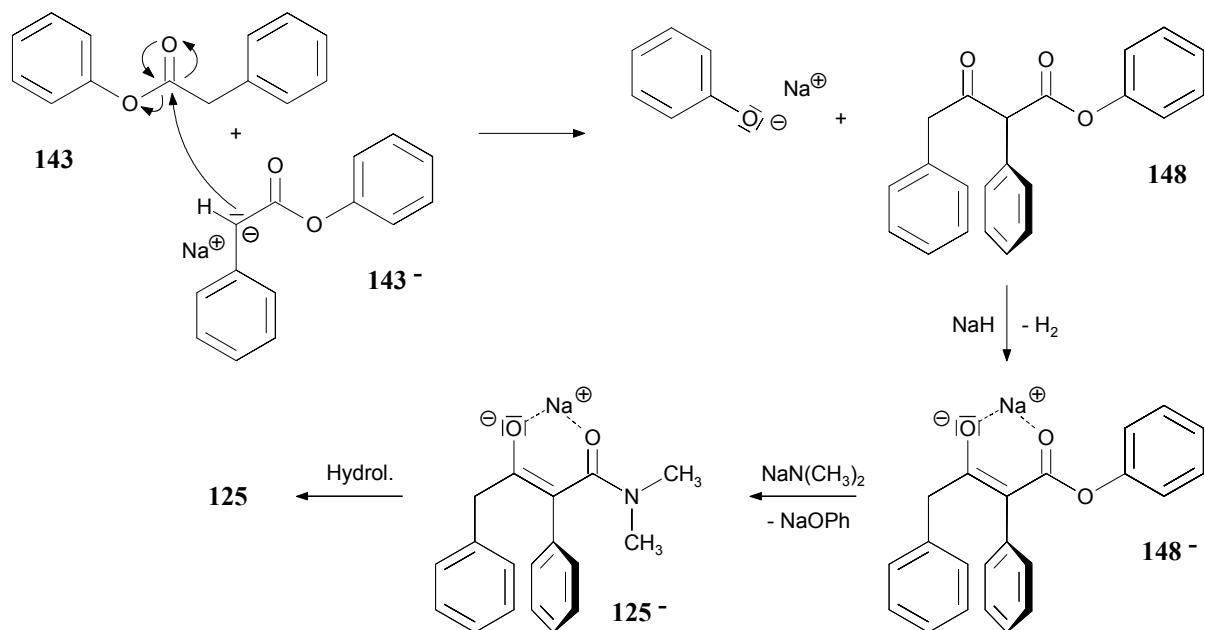


Abb. 59

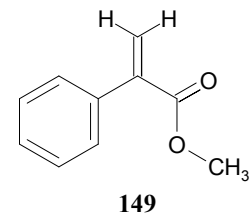
Zuerst reagiert ein Edukt-Anion **143⁻** mit einem weiteren Eduktmolekül **143** in der üblichen Weise zum Esterkondensationsprodukt **148**, das daraufhin zu **148⁻** deprotoniert wird. Trotz Einbeziehung der Estercarbonylgruppe in die Delokalisierung der negativen Ladung unterliegt **148⁻** aufgrund der hohen Abspaltungstendenz der Phenoxygruppe einer nucleophilen Substitution durch $\text{NaN}(\text{CH}_3)_2$, wobei sich **125⁻** bildet. Als $\text{NaN}(\text{CH}_3)_2$ -Quelle könnte der bereits in Kap. 3.3.1.2 (S. 75) diskutierte Zersetzungsprozess von DMF durch NaH dienen.

3.6.3 Umsetzung von Phenyllessigsäuremethylester mit NaH in DMF bei 90° C unter Argon

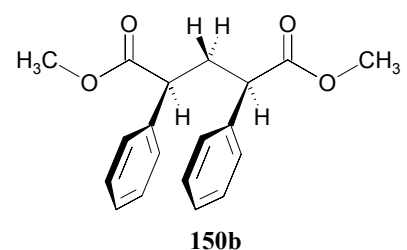
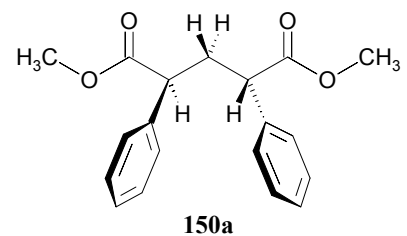
3.6.3.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

Phenyllessigsäuremethylester (**144**) wurde zusammen mit NaH in DMF 2.5 Stunden bei 90° C gerührt, wobei die ursprünglich graue Suspension rasch eine rotbraune Farbe annahm. Wir hydrolysierten den Ansatz und trennten den Methylenechlorid-Extrakt der wäßrigen Phase zunächst mit Hilfe der Säulenchromatographie.

Der Feststoff der erste Säulenfraktion entpuppte sich als komplexes Substanzgemisch, wovon **ein Teil** durch Anwendung der präparativer Dünnschichtchromatographie weiter differenziert werden konnte. Die erste Fraktion enthielt eine farblose Flüssigkeit, deren ¹H-NMR-Spektrum neben dem Signalmultiplett einer Phenylgruppe bei $\delta = 7.42\text{-}7.30$ (5H) ein Singulett bei $\delta = 3.80$ (3H) aufweist. Dieses läßt sich durch Vergleich mit der entsprechenden Resonanz im Eduktspektrum den Protonen einer Methoxycarbonylgruppe zuordnen. Im olefinischen Bereich befinden sich zwei Dubletts ($\delta = 6.35$, 1H und $\delta = 5.87$, 1H), deren Signallage und Kopplungsverhalten den zuvor beschriebenen 2-Phenylacrylsäureamid-Derivaten **72**, **119** und **133** ähnelt. Obwohl wegen der zu geringen isolierten Substanzmenge keine weiteren Analyseverfahren durchgeführt werden konnten, erscheint der Strukturvorschlag 2-Phenylacrylsäuremethylester (**149**) vernünftig.



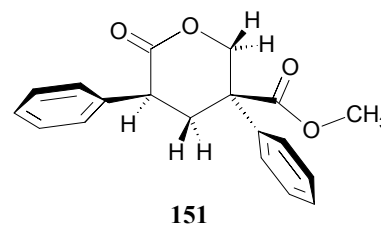
Während aus der zweite Fraktion der präparativen Dünnschichtchromatographie nur nicht umgesetztes Edukt **144** gewonnen wurde, schied sich aus der dritte Fraktion ein weißer Feststoff ab, dessen nochmalige dünnschichtchromatographische Reinigung farblose Kristalle lieferte. Das zugehörige ¹H-NMR-Spektrum weist im aromatischen Bereich bei $\delta = 7.35\text{-}7.16$ (20H) ein Multiplett-Signal auf, das insgesamt vier Phenylgruppen anzeigt. Bei $\delta = 3.64$ (6H) und $\delta = 3.58$ (6H) lassen sich zwei Singulett-Resonanzen detektieren, die jeweils den Protonen zweier chemisch äquivalenter Methoxycarbonylgruppen zuzuordnen sind. Die Signalanordnung, das Kopplungsverhalten sowie die Intensitätsverteilung der restlichen fünf Signalgruppen im aliphatischen Bereich erlaubt die Ableitung zweier stereochemisch unterscheidbarer -CHPh-CH₂-CHPh-Strukturelemente ($\delta = 3.46$, t, 2H; $\delta = 2.56$, t, 2H bzw. $\delta = 3.39$, t, 2H; $\delta = 2.82$, dt, 1H; $\delta = 2.22$, dt, 1H).



Untermauert wird diese Zuordnung durch Spektrenvergleich mit **141** bzw. **63a** sowie **145** bzw. **63b**. Bei der zu identifizierenden Substanz handelt es sich somit um das Diastereomergemisch von 2,4-Diphenylglutarsäuredimethylester (**150a**, **150b**), d. h. Racematform und *meso*-Form im Verhältnis 1:1. Das Massenspektrum des Gemischs weist einen Molekülpeak bei $m/z = 312$ auf, der mit der postulierten Summenformel $C_{19}H_{20}O_4$ vereinbar ist.

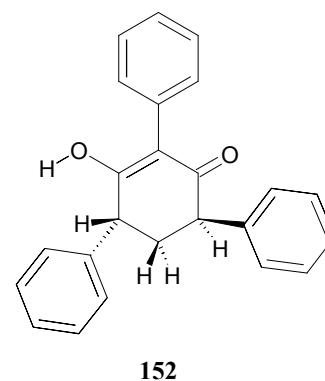
Die zweite Säulenfraktion lieferte 11 % Phenyllessigsäure (**60**), das durch Spektrenvergleich sowie Mischschmelzpunkt identifiziert wurde.

Aus der dritten Säulenfraktion kristallisierten schließlich farblose Kriställchen, deren 1H -NMR-Spektrum bei $\delta = 7.42$ - 7.21 (10 H) das Multiplett-Signal zweier Phenylgruppen zeigt. Des Weiteren befindet sich bei $\delta = 3.79$ (3H) ein Singulett, das durch die Protonen einer Methoxycarbonylgruppe verursacht wird. Die Signalanordnung und das Kopplungsverhalten der Resonanzen bei $\delta = 3.94$ (dd, 1H), $\delta = 3.20$ (ddd, 1H) und $\delta = 2.39$ (dd, 1H) läßt auf ein -CHPh-CH₂-Strukturelement schließen, wobei eines der beiden Methylenprotonen zusätzlich eine 4J -Kopplung von 2.7 Hz aufweist. Dieselbe Kopplungskonstante besitzt ein Dublett von Dubletts bei $\delta = 5.15$ (1H), dessen zweiter Kopplungspartner schließlich ein Dublett bei $\delta = 4.58$ (1H) verursacht. Diese beiden Protonen-Resonanzen stammen von den H-Atomen einer zweiten Methylengruppe, deren C-Atom im ^{13}C -NMR- bzw. DEPT-Spektrum bei $\delta = 73.2$ detektierbar ist. Die 4J -Kopplung verrät, daß die beiden Methylengruppen in 1,3-Stellung zueinander stehen, während das zuletzt abgeleitete -CH₂-Fragment aufgrund seiner tieffeldverschobenen Resonanzlagen zusätzlich mit einem Heteroatom verbunden sein muß. Das ^{13}C -NMR- bzw. DEPT-Spektrum weist neben dem Signal der Methoxycarbonylgruppe ($\delta = 172.2$) die Resonanz einer weiteren säureanalogen Carbonylgruppe ($\delta = 170.7$) auf und zeigt das Vorhandensein eines quartären C-Atoms bei $\delta = 49.6$ an. Letzteres untermauert die Existenz eines -C(COOCH₃)Ph-Fragments, so daß eine vernünftige Kombination der abgeleiteten Molekülbausteine 5-Methoxycarbonyl-3,5-diphenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**151**) (Ausbeute: 0.3 %) ergibt. Die verbleibenden Signale des ^{13}C -NMR- bzw. DEPT-Spektrums bestätigen diesen Strukturvorschlag, der Molekülpeak bei $m/z = 310$ steht mit der postulierten Summenformel $C_{19}H_{18}O_4$ in Einklang.



Da die Verbindung **151** zwei stereogene Zentren besitzt, kann sie grundsätzlich in zwei verschiedenen diastereomeren Formen (zwei Enantiomerenpaare) existieren. Die NMR-spektroskopischen Daten stammen aber eindeutig von nur einem möglichen Diastereomer. Da eine Röntgenstrukturanalyse von **151** an der zu geringen zur Verfügung stehenden Substanzmenge scheiterte, bleibt die Konfiguration des isolierten Diastereomers vorerst unbestimmt.

In einem Wiederholungsansatz, bei dem die Reaktionszeit fünf Tage und die Reaktionstemperatur 100° C betrug, konnte nach säulenchromatographischer Trennung des hydrolysierten Reaktionsgemischs nur ein Produkt in Substanz gewonnen werden. Nach dünnschichtchromatographischer Reinigung zeigte dessen ¹H-NMR-Spektrum bei δ = 7.51-7.14 (15H) ein Signalmultipllett, das von drei Phenylgruppen herrührt. Im aliphatischen Bereich befinden sich insgesamt vier Multipllett-Signale mit einer jeweiligen Intensität von einem H-Atom (δ = 4.0, t; δ = 3.72, dd; δ = 2.78, ddd; δ = 2.44, dt). Aus den Signallagen sowie Kopplungsbeziehungen der einzelnen Resonanzen läßt sich das -CHPh-CH₂-CHPh-Strukturelement eines Sechsrings ableiten, wobei eine Phenylgruppe äquatorial, die andere axial angeordnet sein muß. Im ¹³C-NMR- bzw. DEPT-Spektrum kann bei δ = 196.1 das Signal eines Ketocarbonyl-C-Atoms detektiert werden, die Signale zweier weiterer quartärer C-Atome befinden sich bei δ = 169.1 und δ = 119.8. Da sich neben den erwarteten neun Signalen der tertiären C-Atome der Phenylgruppen keine weitere =C-H- Resonanz finden läßt, kann das noch unerwähnte Singulett bei δ = 6.03 (1H) im ¹H-NMR-Spektrum keinem olefinischen H-Atom zugeordnet werden. Es handelt sich somit offenbar um das Proton einer Hydroxygruppe. Eine sinnvolle Kombination der vorgestellten Strukturelemente ergibt das bisher nicht literaturbekannte (4*R**, 6*R**)-3-Hydroxy-2,4,6-triphenylcyclohex-2-enon (**152**) (Ausbeute: 0.4 %). Da sich aufgrund der zu geringen zur Verfügung stehenden Substanzmenge keine weiteren Analyseverfahren durchführen ließen, behält diese Strukturbestimmung nur vorläufigen Charakter.



3.6.3.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Die möglichen Entstehungswege von 2-Phenylacrylsäuremethylester (**149**) sowie der beiden isomeren 2,4-Diphenylglutarsäuredimethylester **150a** und **150b** sind in Abb. 60 (S. 90) zusammengefaßt.

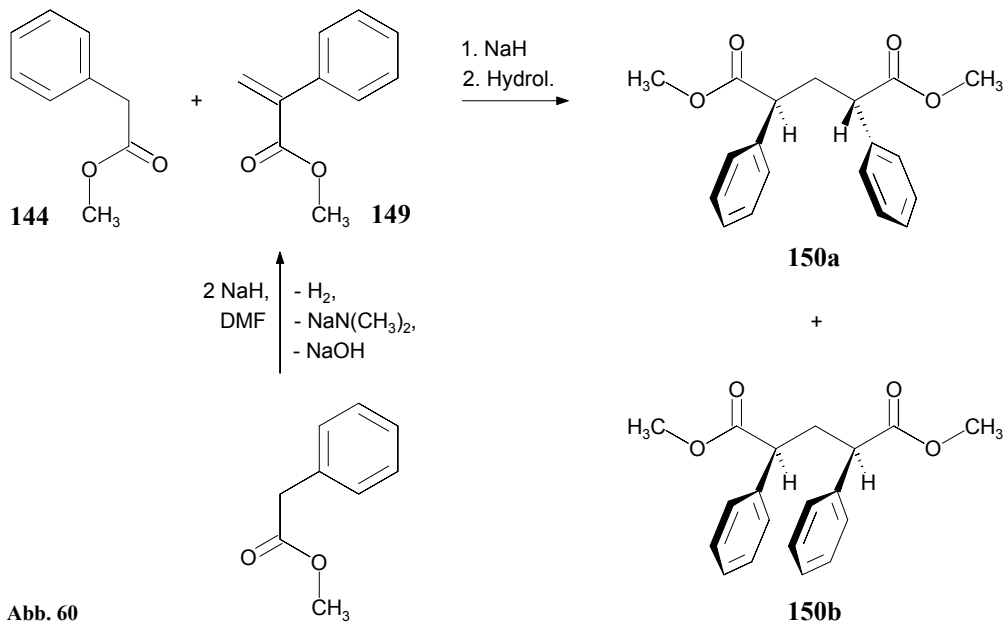


Abb. 60

Die Bildung von **149** verläuft analog zur Entstehung des 2-Phenylacrylsäureamids (**72**) (vgl. Anfangssequenz der Abb. 32, S. 43). Durch eine MICHAEL-Addition von **144** an **149** und nachfolgender Hydrolyse bilden sich schließlich **150a** und **150b** im Verhältnis 1:1.

Bei der Umsetzung des Stickstoffanalogons *N*-Methylphenylessigsäureamid (**131**) (Kap. 3.4.1.2, S. 80) konnte nur das entsprechende *meso*-Isomer **134** isoliert werden. Die Reaktion von *N,N*-Dimethylphenylessigsäureamid (**140**) mit NaH und DMF lieferte hingegen *racem*-Glutarsäurediamid **141** (Kap. 3.5.1.2, S. 82).

Ein plausibler Mechanismus zur Bildung des Tetrahydropyranons **151** ist in Abb. 61 gezeigt.

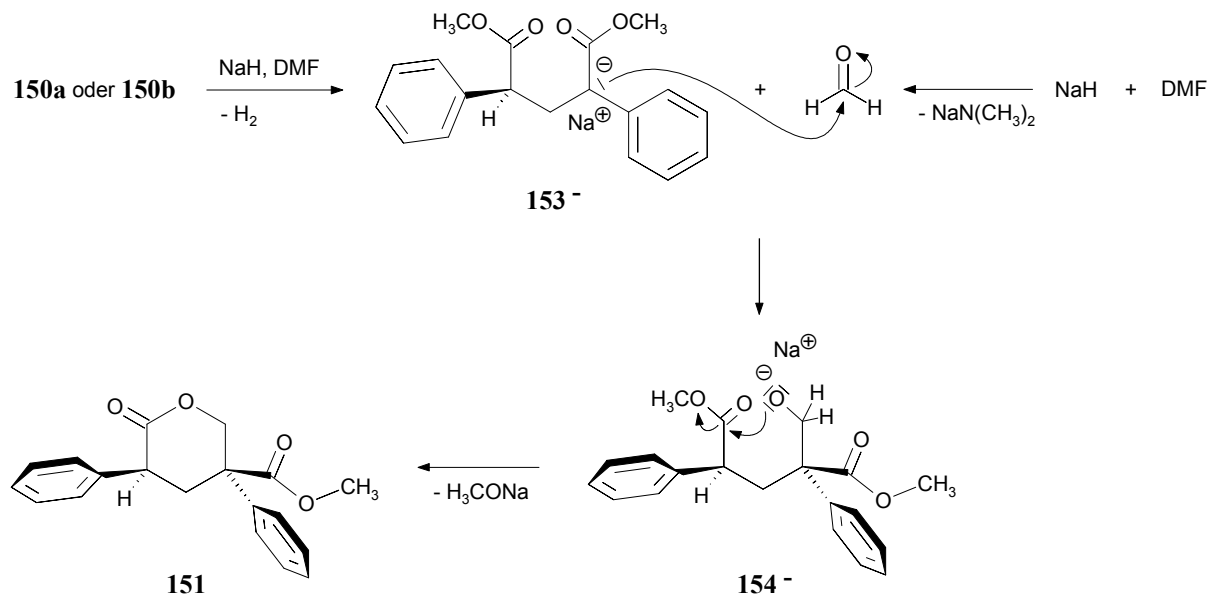


Abb. 61

Nach Deprotonierung von **150a** bzw. **150b** am α -C-Atom, reagiert das (chirale) Anion **153⁻** mit *in situ* entstandenem Formaldehyd zu **154⁻**, dessen Alkoholat-Funktion durch einen nucleophilen Angriff an die passende Methoxycarbonylgruppe die Bildung des sechsgliedrigen Cyclus' bewerkstelligt. Die nachfolgende Abspaltung der Methoxygruppe schließt die Bildung des δ -Lactons **151** ab.

Mit der Entstehung des zweifach methyleninkorporierten Produkts **151**, dessen Erzeugung ohne die Teilnahme von *in situ* generiertem Formaldehyd nur schwer erklärbar ist, konnte in unserer Versuchsreihe zum ersten Mal ein aussagekräftiger Hinweis gefunden werden, daß DMF in Gegenwart von NaH – zumindest in geringem Ausmaß – tatsächlich in Formaldehyd und $\text{NaN}(\text{CH}_3)_2$ zersetzt wird.

Die Bildung der Phenylelessigsäure (**60**) in 11 %iger Ausbeute zeigt, daß während der Umsetzung von **144** mit NaH in DMF eine erhebliche Menge an NaOH entsteht, das einen Teil des eingesetzten Methylesters (**144**) verseift.

Eine mögliche Reaktionsfolge zur Erklärung der Bildungsweise der vinylogenen Säure **152** verdeutlicht Abb. 62 (S. 92).

Zuerst wird **150a** bzw. **150b** zum (chiralen) Anion **155⁻** deprotoniert. Dieses reagiert mit einem Eduktmolekül **144** in einer Esterkondensationsreaktion zum Phenylacetyldicarbonyl-ester **156**, der nach Deprotonierung zu **156⁻** in einer zweiten, jetzt **intramolekular** verlaufenden Esterkondensation zum Dioxocyclohexancarbonsäureester **157** cyclisiert. Letzterer wird durch NaOH zur Dioxocyclohexansäure **158** verseift, die daraufhin eine thermische *syn*-Eliminierung unter Abspaltung von CO_2 erfährt. Das so entstandene Enol **159** unterliegt einer Deprotonierung zum Enolat **159⁻**, welches mit dem thermodynamisch günstigeren vinylogenen Säure-Anion **152⁻** im Gleichgewicht steht. Obwohl **152** zwei stereogene Zentren besitzt, konnte mit dem (*4R**, *6R**)-Isomer nur eines der beiden möglichen Enantiomerenpaare in Substanz gewonnen werden.

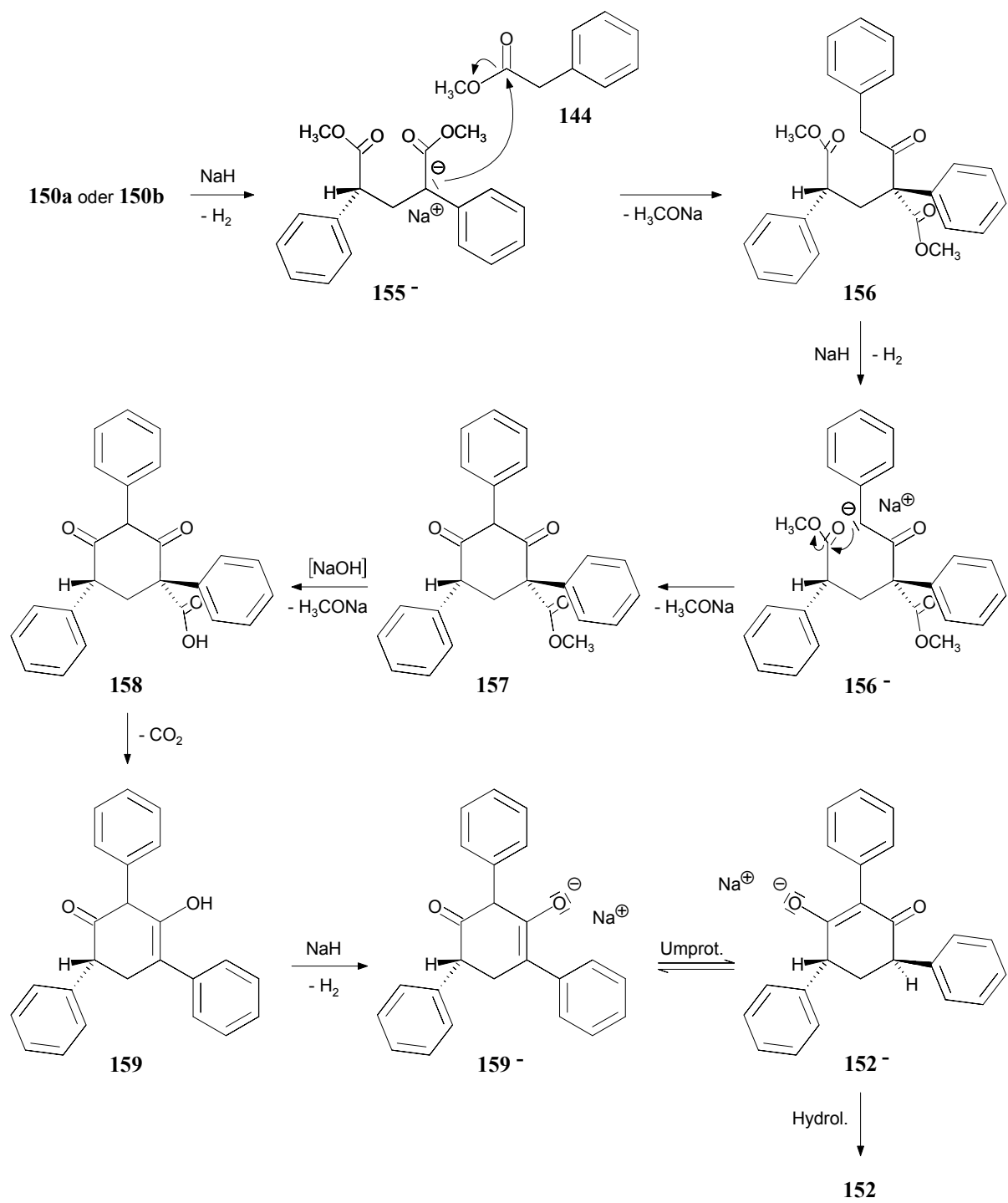


Abb. 62

3.7 Reaktionen von 3-Phenylpropionsäureamid

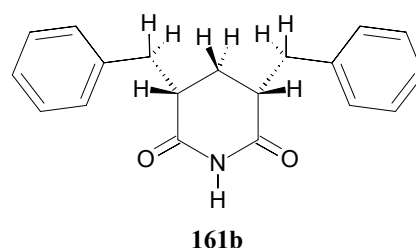
3.7.1 Umsetzung von 3-Phenylpropionsäureamid mit NaH in DMF bei maximal 100 °C unter Argon

Wenngleich die verschiedenen N- bzw. O-gebundenen Substituenten der bisher untersuchten Phenyllessigsäure-Derivate einen häufig überraschenden Einfluß auf die Produktbildung ausübten, konnte bislang keine Verbindung isoliert werden, die für SET-gestützte Reaktionsfolgen spricht. Ein letzter Versuch wurde deshalb mit 3-Phenylpropionsäureamid (**160**) unternommen, um die Auswirkung einer zusätzlichen Methylengruppe im Carbonsäuregerüst auf das Ein-Elektronendonorverhalten der deprotonierten Spezies **160⁻** zu erforschen. Durch die Kettenverlängerung läßt sich die Beteiligung der Phenylgruppe an einer Delokalisierung der negativen Ladung am α -C-Atom beseitigen, so daß **160⁻** im Vergleich zum Phenyllessigsäureamid-Anion **30⁻** eine erhöhte Ein-Elektronendonorfähigkeit aufweisen sollte.

3.7.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

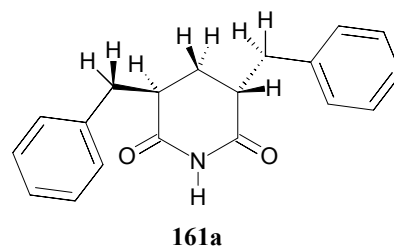
In einem ersten Ansatz wurde **160** zusammen mit NaH in DMF 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Da die anschließende DC-Kontrolle der weißen Suspension keinen Umsatz anzeigte, erwärmten wir die Reaktionsmischung weitere zehn Stunden auf 100 °C, wobei ein Farbwechsel nach schwarz stattfand. Eine erneute DC-Überprüfung zeigte die Bildung mehrerer Produkte an, worauf die Suspension hydrolysiert und der entstandene grau-violette Rückstand in Methylencchlorid gelöst wurde.

Die nachfolgende säulenchromatographische Trennung des Substanzgemischs ergab eine erste verwertbare Fraktion, deren Feststoff mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt wurde. Das ¹H-NMR-Spektrum der weißen, fein verfilzten Nadelchen weist bei $\delta = 8.06$ das Signal eines austauschbaren Protons auf, das nach Vergleich mit der entsprechenden Resonanz des cyclischen Imids **63a** bzw. **63b** einem imidischen H-Atom zugeordnet werden kann. Während sich im aromatischen Bereich die Signale zweier chemisch äquivalenter Phenylgruppen befinden ($\delta = 7.30$, t, 4H; $\delta = 7.23$, t, 2H; $\delta = 7.16$, d, 4H), wird das aliphatische Gebiet von insgesamt fünf Signalgruppen beherrscht. Das Kopplungsmuster der beiden Dubletts von Tripletts bei $\delta = 1.88$ (1H) und $\delta = 1.45$ (1H) ähnelt sehr demjenigen der Methylengruppe des cyclischen Imids **63b**, so daß man sofort an dessen Analogon *meso*-3,5-Dibenzylpiperidin-2,6-dion (**161b**) denken kann.



Das Multiplett bei $\delta = 2.68$ (2H) kann somit den beiden methinischen H-Atomen zugeordnet werden, während die zwei Resonanzen bei $\delta = 3.34$ (dd, 2H) und $\delta = 2.78$ (dd, 2H) von den diastereotopen Benzylprotonen stammen. Das ^{13}C -NMR- bzw. DEPT-Spektrum untermauert den abgeleiteten Strukturvorschlag, der Molekülpeak des Massenspektrums bei $m/z = 293$ bestätigt die postulierte Summenformel $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$.

Die zweite Säulenfraktion enthielt einen weißen, kristallinen Feststoff, dessen ^1H -NMR-Spektrum ebenfalls die Resonanzen von **161b** aufweist. Daneben lassen sich die Signale von *racem*-3,5-Dibenzylpiperidin-2,6-dion (**161a**) detektieren. Die Veränderung der Molekülsymmetrie (C_2 vs. C_s) geht mit einer geringen Hochfeldverschiebung der *ortho*-ständigen Phenyl-H-Atome einher ($\delta = 6.98$, d, 4H). Während die Benzylprotonen ebenso eine schwache Abschirmung erfahren ($\delta = 3.26$, dd, 2H; $\delta = 2.63$, dd, 2H), werden die methinischen H-Atome durch die axiale Position der Benzylgruppe etwas entschirmt ($\delta = 2.78$, m, 2H). Das Quasi-Triplett der beiden Protonen der zentralen Methylengruppe befindet sich bei $\delta = 1.62$. Das imidische H-Atom läßt sich bei $\delta = 7.94$ detektieren, die restlichen aromatischen Protonen erzeugen ein Multiplett bei $\delta = 7.30$ - 7.15 (8H). Da die beiden Verbindungen **161a** sowie **161b** bereits literaturbekannt sind, wurde auf eine chromatographische Trennung zur weiteren Charakterisierung von **161a** verzichtet.



Die Ausbeuten der beiden Diastereomere ließen sich anhand des Signalverhältnisses vergleichbarer Molekülgruppen errechnen. Zusammen mit der tatsächlich isolierten Menge von **161b** aus der ersten Säulenfraktion ergibt sich somit für die *meso*-Verbindung eine Gesamtausbeute von 2 %, für das Racemat **164a** eine Ausbeute von 2.3 %.

3.7.1.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Die Bildung der beiden cyclischen Imide **161a** und **161b** läßt sich analog zu Abb. 32 (S. 43) durch Abb. 63 (S. 95) veranschaulichen.

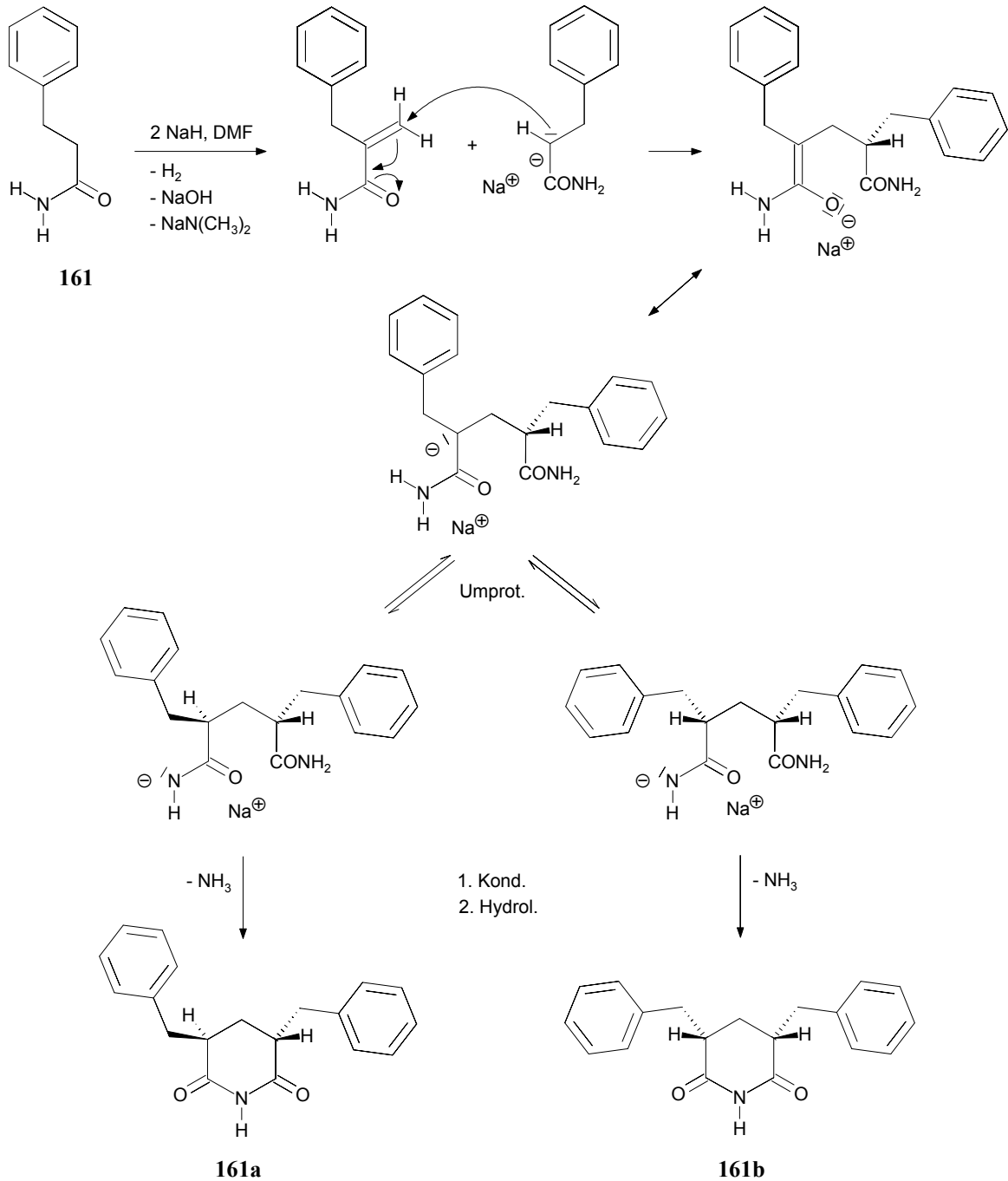


Abb. 63

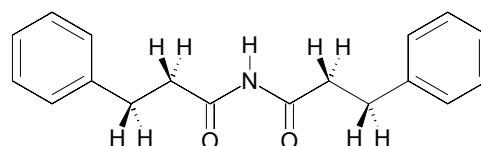
Ob die Reaktionsfolge aus Methyleninkorporierung und Imidbildung tatsächlich in dieser Reihenfolge stattfindet, muß zunächst offen bleiben. Daß eine Umkehrung der beiden Teilschritte prinzipiell möglich ist, zeigen die Überlegungen zur Bildung des cyclischen Anhydrids **145** aus Phenyllessigsäure (**60**) (vgl. Kap. 3.6.1.2, S. 84).

3.7.2 Umsetzung von 3-Phenylpropionsäureamid mit NaH in DMF bei maximal 154 °C unter Argon

Da die Bildung methyleninkorporierter Produkte unmittelbar (direkte Reduktion) oder mittelbar (Formaldehydbildung) vom Anteil des NaH in der Reaktionsmischung abhängt, sollte die Reduzierung der eingesetzten Hydridmenge eine Unterdrückung dieser Reaktionswege zur Folge haben. Wir wiederholten daher die Umsetzung von **160** mit NaH in DMF im Edukt/Hydrid-Verhältnis von nur 1:1 (vormals 1:3), um die tatsächlichen Auswirkungen zu testen.

3.7.2.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

Nach 24stündigem Rühren der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur erhielten wir eine weiße Suspension, die sich bei siebenstündigem Erwärmen auf 100 °C in eine goldgelbe, dünnflüssige Masse verwandelte. Da deren dünnschichtchromatographische Überprüfung nur schwache Produktflecken zeigte, erhitzen wir den Ansatz abschließend zehn Stunden unter Rückfluß. Dabei fand ein Farbwechsel nach rotbraun statt. Während der Hydrolyse fiel ein schmutzigweißer Niederschlag aus, der nach Umkristallisation in Ether in Form von farblosen Nadelchen anfiel. Das zugehörige ¹H-NMR-Spektrum weist neben dem Signal eines imidischen Protons bei $\delta = 8.70$ die Resonanzen zweier chemisch äquivalenter Phenylgruppen auf ($\delta = 7.27$, tm, 4H; $\delta = 7.20$, d, 4H; $\delta = 7.23-7.14$, m, 2H). Bei $\delta = 2.99-2.83$ befindet sich ein Multiplett mit einer Gesamtintensität von acht H-Atomen. Da das ¹³C-NMR- bzw. DEPT-Spektrum im aliphatischen Bereich nur das Vorhandensein von zwei chemisch unterschiedlichen sekundären C-Atomen anzeigt ($\delta = 38.8$ und 30.1), muß es sich bei der gesuchten Verbindung um *N*-(3-Phenylpropionyl)-3-phenylpropionsäureamid (**162**) handeln (Ausbeute: 0.5 %). Der Molekülpeak des Massenspektrums bei $m/z = 281$ bestätigt die postulierte Summenformel C₁₈H₁₉NO₂.

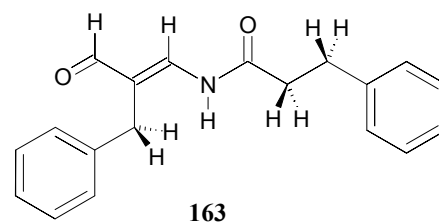


162

Im Gegensatz zum ¹H-NMR-Spektrum des Edukts **160**, dessen Ethylen-Einheit zwei Quasi-Triplets bei $\delta = 2.95$ (2H) und $\delta = 2.51$ (2H) erzeugt, bewirkt das Imid-Strukturelement in **162** eine Tieffeldverschiebung der Protonenresonanzen der α -ständigen Methylengruppen, so daß diese mit den Signalen der Benzylprotonen zusammenfallen.

Vier weitere Verbindungen konnten aus dem Ether-Extrakt der wäßrigen Phase durch säulenchromatographische Trennung gewonnen werden.

Die erste Fraktion enthielt farblose, grobe Kristalle, deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum im aliphatischen Bereich zwei Quasi-Triplets bei $\delta = 2.82$ (2H) und $\delta = 2.40$ (2H) aufweist. Die Lage der beiden Resonanzen läßt nach Vergleich mit dem Eduktspektrum auf eine Ethylengruppe schließen, die von einer Phenyl- und der Carbonylgruppe einer Carboxamid-Einheit flankiert ist. Bei $\delta = 3.53$ (2H) befindet sich ein Singulett, das von einer stark entschirmten Methylengruppe stammt. Im aromatischen Bereich erkennt man die Signale zweier Phenylgruppen ($\delta = 7.38$ - 7.17 , m, 7H; $\delta = 7.08$, d, 4H), wobei die Intensität des zuerst erwähnten Multipletts verrät, daß sich unter diesem die Resonanz eines zusätzlichen Protons verbirgt. Das auffälligste Merkmal im Spektrum ist ein Singulett bei $\delta = 9.34$ (1H), welches eindeutig einem Aldehydsubstituenten zugeordnet werden kann. Das $^{13}\text{C-NMR}$ - bzw. DEPT-Spektrum bestätigt die bisher deduzierten Strukturelemente, weist aber zusätzlich Resonanzen eines quartären ($\delta = 122.3$) sowie eines stark tieffeldverschobenen tertiären olefinischen C-Atoms auf ($\delta = 142.0$). Das letzterem zugehörige methinische Proton verursacht im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Dublett bei $\delta = 7.66$. Die gefundene Kopplungskonstante von 12 Hz weist auf eine vicinale Kopplung hin, so daß eine vernünftige Kombination sämtlicher Strukturfragmente das bisher nicht literaturbekannte *N*-(2-Formyl-3-phenylprop-1-enyl)-3-phenylpropionsäureamid (**163**) ergibt (Ausbeute: 2 %). Die erhöhte Intensität des Multiplett-Signals bei $\delta = 7.38$ - 7.17 im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wird somit durch das postulierte amidische H-Atom verursacht. Das gleiche Verhalten weist das Amid-H-Atom des bereits in Kap. 3.1.5.1 (S. 64) vorgestellten und zu **163** strukturell sehr ähnlichen *N*-Styrylphenylessigsäureamids (**112**) auf. Die mittels eines hochaufgelösten Massenspektrums ermittelte Summenformel von $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ stimmt mit der postulierten überein (Molekülpeak bei $m/z = 293$).

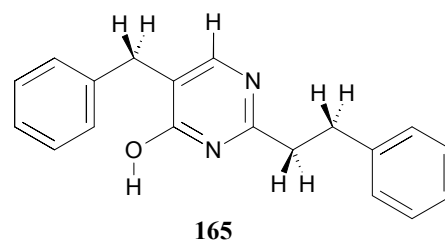


Unter Anwendung des Inkrement-Systems zur Abschätzung der chemischen Verschiebung von olefinischen Protonen⁽⁶⁴⁾ ergibt sich für das methinische H-Atom im *E*-Isomer **163** ein berechneter Wert von 7.96, während im *Z*-Isomer eine chemische Verschiebung von $\delta = 8.21$ zu erwarten ist. Die beim *E*-Isomer mit +0.3 ppm vs. +0.55 ppm deutlich geringere Abweichung zum gemessenen Wert untermauert die Annahme, daß es sich bei der gesuchten Verbindung tatsächlich um **163** handelt. Bemerkenswert bleibt, daß eine allylische Kopplung zwischen dem olefinischen H-Atom und den Methylenprotonen der Benzylgruppe nicht sichtbar ist. Eine Röntgenstrukturanalyse zur Überprüfung der Struktur von **163** scheiterte an der zu geringen zur Verfügung stehenden Substanzmenge.

⁽⁶⁴⁾Pretsch, Clerc, Seibl, Simon, *Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden*, 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin, 1990, Seite H215.

Aus der nächsten Säulenfraktion kristallisierten ebenfalls farblose, grobe Kristalle, die sich nach Mischschmelzpunktbestimmung als 3-Phenylpropionsäure (**164**) entpuppen (Ausbeute: 2 %).

Der Feststoff der dritten Fraktion fiel in Form von farblosen, härchenartigen Nadelchen an, deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum im aromatischen Bereich neben dem Multiplett zweier Phenylgruppen ($\delta = 7.31\text{-}7.12$, 10H) das Singulett einer aromatischen Methingruppe bei $\delta = 7.80$ (1H) aufweist. Im aliphatischen Gebiet können die Multipletts einer verschiedenartig substituierten Ethylen-Gruppe ($\delta = 3.05$, 2H und $\delta = 2.92$, 2H) sowie das Singulett einer Methylengruppe bei $\delta = 3.78$ (2H) detektiert werden. Das $^{13}\text{C-NMR}$ - bzw. DEPT-Spektrum steht mit den bisher vorgestellten Strukturfragmenten in Einklang und erhärtet durch die Lage der drei zusätzlichen quartären C-Atome bei $\delta = 164.9$, 160.0 und 125.4 die Vermutung, daß es sich bei der gesuchten Verbindung um ein dreifach substituiertes Pyrimidin-Derivat⁽⁶⁵⁾ handelt. Neben einer Benzyl- und Phenylethylgruppe fungiert eine Hydroxygruppe als dritter Substituent, dessen austauschbares Proton im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein verbreitertes Signal bei $\delta = 13.28$ erzeugt. Eine plausible Anordnung der Substituenten am zentralen Stickstoff-Heterocyclus ergibt 5-Benzyl-2-(2-phenylethyl)pyrimidin-4-ol (**165**) (Ausbeute: 0.3 %). Die postulierte Summenformel von $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ wird durch das hochaufgelöste Massenspektrum verifiziert (Molpeak bei $m/z = 290$).



Die vierte Säulenfraktion sowie der Rückstand der wäßrigen Phase lieferten schließlich 8 % unverändertes Edukt **160**.

In einem Wiederholungsansatz, bei dem die Reaktionszeit unter Rückflußbedingungen von zehn auf 32 Stunden erhöht wurde, verbesserte sich die Ausbeute an **165** von 0.3 auf 1 %, während die Isolierung von **163** und **164** fehlschlug. Die gewonnenen Mengen an **162** und Edukt **160** stagnierten.

⁽⁶⁵⁾Die chemischen Verschiebungen der C-Atome des Pyrimidins finden sich z. B. in M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 4., überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, **1991**, S. 183.

3.7.2.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Die triviale Bildung des Imids **162** erfolgt durch eine NaH-induzierte Kondensationsreaktion aus zwei Phenylpropionsäureamid-Molekülen **160** unter Abspaltung von NH_3 (Abb. 64, vgl. Abb. 41, S. 50):

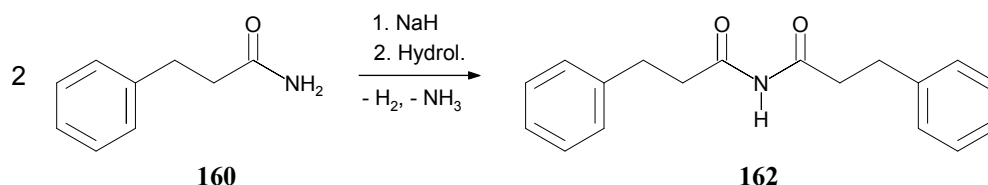


Abb. 64

Obwohl die Isolierung des acyclischen Imids **162** hier nur bei einem Edukt/Hydrid-Verhältnis von 1:1 gelang, ist dessen Entstehung aus **160** in Gegenwart von NaH in DMF eine wertvolle „*a posteriori*“-Stütze für alle bisher formulierten Mechanismen, die eine anfängliche **intermolekular** verlaufende Imid-Bildung voraussetzen! (vgl. Abb. 41, 42 und 47, S. 50, 51 und 66)

Die Erzeugung der Formyl-Verbindung **163** kann durch die Reaktionsfolge in Abb. 65 (S. 100) veranschaulicht werden.

Zunächst reagiert das Imid **162** in einer zu Abb. 41 (S. 50) analogen Reaktionssequenz mit NaH und DMF zum Enamin-Imid **166**. Daraufhin unterliegt die in Konjugation zur Enamin-Einheit stehende Carbonylgruppe einer Reduktion durch NaH, wodurch das N-acylierte Halbamin-Anion **167⁻** gebildet wird. Nach einem Umprotonierungsschritt eliminiert **168⁻** unter der koordinierenden Wirkung des Na^+ -Ions OH^- . Das so entstandene N-acylierte Enamin-Imin **169** wird schließlich hydrolytisch unter Abspaltung von Dimethylamin in **163** umgewandelt. Ähnlich wie bei der Bildung des Hydroxypyridin-Derivats **64** aus Phenyllessigsäureamid (**30**) verblüfft wieder die regioselektive Reduktion der kreuzkonjugierten Carbonylgruppe des Intermediats **166**.

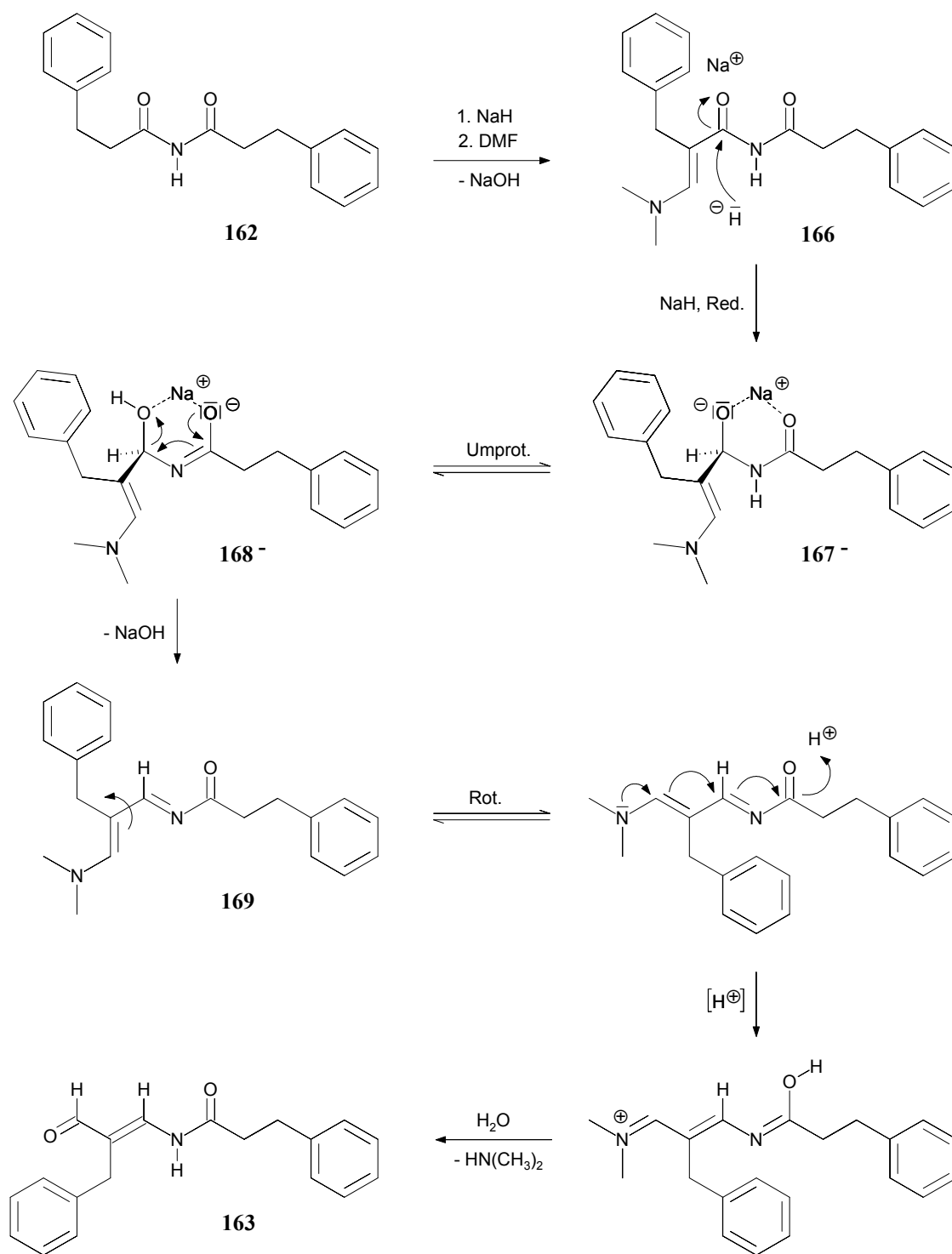


Abb. 65

Die Entstehung des Pyrimidin-Derivats **165** kann mit Hilfe der Reaktionsfolge in Abb. 66 erläutert werden.

3-Phenylpropionsäureamid (**160**) reagiert mit NaH und DMF wie schon mehrfach beschrieben zum Enamin-Amid **170**, das sich in einer MICHAEL-Addition mit einem an der Amid-Funktion deprotonierten Eduktmolekül **160⁻** zu **171⁻** verbindet. Die nachfolgende Abspaltung von $\text{NaN}(\text{CH}_3)_2$ führt zum N-acylierten Enamin-Amid **172**, welches unter Eliminierung von Wasser zu **173** cyclisiert. Die abschließende 1,5-Wasserstoffverschiebung führt zu **165**.

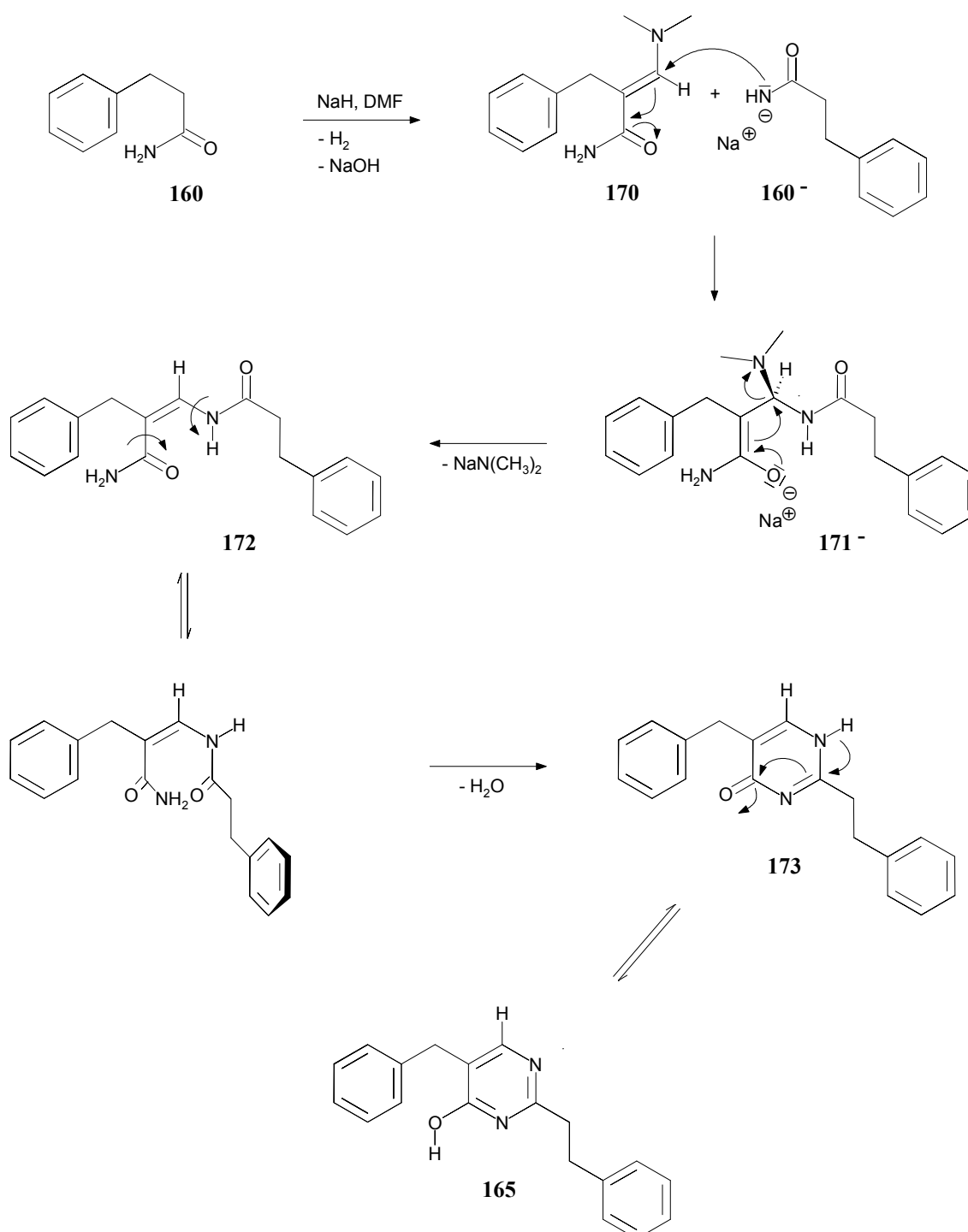


Abb. 66

Ähnlich wie die Bildung des Dihydroxypyridin-Derivats **62** aus Phenylelessigsäure (**30**) (vgl. Kap. 3.1.1.2, S. 40) scheint die Entstehung des Pyrimidin-Derivats **165** temperaturabhängig zu sein. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß **165** nur aus einem Ansatz unter Rückflußbedingungen in Substanz erhalten werden konnte.

Da sich aus dem Rückfluß-Ansatz mit einfach-äquivalenter Menge an NaH keine Verbindungen wie z. B. die cyclischen Imide **161a** oder **161b** isolieren ließen, scheint sich die zu Beginn des Kapitels 2.7.2 aufgestellte These zu bestätigen, daß die in der Reaktionsmischung vorliegende NaH-Menge Einfluß auf die Bildung methyleninkorporierter Produkte nimmt. Die Entstehung der Formyl-Verbindung **163** zeigt aber, daß sich generell Reduktionen durch NaH in DMF trotz des verringerten Hydrid-Anteils nicht vollständig unterdrücken lassen. Wie in einem Kontroll-experiment gezeigt werden konnte, unterbindet erst ein Edukt/Hydrid-Verhältnis von 2:1 sämtliche Reaktionen.

3.8 Reaktionen von Biphenyl-2,2'-diacetamid

3.8.1 Umsetzung von Biphenyl-2,2'-diacetamid mit NaH in DMF bei maximal 70 °C unter Argon

Die vorstehenden Kapitel haben gezeigt, daß sich die ursprünglich angestrebte Dimerisierungsreaktion von Phenylelessigsäureamid (**30**) zu Diphenylmaleinsäureimid (**59**) über eine SET-gestützte Reaktionsfolge unter Beteiligung von NaH in DMF bislang nicht verwirklichen ließ. Ebenso wenig führten die Umsetzungen der N-substituierten Phenylelessigsäureamid-Derivate **118**, **122**, **131** und **140**, zu Produkten, die eindeutig auf Ein-Elektronen-Übertragungsreaktionen zurückzuführen wären. Ähnliche Ergebnisse wurden bei den Reaktionen der Verbindungen **60**, **143** und **144** der Phenylelessigsäure-Versuchsreihe sowie dem zu **30** homologen 3-Phenylpropion-säureamid (**160**) erhalten. Wir wandten uns daher von den einfachen Phenylelessigsäure-Derivaten ab, um die Möglichkeit einer **intramolekularen** Variante der SET-vermittelten C-C- bzw. C=C-Verknüpfungsreaktion z. B. am Biphenyl-2,2'-diacetamid (**174**) zu überprüfen. Da die von WALTER unter diesem Aspekt erfolgreich getesteten Verbindungen 2,2'-Oxydibenzolacetamid (**12**) und 2,2'-Methyldibenzolacetamid (**13**) (vgl. Kap. 2.2.4, S. 19) einen hohen Verwandtschaftsgrad zu **174** aufweisen, sollte letzteres ein ähnliches Reaktionsverhalten gegenüber NaH in DMF besitzen und so die Bildung von Phenanthren-9,10-dicarboxyimid (**175**) ermöglichen (Abb. 67, S. 103).

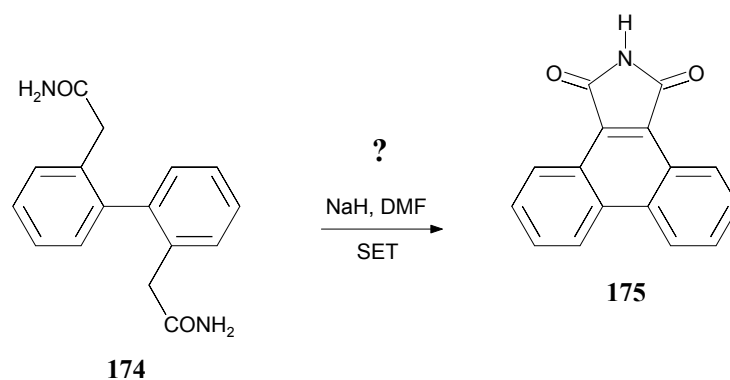


Abb. 67

3.8.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

Biphenyl-2,2'-diacetamid (**174**) wurde zusammen mit NaH in DMF sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine grünliche Suspension entstand. Da die anschließende DC-Kontrolle keinen nennenswerten Umsatz anzeigte, erwärmten wir den Kolbeninhalt weitere 18 Stunden auf 70 °C. Eine erneute dünnschichtchromatographische Überprüfung der jetzt gelben Reaktionsmischung zeigte neben **174** zwei schwach ausgeprägte Produktflecken an, wovon einer durch sein blaues Fluoreszenzlicht auf die Entstehung von **175** hinweist. Im Verlauf der Hydrolyse fiel ein hellgrauer Feststoff an, der sich nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung als nicht umgesetztes Edukt **174** erwies (Ausbeute: 25 %). Obwohl wir den Methylenchlorid-Extrakt der wässrigen Phase einer sorgfältigen säulenchromatographischen Trennung unterwarfen, konnte keines der beiden ausstehenden Produkte in Substanz erhalten werden.

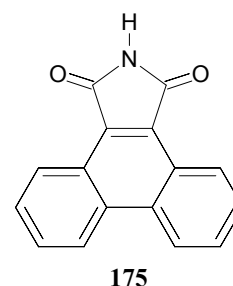
3.8.2 Umsetzung von Biphenyl-2,2'-diacetamid mit NaH in DMF bei maximal 70 °C in Gegenwart von Luftsauerstoff

Wie in Kap. 3.1.4 (S. 58) bereits erläutert, sollte Sauerstoff aufgrund seines im Vergleich zu DMF günstigeren Reduktionspotentials Ein-Elektronen-Übertragungsreaktionen erheblich fördern. Bei Anwesenheit von O₂ bei der Umsetzung von **174** mit NaH in DMF müsste daher die angestrebte Bildung von **175** wesentlich leichter erfolgen, da sich die intramolekulare Variante der dehydrierenden Kupplung auch gegen mögliche oxidative Abbaureaktionen besser behaupten sollte.

3.8.2.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

In Gegenwart von getrockneter Luft wurde eine Mischung aus **174**, NaH und DMF drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Dünnschichtchromatogramm der weißgelben Suspension zeigte neben weiteren Produkten wiederum eine bläulich fluoreszierende Substanz an, deren R_f -Wert mit demjenigen der bereits unter Argon entstandenen fluoreszierenden Verbindung übereinstimmte. Zur Vervollständigung der Reaktion erwärmten wir den Ansatz einen weiteren Tag auf 70 °C und arbeiteten die Reaktionsmischung auf. Während der Hydrolyse fiel ein Niederschlag aus, der nach Umkristallisation aus Ethanol in Form von gelben, leuchtenden Nadeln anfiel.

Das zugehörige $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt neben dem breiten Signal eines austauschbaren Protons bei $\delta = 11.66$ nur zwei stark tieffeldverschobene Dubletts bei $\delta = 9.47$ (2H) und $\delta = 9.39$ (2H) sowie ein Multiplett bei $\delta = 8.40$ - 8.28 mit einer Intensität von vier H-Atomen an. Mit diesen Daten läßt sich die Struktur von Phenanthren-9,10-dicarboximid (**175**) (Ausbeute: 11 %) vereinbaren. Auch die mittels hochaufgelöstem Massenspektrum ermittelte Summenformel von $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{NO}_2$ stimmt mit der postulierten überein (Molekülpeak bei $m/z = 247$).



Bei der säulenchromatographische Trennung des Methylenchlorid-Extrakts der wäßrigen Phase ließ sich kein weiteres Produkt in Substanz isolieren.

3.8.2.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Die Bildung des Imids **175** kann durch die Reaktionssequenz in Abb. 68 (S. 105) verdeutlicht werden.

Zu Beginn überträgt das anionisierte Eduktmolekül $\mathbf{174}^-$ ein Elektron auf ein Sauerstoff-Teilchen, wodurch das Radikal $\mathbf{174}^\bullet$ entsteht. Dieses wird zum Radikalanion $\mathbf{174}^{\bullet-}$ deprotoniert, das nachfolgend einer weiteren SET-Reaktion durch Sauerstoff unterliegt. Das so gebildete Diradikal **176** cyclisiert sofort zu **177**, welches wiederum eine SET-vermittelte Dehydrierung durch NaH/O_2 erfährt. Dabei entsteht Phenanthren-9,10-dicarboxydiamid (**178**), das unter der Einwirkung von NaH Ammoniak unter Bildung des Imid-Anions $\mathbf{175}^-$ eliminiert.

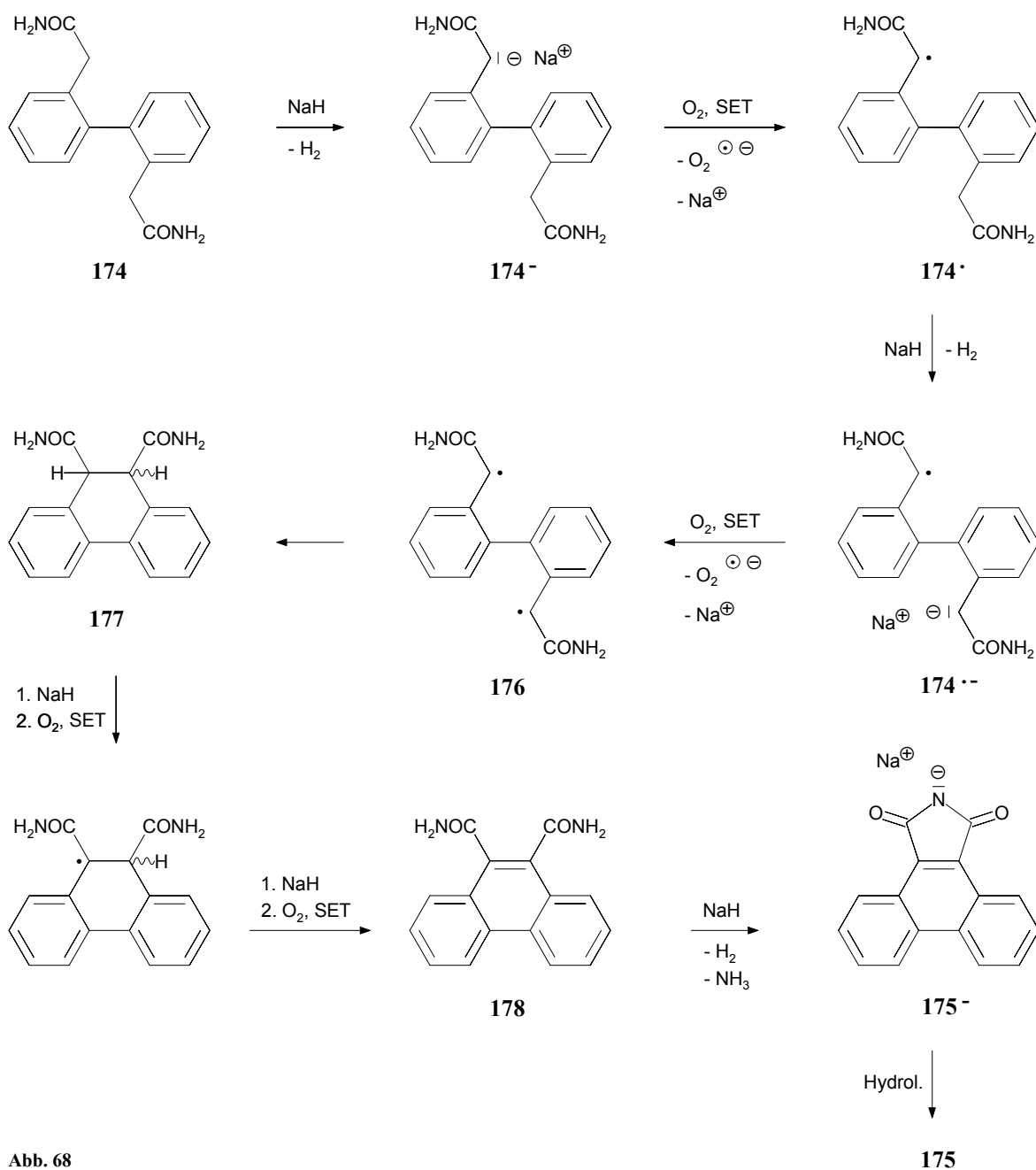


Abb. 68

Trotz der präparativ einfachen Durchführbarkeit der oben vorgestellten C=C-Verknüpfung fanden wir in der Literatur bisher keine Berichte über **inter-** oder **intramolekulare** Doppelbindungsbildungen, die ebenfalls durch Ein-Elektronen-Übertragungen von deprotonierten Methylengruppen auf Luftsauerstoff initiiert werden. Dies mag darin begründet sein, daß im allgemeinen CH-acide Positionen in Gegenwart ausreichend starker Deprotonierungsmittel bereits durch O_2 unter milden Reaktionsbedingungen in die höchsten Oxidationsstufen, die ohne Sprengung von C-C-Bindungen möglich sind, umgewandelt werden⁽⁶⁶⁾.

⁽⁶⁶⁾H. F. Ebel, A. Lüttringhaus in Houben-Weyl, *Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Auflage, 1970, Bd. XIII/1, S. 556.

Diese unerwünschten oxidativen Prozesse lassen sich vermeiden, wenn man anstelle von Sauerstoff eine Anode als Oxidationsmittel verwendet. So dimerisieren z.B. β -Diketone, die durch *in situ* hergestelltes Kalium deprotoniert wurden⁽⁶⁷⁾, zu den entsprechenden Tetraketonen (Abb. 69).

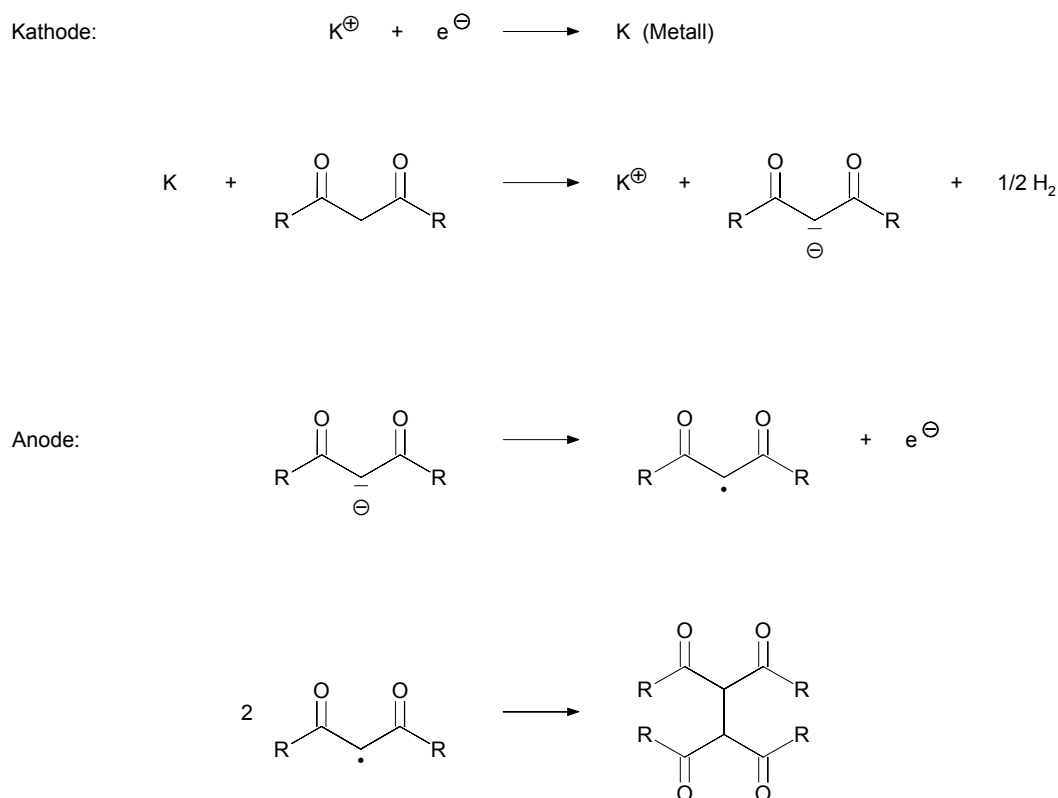


Abb. 69

Bei der elektrochemischen Oxidation des Tetrabutylammoniumsalzes des Enols von 1,3-Diphenylpropan-1,3-dion (**179**) entsteht nach dem anfangs gebildeten Dimerisierungsprodukt **180** bei vollständiger Elektrolyse sogar das Alken **181**⁽⁶⁸⁾ (Abb. 70).

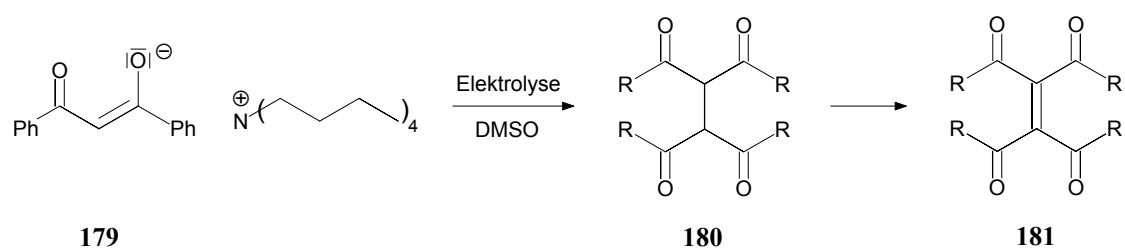


Abb. 70

⁽⁶⁷⁾T. Okubo, S. Tsutsumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1964**, 37, 1794.

⁽⁶⁸⁾H. W. Vanden Born, D. H. Evans, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 4296.

Im Jahr 1991 berichteten AKIYAMA *et al.* über eine Umwandlung von C=C-Doppel- in C≡C-Dreifachbindungen mittels Kalium-*tert*-butoxid in DMF bei Anwesenheit von Luftsauerstoff. Der von den Autoren vorgeschlagene Bildungsmechanismus der Umsetzung von 4-Nitro-4'-*N,N*-Dimethylaminostilben (**182**) zu 4-Nitro-4'-*N,N*-Dimethylaminotolan (**183**) (Abb. 71) ist direkt vergleichbar mit unserer Reaktionsfolge in Abb. 68 (S. 105)⁽⁶⁹⁾.

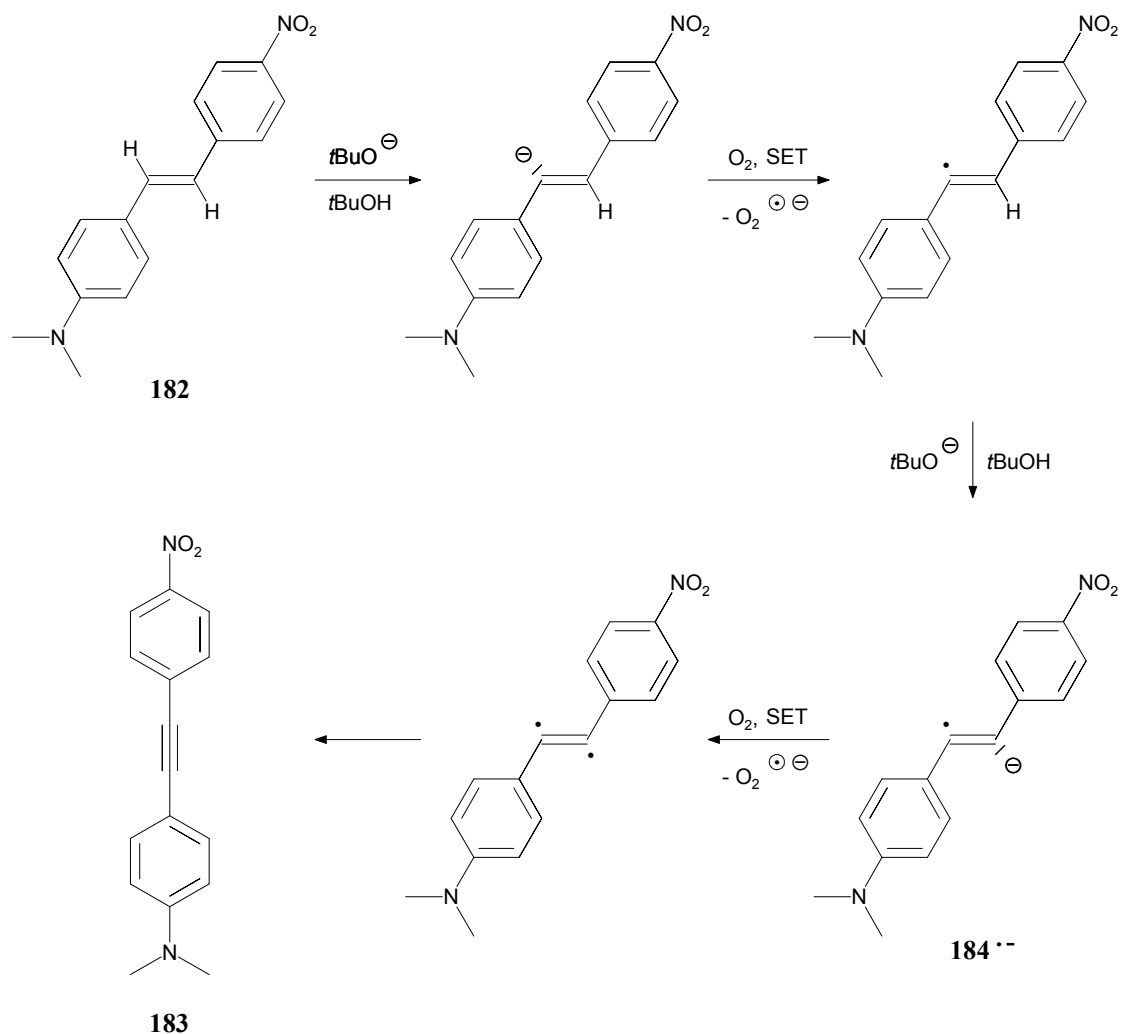


Abb. 71

Das postulierte Radikal-Anion **184 $\cdot\cdot$** konnte im Jahr 1995 mit Hilfe der ESR-Spektroskopie zweifelsfrei als Intermediat identifiziert werden⁽⁷⁰⁾.

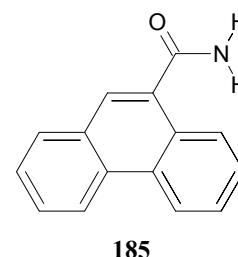
⁽⁶⁹⁾S. Akiyama, S. Nakatsuji, K. Nomura, K. Matsuda, K. Nakashima, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1991**, 948.

⁽⁷⁰⁾S. Akiyama, K. Tajima, S. Nakatsuji, K. Nakashima, K. Abiru, M. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, 68, 2043.

3.8.3 Umsetzung von Biphenyl-2,2'-diacetamid mit NaH in 1,4-Dioxan bei maximal 50 °C in Gegenwart von Luftsauerstoff

3.8.3.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

Um zu prüfen, inwieweit das Lösungsmittel Einfluß auf die dehydrierende Kupplung von Biphenyl-2,2'-diacetamid (**174**) nimmt, wurde in Gegenwart von Luft eine Mischung aus **174** und NaH in 1,4-Dioxan anstelle von DMF gerührt. Da sich nach eintägiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur kein merklicher Umsatz feststellen ließ, erwärmten wir die weißgraue Reaktionsmischung nachfolgend sieben Tage auf 50 °C. Die DC-Kontrolle zeigte neben weiteren Produkten eindeutig die Bildung von Phenanthren-9,10-dicarboxyimid (**175**) an, so daß der Ansatz hydrolysiert wurde. Der dabei entstandene gelbliche Niederschlag enthielt neben Edukt **174** 8 % Imid **175**. Beim Einengen des Methylenchlorid-Extrakts der wäßrigen Phase kristallisierte weiteres Edukt **174** aus (Gesamtausbeute: 31 %). Die säulenchromatographische Trennung der organischen Phase ergab nur **eine** verwertbare Säulenfraktion, aus der sich ein Feststoff in Form von weißen, fein verfilzten Härchen abschied. Deren ¹H-NMR-Spektrum weist im aromatischen Bereich fünf Signalgruppen mit einer Intensität von 10 H-Atomen auf ($\delta = 8.88$, d, 1H; $\delta = 8.85$, d, 1H; $\delta = 8.32$, dd, 1H; $\delta = 8.06$, dd, 1H; $\delta = 7.99$, s, 1H; $\delta = 7.79$ -7.65, m, 5H). Die Signallagen der Resonanzen stimmen mit denjenigen eines an der Position 9 substituierten Phenanthren-Systems gut überein. Das ¹³C-NMR- bzw. DEPT-Spektrum untermauert die Existenz des unsymmetrisch substituierten aromatischen Grundkörpers, zeigt aber zusätzlich bei $\delta = 170.6$ die Resonanz einer Carbonylgruppe an. Diese ist Teil eines Carboxamidsubstituenten, dessen Protonen-Signale bei $\delta = 8.15$ (1H) und unter dem bereits oben erwähnten Signalmultipllett bei $\delta = 7.79$ -7.65 liegen. Somit handelt es sich bei der gesuchten Verbindung um Phenanthren-9-carboxamid (**185**) (Ausbeute: 2 %). Das hochaufgelöste Massenspektrum von **185** zeigt schließlich einen Molekülpeak bei $m/z = 221$, der die postulierte Summenformel C₁₅H₁₁NO₂ bestätigt.



3.8.3.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Die Entstehung von **185** kann durch die Reaktionsfolge in Abb. 72 (S. 109) verdeutlicht werden.

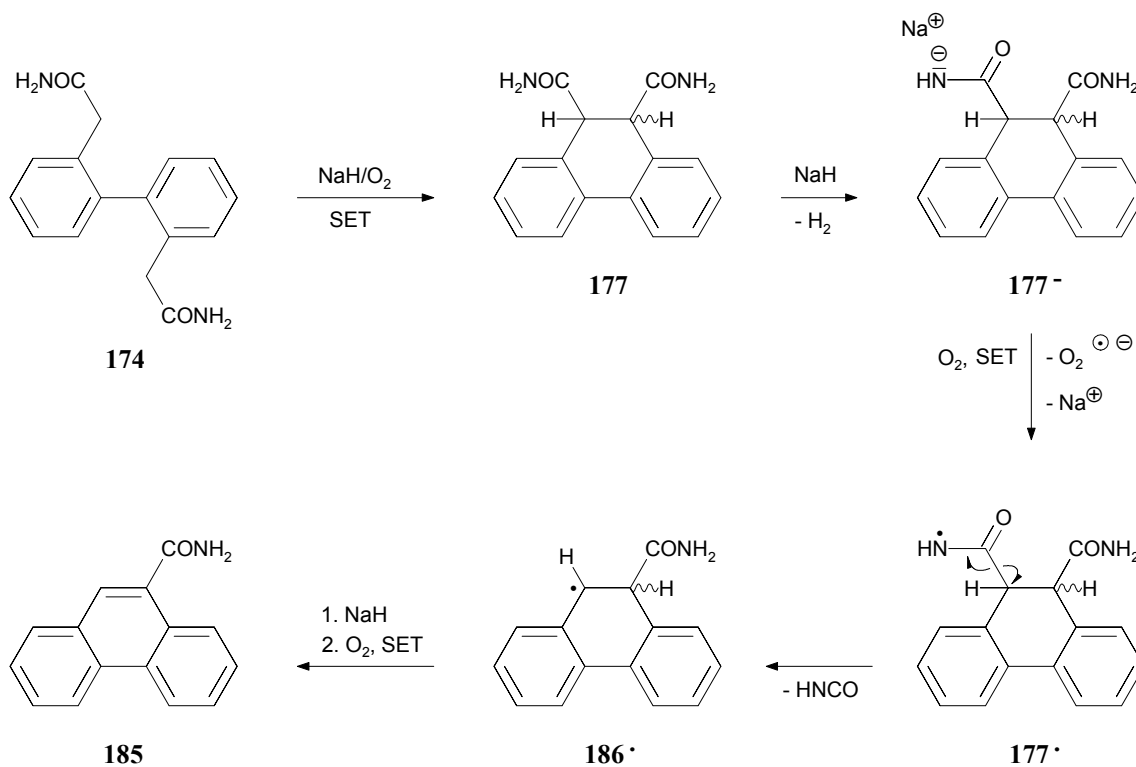


Abb. 72

9,10-Dihydrophenanthren-9,10-dicarboxyamid (**177**), das in einer zweifachen Deprotonierungs-/SET-Reaktionssequenz mittels NaH/O_2 entstanden ist (vgl. Abb. 66, S. 101), wird zum Amid-Anion **177⁻** deprotoniert. Dieses unterliegt einer weiteren Oxidation durch Sauerstoff zum N-Radikal **177[•]**, das sich durch Abspaltung von Isocyan säure in das C-Radikal **186[•]** umwandelt. Daraus entsteht in einer letzten Deprotonierungs-/SET-Reaktionssequenz **185**.

Ob dieser im Vergleich zum zuvor beschriebenen DMF-Ansatz zusätzlich eingeschlagene Reaktionspfad tatsächlich auf den Wechsel des Reaktionsmediums zurückzuführen ist, läßt sich aufgrund der geringen Ausbeute von **185** gegenwärtig noch nicht bewerten.

3.9 Reaktionen von Benzol-1,2-diacetamid

3.9.1 Umsetzung von Benzol-1,2-diacetamid mit NaH in DMF bei Raumtemperatur in Gegenwart von Luftsauerstoff

Die erfolgreiche SET-gestützte C=C-Doppelbindungsbildung zwischen den beiden CH-aciden Methylengruppen des Biphenyl-2,2'-diacetamids (**174**) ermutigte uns zu testen, ob diese Art der intramolekularen Verknüpfung unter ähnlichen Reaktionsbedingungen auch zwischen einer -CH₂- und einer amidischen -NH₂-Gruppe möglich ist. Beim Einsatz von Benzol-1,2-diacetamid (**187**) als Edukt sollte die angestrebte C=N-Verknüpfung das Isochinolin-Derivat **188** ergeben (Abb. 73).

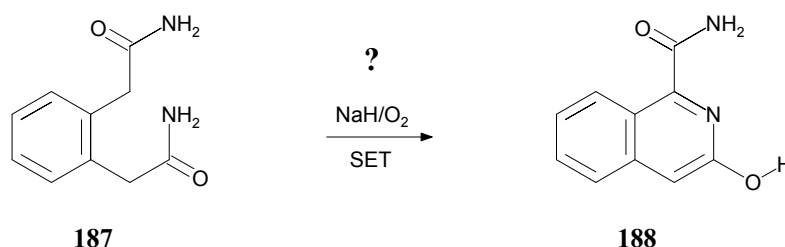
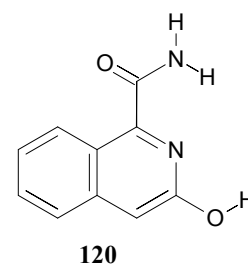


Abb. 73

3.9.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

Eine Mischung aus Benzol-1,2-diacetamid (**187**), NaH und DMF wurde in Gegenwart von Luftsauerstoff 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Da die DC-Kontrolle der gelbgefärbten Suspension u. a. zwei blau fluoreszierende Produktflecken anzeigte, arbeiteten wir den Ansatz unverzüglich auf. Während der Hydrolyse fiel ein cremefarbener Niederschlag aus, der sich nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung als nicht umgesetztes Edukt **187** entpuppte (Ausbeute: 92 %). Die säulenchromatographische Trennung des Methylenchlorid-Extrakts der wässrigen Phase ergab eine verwertbare Fraktion, aus der sich hellgelbe, fein verfilzte Nadelchen abschieden. Deren ¹H-NMR-Spektrum weist neben den vier Signalen eines *ortho*-Phenylensystems ($\delta = 8.61$, d, 1H; $\delta = 7.78$, d, 1H; $\delta = 7.60$, ddd, 1H; $\delta = 7.38$, ddd, 1H) das Singulett eines weiteren aromatischen H-Atoms bei $\delta = 7.09$ auf. Daneben befinden sich die Resonanzen der beiden Protonen einer Carboxamidgruppe bei $\delta = 8.05$ und $\delta = 7.78$, sowie das Signal eines Protons bei $\delta = 10.93$. Ordnet man letztere Resonanz einem enolischen H-Atom zu, lassen sich alle Daten mit der Struktur von 3-Hydroxyisochinolin-1-carboxamid (**188**) (Ausbeute: 2 %) vereinbaren.



Das ^{13}C -NMR- bzw. DEPT-Spektrum bestätigt die Existenz eines zweifach substituierten Isochinolin-Grundkörpers sowie das Vorhandensein einer carboxamidischen Carbonylgruppe. Die postulierte Summenformel $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ kann mittels eines hochaufgelösten Massenspektrums (Molekülpeak bei $m/z = 188$) verifiziert werden.

3.9.1.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Die Bildung des Isochinolin-Derivats **188** lässt sich durch die Reaktionsfolge in Abb. 74 veranschaulichen.

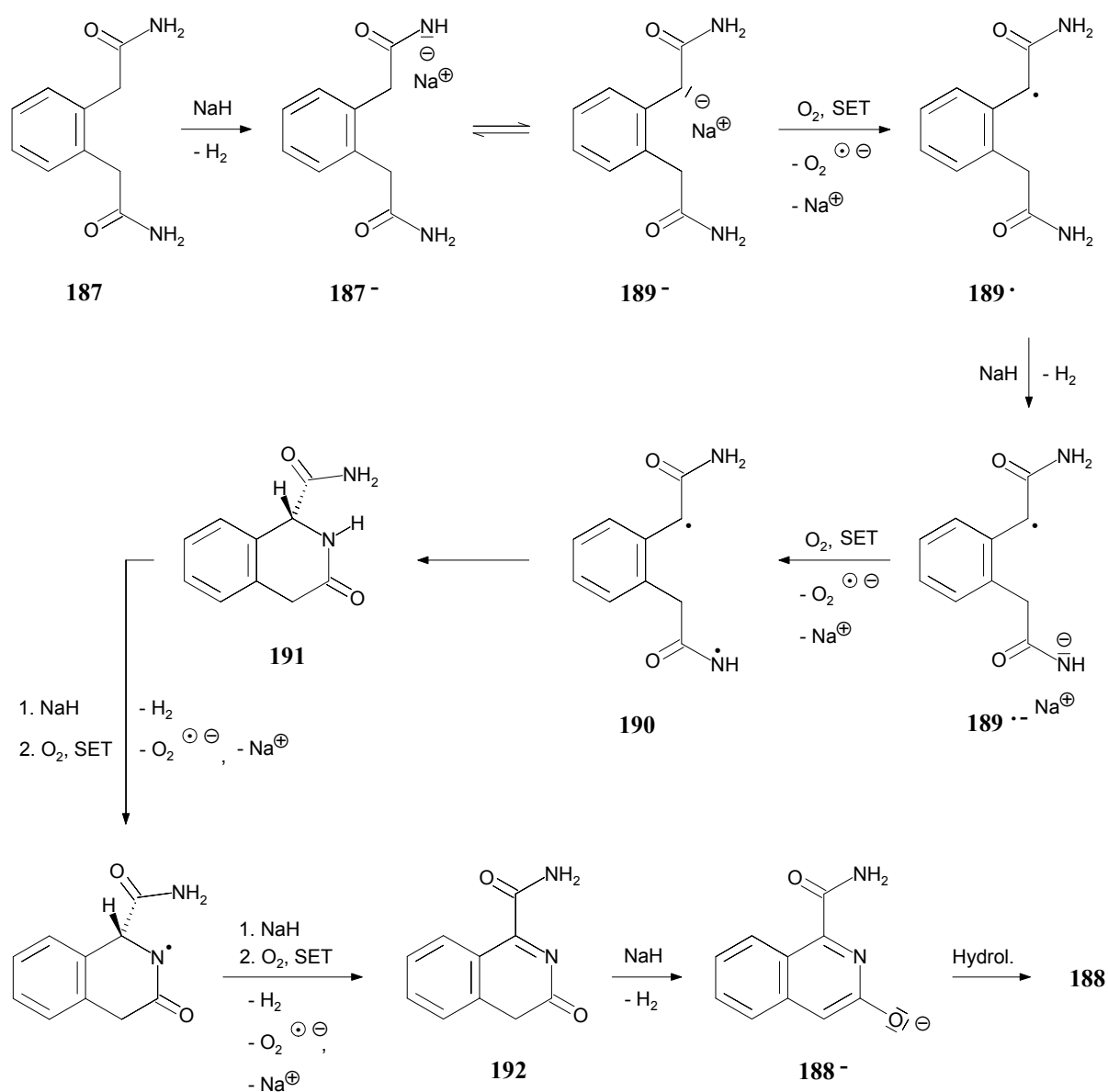


Abb. 74

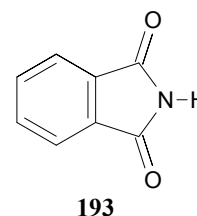
Zunächst deprotoniert NaH das Edukt **187** an einer der beiden Carboxamidgruppen unter Bildung von **187⁻**. Dieses steht im Gleichgewicht mit dem Carbanion **189⁻**, das nachfolgend durch Luftsauerstoff zum Radikal **189[•]** oxidiert wird. Eine Deprotonierung der zweiten Carboxamidgruppe führt zum distalen Radikal-Anion **189^{•-}**, welches direkt einer Ein-Elektronen-Übertragung auf O₂ unterliegt. Das distale Diradikal **190** rekombiniert intramolekular unter Bildung einer C-N-Bindung zum δ -Lactam **191**, welches durch eine nachfolgende zweifache Deprotonierungs/SET-Reaktionssequenz mittels NaH/O₂ zum Isochinolinon-Derivat **192** oxidiert wird. Letzteres liegt in Gegenwart von NaH in der anionisierten Form **188⁻** vor und wird schließlich zu **188** hydrolysiert.

3.9.2 Umsetzung von Benzol-1,2-diacetamid mit NaH in DMF bei 100 °C in Gegenwart von Luftsauerstoff

3.9.2.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

Da die Ausbeute an **188** mit 2 % in der zuvor beschriebenen Umsetzung wenig befriedigend war, jedoch der hohe Anteil an zurückgewonnenem Edukt **187** gegen bevorzugt ablaufende Konkurrenzreaktionen sprach, führten wir den gleichen Ansatz nochmals bei einer Temperatur von 100 °C durch. Nach vier Tagen zeigte die dünnschichtchromatographische Überprüfung der gelben Suspension wiederum die Entstehung von **188** an, im Vergleich zur Umsetzung unter Raumtemperaturbedingungen hatten sich jedoch mehr Nebenprodukte gebildet. Während der Hydrolyse fiel **kein** Niederschlag aus, so daß unverzüglich die säulenchromatographische Trennung des Methylenchlorid-Extrakts der wäßrigen Phase vorgenommen wurde.

Aus der ersten Fraktion kristallisierten gelbe Nadeln, deren ¹H-NMR-Spektrum neben einem Signalmultipllett bei $\delta = 7.83-7.80$ mit einer Intensität von vier H-Atomen nur noch die Resonanz eines austauschbaren Protons bei $\delta = 11.33$ aufweist. Das ¹³C-NMR-Spektrum zeigt insgesamt vier Resonanzen an ($\delta = 169.2, 134.3, 132.6$ und 122.9), deren Lagen und Charakteristika mit denjenigen von Phthalsäureimid (**193**) (Ausbeute: 5 %) übereinstimmen.



Der Rückstand der zweiten verwertbaren Säulenfraktion enthält das Isochinolin-Derivat **188** in einer Ausbeute von 5 %, während aus dem Säulenrest sowie der wäßrigen Phase noch insgesamt 16 % Edukt **187** zurückgewonnen werden konnten.

3.9.2.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Unter den veränderten Temperaturbedingungen ließ sich zwar die gewonnene Menge an **188** fast verdreifachen (5 % vs. 2 %), allerdings trat mit der gleichzeitigen Entstehung von Phthalsäureimid (**193**) (Ausbeute: 5 %) eine gewichtige Konkurrenzreaktion in Erscheinung. Durch die Reaktionssequenz in Abb. 75 (S. 114) läßt sich die Bildung von **193** beschreiben.

Zunächst wird eine der beiden Methylengruppen des Edukts **187** mittels Luftsauerstoff zur Carbonylgruppe oxidiert (vgl. Abb. 46, S. 61). Dadurch entsteht das Intermediat **194**, dessen verbliebene -CH₂-Gruppe einer Oxidation zum Peroxyl-Anion **195⁻** unterliegt. Durch den nucleophilen Angriff dieser Peroxyl-Funktion an der zuvor generierte Ketogruppe bildet sich das sechsgliedrige cyclische Peroxid-Anion **196⁻**, das sich zum 1,2-Dioxepan-Anion **197⁻** umlagert. Die nachfolgende Abspaltung von CO₂ bewirkt die Bildung des an der alkoholischen Funktion deprotonierten Hydroxyhomophthalsäurediamids **198⁻**, das nach einem Umprotonierungsschritt zum Hydroperoxyhydroxyphthalsäurediamid-Anion (**199⁻**) oxidiert wird (vgl. nochmals Abb. 46, S. 61). Unter Eliminierung von Isocyansäure und Wasser entsteht schließlich das anionisierte Phthalsäuremonoamid **200⁻**, das zu Phthalsäureimid **193** kondensiert.

Obwohl die Umlagerung des cyclischen Peroxid-Anions **196⁻** in das thermodynamisch weniger günstige 1,2-Dioxepan-Anion **197⁻** äußerst ungewöhnlich erscheint, ermöglicht erst dieser Reaktionsschritt eine Abspaltung von CO₂, wodurch ein plausibler Weg eröffnet wird, trotz Kettenverkürzungsreaktion die Carboxamidgruppe im Molekül zu bewahren. Deren Existenz ist nach unserer Auffassung für die Bildung von Phthalsäureimid (**193**) entscheidend, da dessen Entstehung anderenfalls nur durch eine Reaktion von NH₃ mit Phthalsäure bzw. Phthalsäureanhydrid zu erklären wäre. Wenngleich beide Reaktionspartner in der Reaktionsmischung gebildet werden könnten (Ammoniak durch Reaktion von Isocyanat mit Wasser, Phthalsäure bzw. Phthalsäureanhydrid durch oxidative Abbaureaktionen), bliebe deren vollständige Umsetzung zu **193** unter den relativ milden Reaktionsbedingungen mit starken Zweifeln behaftet⁽⁷¹⁾.

⁽⁷¹⁾Phthalsäureimid bildet sich normalerweise nur beim Erhitzen von Phthalsäureanhydrid mit Ammoniak unter Druck. Beyer Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart **1988**, 21. Auflage, S. 559.

Phthalsäure bzw. Phthalsäureanhydrid wurde nach sorgfältiger Analyse der hydrolysierten Reaktionmischung nicht gefunden.

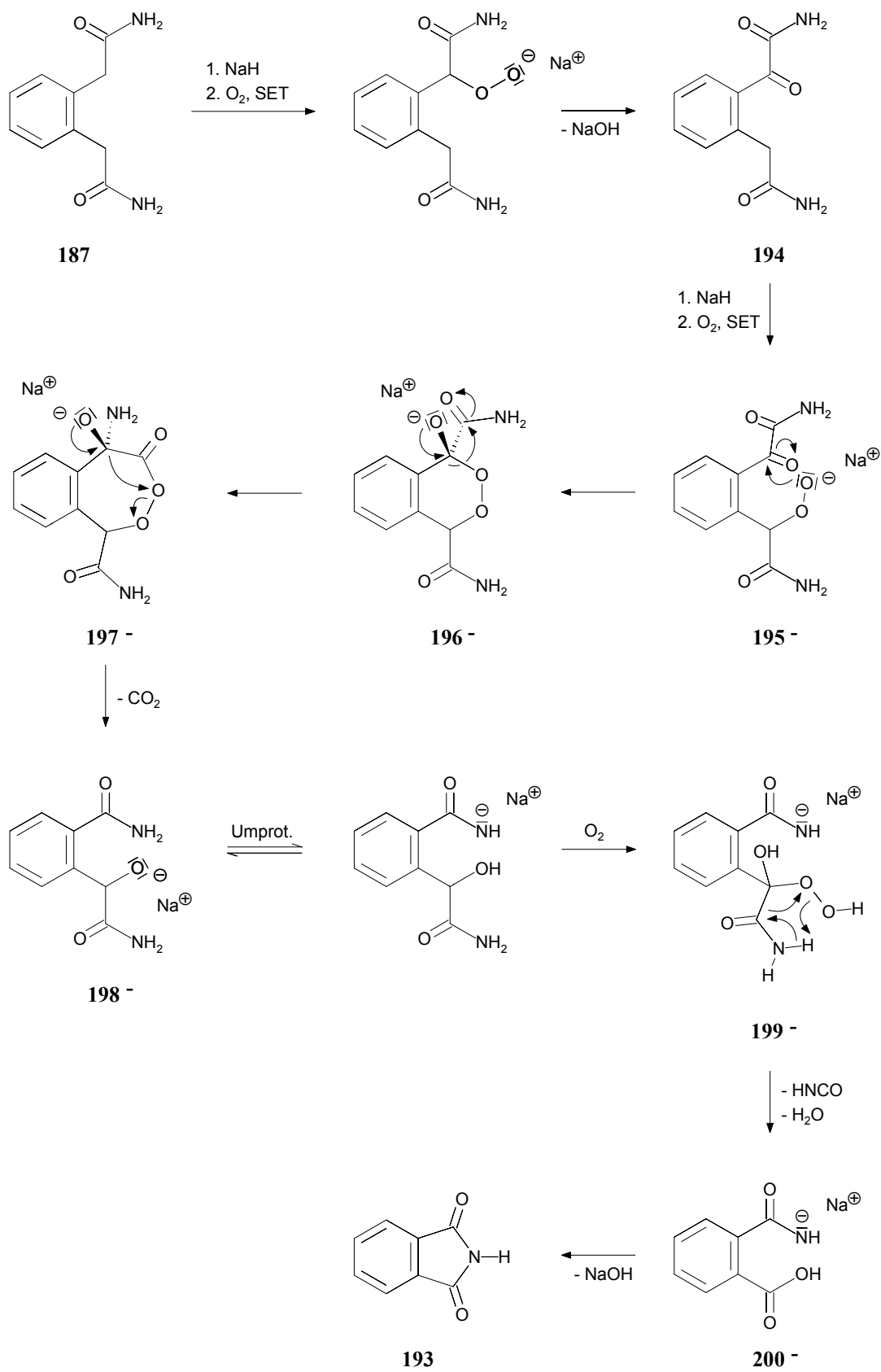


Abb. 75

3.9.3 Umsetzung von Benzol-1,2-diacetamid mit NaH in DMF bei maximal 154 °C unter Argon

3.9.3.1 Reaktionsführung

Obgleich alle bisherigen Versuche fehlgeschlagen waren, SET-gestützte Produkte aus Umsetzungen von Carbonsäureamiden zu isolieren, die in Abwesenheit von Sauerstoff durchgeführt worden waren, ließen wir dennoch einen Ansatz bestehend aus **187**, NaH und DMF unter **Luftausschluß** drei Tage bei 70 °C rühren. Da die DC-Kontrolle keinen nennenswerten Umsatz anzeigte, wurde die Reaktionsmischung weitere 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die erneute dünnschichtchromatographische Überprüfung der mittlerweile schwarzgefärbten Suspension wies neben einem intensiven Startfleck nur sehr schwach ausgeprägte Produktflecken auf, wobei keiner auf die Entstehung des Isochinolin-Derivats **188** hindeutete. Während der Aufarbeitung fiel beim Ansäuern des Hydrolysats ein schwarzer Niederschlag aus, der sich aufgrund seiner geringen Löslichkeit in organischen Solvenzien einer säulenchromatographischen Trennung entzog. Der Methylenchlorid-Extrakt der wäßrigen Phase zeigte zwar die gleiche stoffliche Zusammensetzung wie der Niederschlag, wurde aber wegen des zu geringen Substanzgehalts ebenfalls verworfen.

3.10 Reaktion von Benzol-1,2-diacetimid

3.10.1 Umsetzung von Benzol-1,2-diacetimid mit NaH in DMF bei maximal 90 °C in Gegenwart von Luftsauerstoff

Nach der erfolgreichen intramolekularen C=N-Doppelbindungsbildung zwischen einer -CH₂- und einer amidischen -NH₂-Gruppe in Benzol-1,2-diacetamid (**187**), wollten wir ausloten, ob durch die Blockade der Amidfunktionen in Benzol-1,2-diacetimid (**201**) eine oxidative Kupplung der beiden Methylengruppen erzwungen werden könnte (Abb. 76).

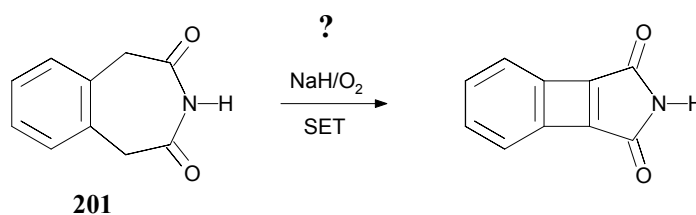


Abb. 76

3.10.1.1 Reaktionsführung

Das Edukt **201**, NaH und DMF wurden in Gegenwart von Luftsauerstoff drei Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Reaktionsmischung rasch eine hellbraune Farbe annahm. Die DC-Kontrolle zeigte neben einem stark ausgeprägten Startfleck mehrere, jedoch sehr intensitätsschwache Produktflecken an, so daß wir die Reaktionsmischung vor der Aufarbeitung noch 1.5 Stunden auf 90 °C erwärmten. Obwohl der Methylenchlorid-Extrakt des Hydrolysats einer sorgfältigen säulenchromatographischen Trennung unterzogen wurde, konnten aus den eluierten Säulenfraktionen keine Substanzen isoliert werden. Ebensowenig barg der Ethanol-Extrakt des Rückstands der eingeeengten wäßrigen Phase einen verwertbaren Feststoff. Weitere Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

3.11 Reaktionen von *N*-(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid

3.11.1 Umsetzung von *N*-(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid mit NaH in DMF bei 130 °C unter Argon

Die Entstehung von Phenanthren-9,10-dicarboximid (**175**) bei den Umsetzungen von Biphenyl-2,2'-diacetamid (**174**) mit NaH in DMF bzw. 1,4-Dioxan bestätigt die These, daß Verbindungen, die aus zwei Phenylelessigsäureamid-Einheiten aufgebaut sind, **intramolekulare** SET-gestützte C=C-Bindungsknüpfungen zumindest in Gegenwart von Luftsauerstoff eingehen können. Eine Reaktion von *N*-(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid (**90**) zu Diphenylmaleinsäureimid (**59**) sollte somit ebenfalls realisierbar sein.

Aufgrund der nahen Verwandtschaft von **90** mit Phenylelessigsäureamid (**30**) sind bei einer Reaktionsführung in DMF auch Produkte zu erwarten, die auf Methyleninkorporierungsreaktionen sowie weiteren reduktiven Prozessen basieren. Durch Vergleich mit den entsprechenden Umsetzungen von **30** erhofften wir uns daher zusätzliche Erkenntnisse in bezug auf die bislang in diesem Zusammenhang postulierten Reaktionsverläufe.

3.11.1.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

N-(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid (**90**) wurde in DMF gelöst und zusammen mit NaH 14.5 Stunden auf 130 °C erwärmt. Bewußt vermieden wir eine Reaktionsführung unter Rückflußbedingungen, da diese die Bildung von 3,5-Diphenylpyridin-2,6-diol (**62**) in einem analogen Ansatz mit **30** erheblich unterstützt hatten.

Innerhalb der Reaktionszeit erfuhr die anfänglich hellbraune Suspension einen Farbwechsel nach grünbraun, wobei die DC-Überprüfung die Entstehung einer Vielzahl von Produkten bestätigte. Nach der Aufarbeitung der Reaktionsmischung ergab die säulenchromatographische Trennung der Methylenchlorid-Phase mehrere verwertbare Säulenfraktionen, aus denen neben dem *racem*-Imid 3,5-Diphenylpiperidin-2,6-dion (**63a**) (Ausbeute: 3 %) und seiner *meso*-Form **63b** (Ausbeute: 7 %) auch 3,5-Diphenylpyridin-2-ol (**64**) (Ausbeute: 2 %) und Phenyllessigsäureamid (**30**) (Ausbeute: 25 %) erhalten werden konnten.

Die oben erwähnten Produkte wurden durch Vergleich ihrer Schmelzpunkte sowie ihrer NMR- und Massenspektren mit den entsprechenden Spektren der bereits in Kapitel 3.1.1.1 (S. 37f) ausführlich vorgestellten Verbindungen **30**, **63a**, **63b** und **64** identifiziert.

3.11.1.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Auch bei der Umsetzung von *N*-(Phenylacetyl)phenyllessigsäureamid (**90**) mit NaH in DMF dominieren reduktive Prozesse. Obwohl die Reaktionstemperatur mit 130 °C im Vergleich zum Rückflußansatz von Phenyllessigsäureamid (**30**) (vgl. Kap. 3.1.1.1, S. 37) deutlich tiefer lag und die Reaktionszeit um *ca.* die Hälfte verkürzt wurde (14.5 *vs.* 25 Stunden), konnten die Produkte **63a**, **63b** und **64** in vergleichbaren Ausbeuten erhalten werden. Die Entstehung der cyclischen Imide **63a** und **63b** aus **90** belegt, daß die Methyleninkorporierungsreaktion unter Beteiligung von NaH und DMF auch mit Carbonsäureimiden möglich ist. Wie der Mechanismus in Abb. 77 (S. 118) zeigt, wird **90** zunächst unter Bildung von **90⁻** deprotoniert und letzteres in einer analog zu Abb. 42 (S. 51) beschriebenen Reaktionssequenz in das *N*-acylierte Phenylacrylsäureimid **97** umgewandelt. Nach Deprotonierung zu **97⁻** greift dessen anionisierte Methylenbrücke nun **intramolekular** an der endständigen Methylengruppe an, wodurch das heterocyclische (chirale) Anion **101⁻** entsteht. Dieses wird bei der Hydrolyse in die Diastereomere **63a** und **63b** umgewandelt.

Die vorliegende Reaktionsfolge belegt somit, daß die Reihenfolge der in Abb. 32 (S. 43) postulierten Teilreaktionen zur Entstehung von **63a** und **63b** aus Phenyllessigsäureamid (**30**) tatsächlich variabel ist und ebenso eine von **30** ausgehende primäre *N*-(Phenylacetyl)-phenyllessigsäureamid-Bildung die Erzeugung der cyclischen Imide induzieren kann.

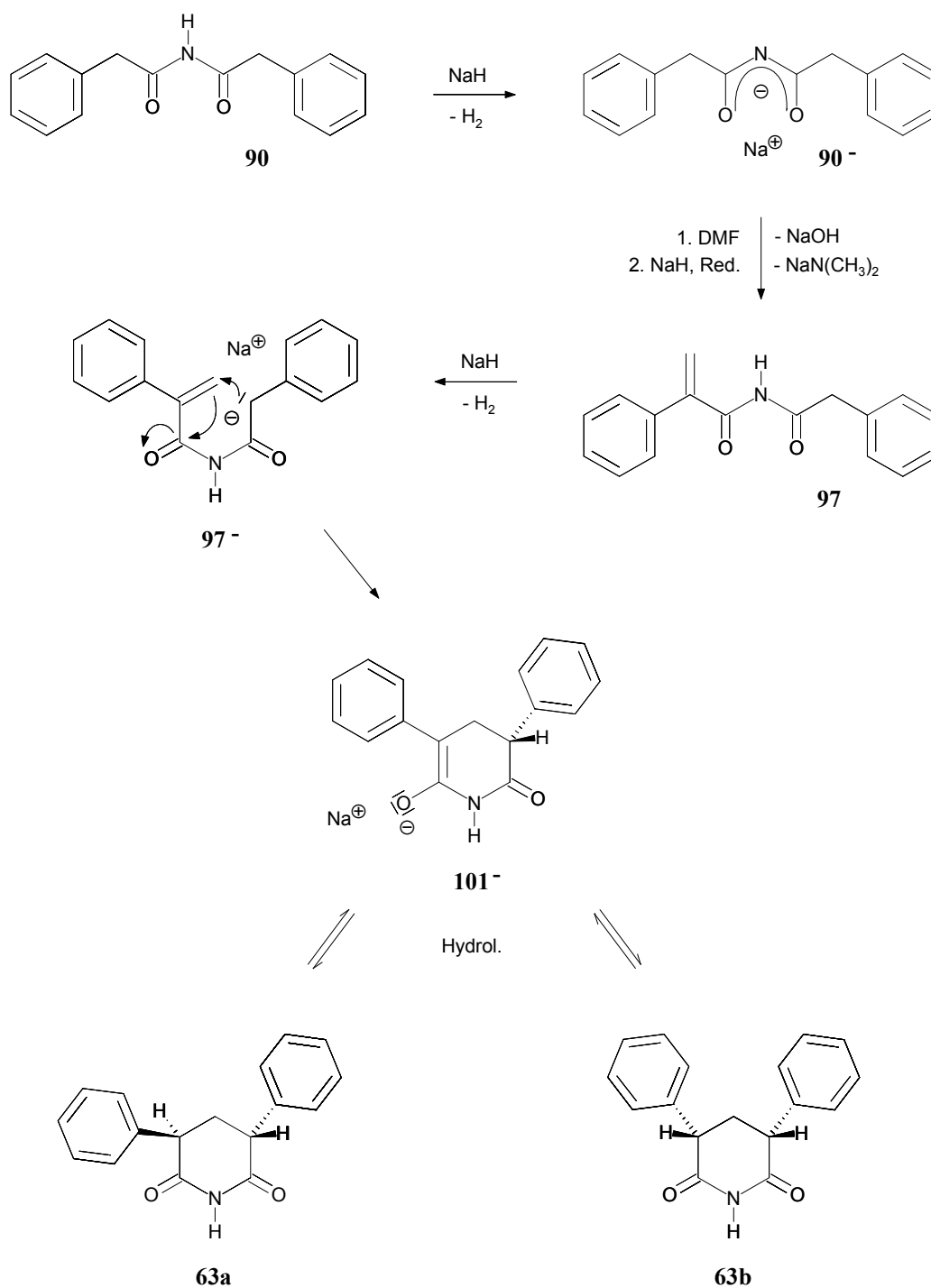


Abb. 77

Die gleichen Überlegungen gelten für die Bildung der cyclischen Imide **161a** und **161b** aus 3-Phenylpropionsäureamid **160** (vgl. Abb. 63, S. 95).

Der Entstehung von 3,5-Diphenylpyridin-2-ol (**64**) aus **90** wird die bereits in Abb. 41 (S. 50) beschriebene Reaktionsfolge zugrunde gelegt, die jetzt mit der Deprotonierung des Edukts mittels NaH unter Bildung von 90^- beginnt. Dies erhärtet die These, daß die bei der Erzeugung von **64** aus **30** postulierte anfängliche Imidbildung tatsächlich eine zentrale Rolle spielt.

Ein gemeinsames Merkmal der Bildungsmechanismen von **63a**, **63b** und **64** ist die im Verlauf der Umsetzung von **90** oder **30** mit NaH in DMF postulierte Abspaltung von $\text{NaN}(\text{CH}_3)_2$. Offensichtlich greift diese reaktive Spezies im Fall von **90** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen wieder in das Reaktionsgeschehen ein und spaltet einen beträchtlichen Anteil des Imids in Phenylessigsäureamid (**30**) und *N,N*-Dimethylphenylessigsäureamid (**140**) (Abb. 78).

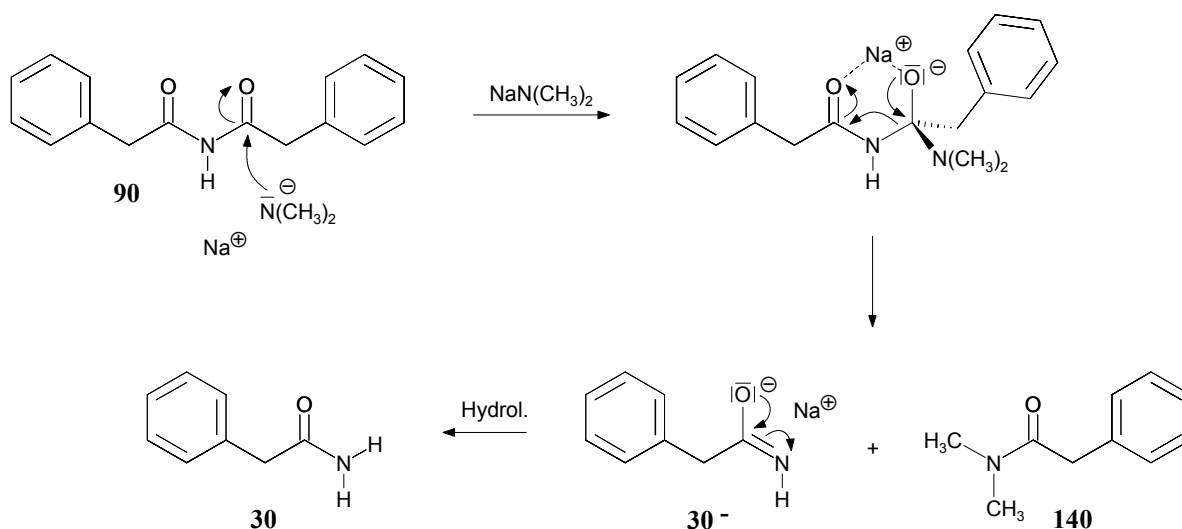


Abb. 78

Während **30** in einer beträchtlichen Ausbeute von 25 % abgetrennt werden konnte, ließ sich **140** nicht finden. Da weder die Bildung der cyclischen Imide **63a** und **63b** noch die Entstehung von **64** auf eine Beteiligung von **140** hindeuten, läßt sich dessen Verlust am plausibelsten mit einer Sublimation des leicht flüchtigen Amids aus der Reaktionsmischung während der Endphase der Destillation von DMF unter Wasserstrahlvakuum bei 80 °C im Verlauf des Aufarbeitungsprozesses erklären⁽⁷²⁾.

⁽⁷²⁾*N,N*-Dimethylphenylessigsäureamid (**93**) sublimiert bei einem äußeren Druck von 30 torr bereits bei 60 °C; *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1241.

Setzt man die Gesamtausbeute der Produkte **63a-64** (13 %) mit dem isolierten Anteil an Phenylelessigsäureamid (**30**) (25 %) in Beziehung, stellt man fest, daß die in den Bildungsmechanismen der Heterocyclen postulierte Menge an eliminiertem $\text{NaN}(\text{CH}_3)_2$ nicht ausreicht, den gesamten Anteil an gewonnenem **30** zu erzeugen⁽⁷³⁾. Somit scheint wiederum die thermische Zersetzung von DMF durch NaH als zusätzliche *N,N*-Dimethylamid-Quelle zu fungieren (vgl. Kap. 3.3.1.2, S. 75).

3.11.2 Umsetzung von *N*-(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid mit NaH in DMF bei 100 °C unter Argon

3.11.2.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

Zur Vermeidung der bei 130 °C stattfindenden erheblichen Zersetzung des Edukts **90** durch *in situ* entstandenes $\text{NaN}(\text{CH}_3)_2$ senkten wir die Reaktionstemperatur in einem Wiederholungsansatz auf 100 °C und verminderten gleichzeitig die Reaktionsdauer von 14.5 auf sechs Stunden. Nachdem die DC-Überprüfung der grünbraunen Reaktionsmischung die Bildung mehrerer Produkte angezeigt hatte, wurde die Suspension analog zum Vergleichsansatz aufgearbeitet. Aus der dabei gewonnenen Methylenchlorid-Phase schieden sich zunächst weißgraue, feine verfilzte Nadelchen ab, die als 3,5-Diphenylpyridin-2,6-diol (**62**) identifiziert wurden (Ausbeute: 0.1 %). Die säulenchromatographische Trennung der Mutterlauge ergab drei verwertbare Säulenfraktionen, wovon die ersten beiden die cyclischen Imide *racem*-3,5-Diphenylpiperidin-2,6-dion (**63a**) (Ausbeute: 3 %) und *meso*-3,5-Diphenylpiperidin-2,6-dion (**63b**) (Ausbeute: 4 %) enthielten, während sich der Feststoff der dritten Fraktion als 3-(3,5-Diphenyl-2,4-dioxopiperidin-3-yl)-2-phenylpropansäureamid (**99**) (Ausbeute: 0.4 %) entpuppte. Alle zuvor aufgeführten Substanzen konnten mindestens durch Vergleich ihrer ¹H- bzw. ¹³C-NMR-Spektren mit den entsprechenden Spektren der bereits in den Kapiteln 3.1.1.1 (S. 37f) und 3.1.2.1 (S. 52f) ausführlich vorgestellten Verbindungen verifiziert werden.

⁽⁷³⁾Ein alternativer Entstehungsweg von **30** wäre durch die Verseifung von **90** mittels NaOH, das ebenfalls während der Heterocyclensynthesen eliminiert wird, gegeben. Da jedoch nach der Aufarbeitung keine Phenylelessigsäure (**60**) isoliert werden konnte, läßt sich diese These nicht untermauern.

3.11.2.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Bei einer Reaktionstemperatur von 100 °C finden während der Umsetzung von **90** mit NaH in DMF offenbar wiederum vorwiegend Methyleninkorporierungsreaktionen statt. Neben den cyclischen Imiden **63a** und **63b**, die trotz der milderen Reaktionsbedingungen in ähnlichen Mengen erzeugt werden wie im Vergleichsansatz bei 130 °C, entsteht hier auch das zweifach methyleninkorporierte Folgeprodukt **99**. Dessen Bildung läßt sich anhand von Abb. 79 verstehen.

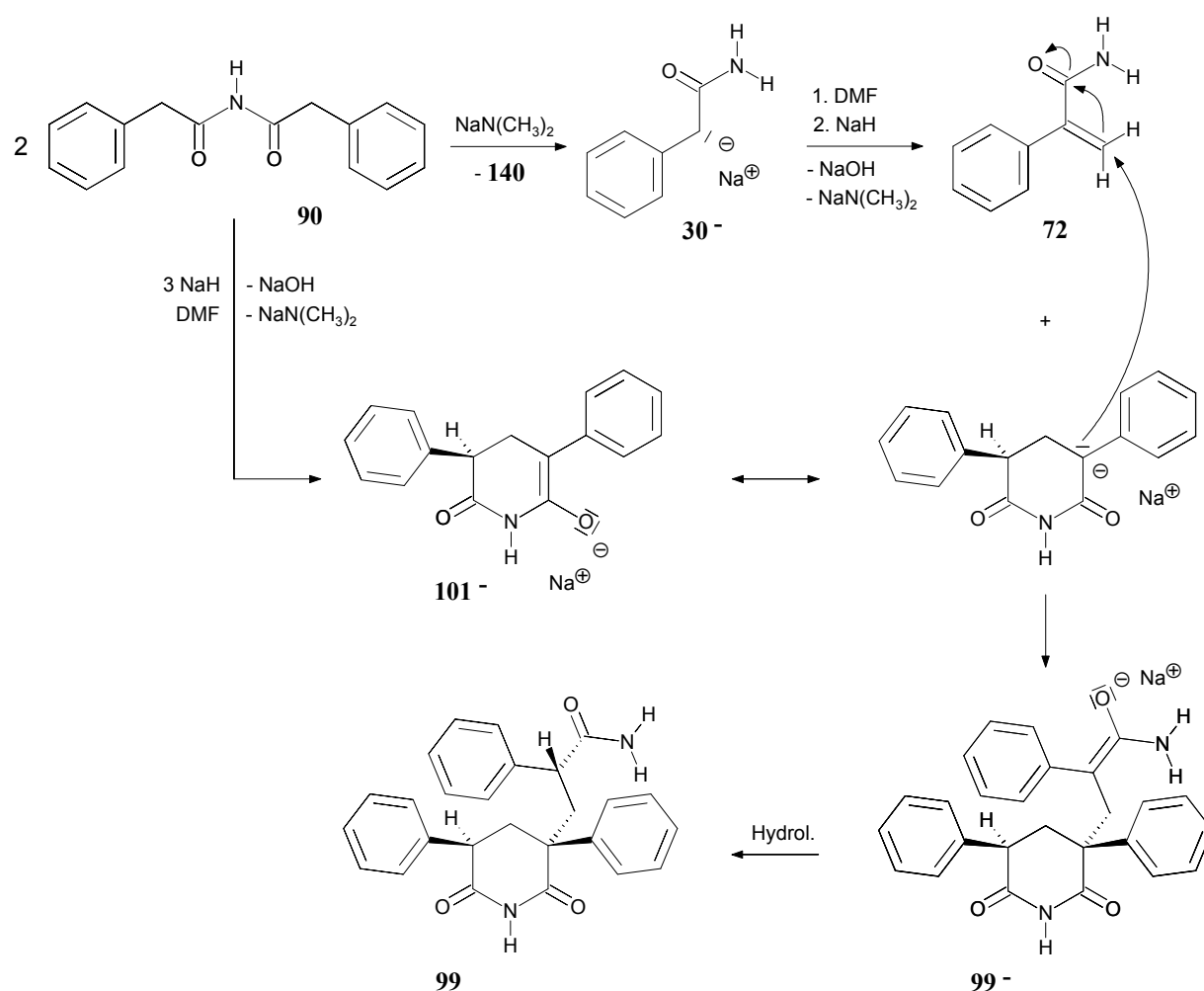


Abb. 79

Das Edukt **90** reagiert zunächst zum Heterocyclus-Anion **101⁻** (vgl. Abb. 77, S. 118). Im Verlauf dieser Reaktionsfolge wird $\text{NaN}(\text{CH}_3)_2$ eliminiert, welches ein zweites Eduktmolekül unter Erzeugung des Phenylessigsäureamid-Anions **30⁻** spaltet. Letzteres unterliegt einer Reaktionssequenz unter Bildung von 2-Phenylacrylsäureamid (**72**) (vgl. Abb. 32, S. 43), dessen β -C-Atom anschließend einen nucleophilen Angriff durch **101⁻** erleidet, der zu **99⁻** führt.

Die Bildung des Dihydroxypyridin-Derivats **62** lässt sich durch die in Abb. 80 formulierte Reaktionskette veranschaulichen.

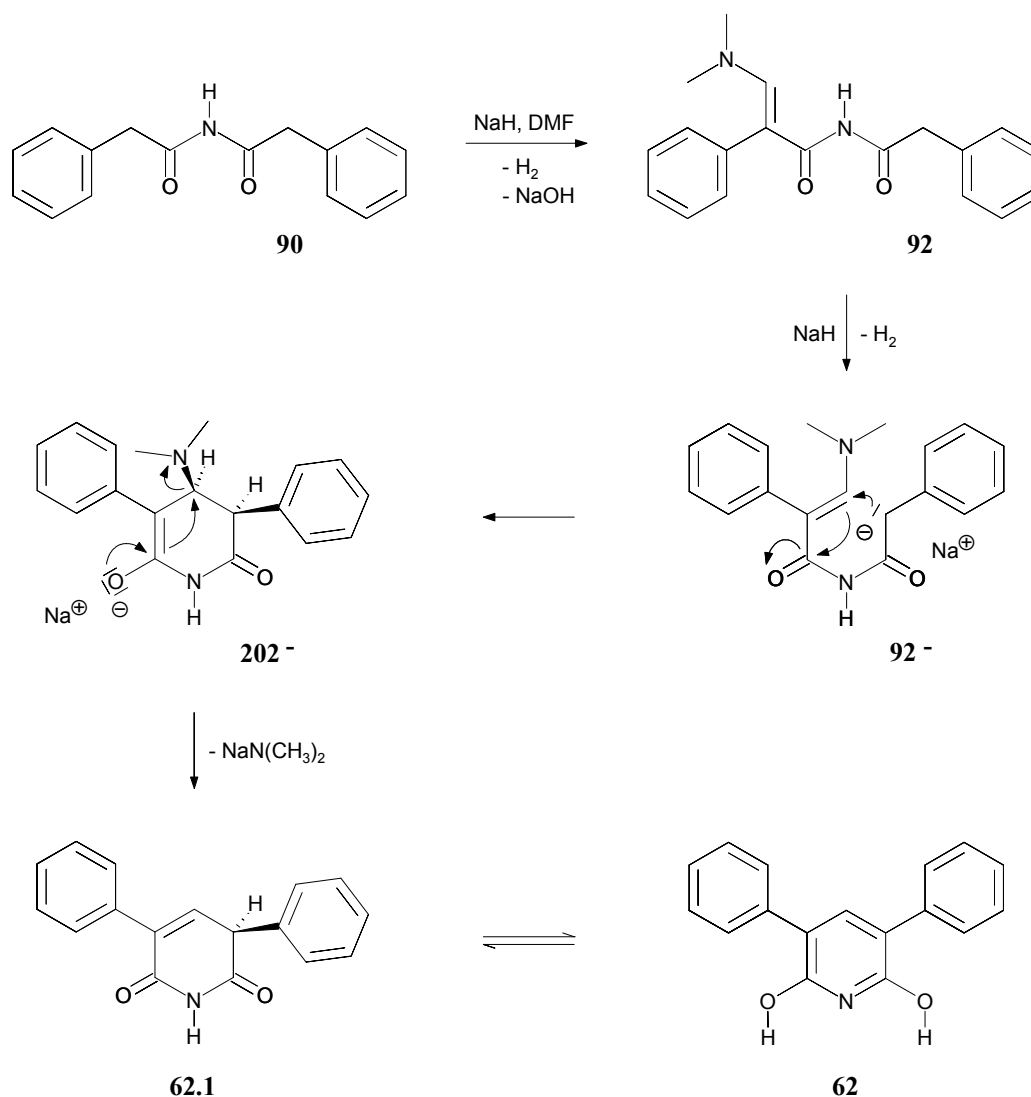


Abb. 80

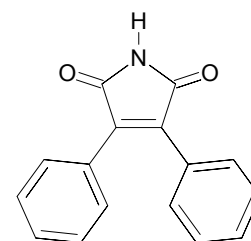
Zuerst entsteht aus **90** und DMF unter Einwirkung von NaH das Enamin-Imid **92** (vgl. Abb. 41, S. 50). Nach Deprotonierung zu **92⁻** greift dessen anionisierte Methylengruppe **intramolekular** am endständigen C-Atom des α,β-ungesättigten Molekülteils an. Daraus resultiert das sterisch überfrachtete heterocyclische Anion **202⁻**, das sich durch Abspaltung von NaN(CH₃)₂ entlastet. Dabei bildet sich das Imid **62.1**, das mit dem Dihydroxypyridin-Derivat **62** im Gleichgewicht steht.

3.11.3 Umsetzung von *N*-(Phenylacetyl)phenyllessigsäureamid mit NaH in 1,4-Dioxan unter Rückfluß und Argon

Trotz der bemerkenswerten selektiven Einflußnahme der Reaktionstemperatur auf die zuvor beschriebenen Umsetzungen von **90** konnten offensichtlich allein durch Veränderung dieses Reaktionsparameters weder SET-gestützte Produktbildungen gefördert noch Methyleninkorporierungsreaktionen wirkungsvoll unterdrückt werden. Endgültig blockieren lassen sich die zuletzt genannten Reaktionswege mit dem Ersatz von DMF durch 1,4-Dioxan. Allerdings steht DMF in diesem Fall als Ein-Elektronenakzeptor nicht mehr zur Verfügung. Diese Aufgabe müßte dann **90** selbst übernehmen. Obwohl dessen Reduktionspotential nicht literaturbekannt ist, läßt sich eine solche Wirkungsweise aufgrund der typologischen Ähnlichkeit mit DMF *a priori* nicht ausschließen.

3.11.3.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

Eine Mischung aus *N*-(Phenylacetyl)phenyllessigsäureamid (**90**), NaH und 1,4-Dioxan wurde 65 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei sich die anfangs graugelbe Suspension schwarz färbte. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes erhielten wir zunächst einen grauschwarzen Feststoff, dessen DC-Überprüfung neben einem dunklen Startfleck nur zwei sehr schwach ausgeprägte Produktflecken aufwies. Da die säulenchromatographische Trennung in diesem Fall wenig Erfolg versprach, wurde das Stoffgemisch verworfen und das Hauptaugenmerk auf das verbliebene wäßrige Filtrat gelenkt. Nach Ansäuern desselben mit verd. HCl fiel ein weißgelber Niederschlag aus, der sich in CH₂Cl₂ löste. Beim Einengen der organischen Phase kristallisierten farblose Nadeln aus, die als nicht umgesetztes Edukt **90** identifiziert werden konnten (Ausbeute: 11 %). Die präparative Dünnschichtchromatographie der Mutterlauge lieferte eine verwertbare Fraktion, deren Feststoff in Form von gelbgrünen, leicht fluoreszierenden Nadeln anfiel. Das zugehörige ¹H-NMR-Spektrum weist neben einer verbreiterten Resonanz bei $\delta = 7.89$ (1H) nur zwei Signalgruppen im aromatischen Bereich bei $\delta = 7.45$ (dm, 4H) und $\delta = 7.39-7.31$ (m, 6H) auf, die von zwei chemisch äquivalenten Phenylgruppen verursacht werden. Ordnet man die Resonanz des austauschbaren Protons einem imidischen H-Atom zu, könnten die vorgestellten Signale von Diphenylmaleinimid (**59**) stammen (Ausbeute: 0.4 %). Die Resultate eines ¹³C- bzw. DEPT-Spektrums bestätigen diese Vermutung, die postulierte Summenformel von C₁₆H₁₁NO₂ wird durch das hochaufgelöste Massenspektrum verifiziert (Molekülpeak bei $m/z = 249$).



59

3.11.3.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Die Entstehung von Diphenylmaleinimid (**59**) kann mit der in Abb. 81 (S. 125) gezeigten Reaktionsfolge erklärt werden.

Ein mittels NaH deprotoniertes Eduktmolekül (**90**[−]) überträgt ein Elektron auf ein zweites, nicht deprotoniertes Eduktmolekül (**90**), wobei das Radikal **90**[•] sowie das Radikalanion **90**^{•−} gebildet werden. Das Radikal **90**[•] wird ein weiteres Mal deprotoniert und unterliegt erneut einem SET-Prozess. Dadurch entsteht das Diradikal **203**, welches sofort zum 1,2-Diphenylsuccinimid **204** cyclisiert. In einer SET-Dehydrierungssequenz wird **204** schließlich zu Diphenylmaleinimid (**59**) oxidiert.

Da sich aus der Reaktionsmischung neben **90** und **59** keine weiteren Verbindungen in Substanz gewinnen ließen, kann über eine mögliche Rolle von **90**^{•−} in der oben beschriebenen Reaktionsfolge nur spekuliert werden. Eine Intervention als Base oder Ein-Elektronenakzeptor bleibt trotz fehlenden Nachweises entsprechender Folgeprodukte *a priori* nicht ausgeschlossen.

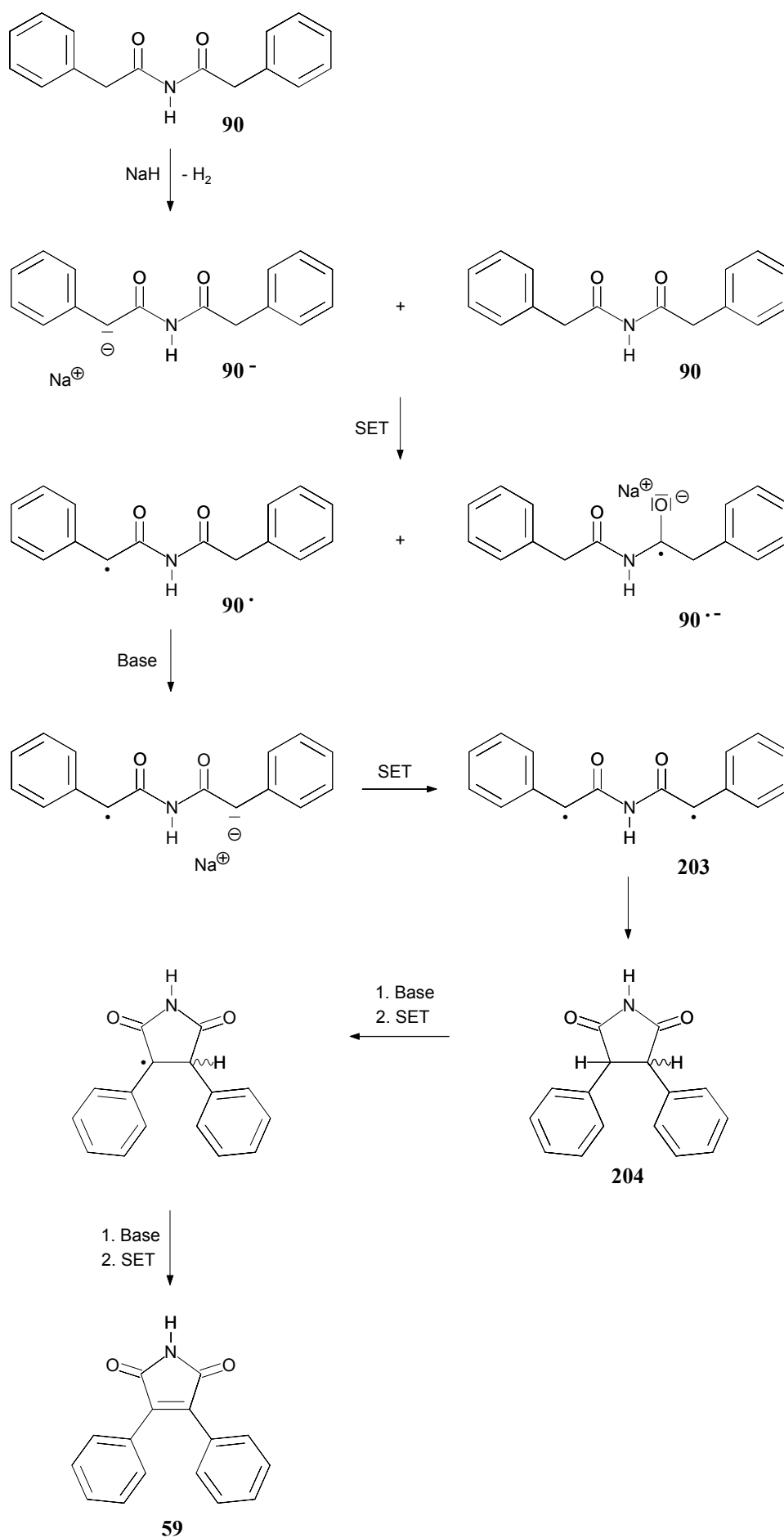


Abb. 81

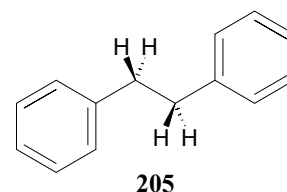
59

3.11.4 Umsetzung von *N*-(Phenylacetyl)phenyllessigsäureamid mit NaH in DMF bei Raumtemperatur unter Argon und Lichteinwirkung

Die wenn auch nur in sehr geringem Umfang erfolgte Umsetzung von **90** mit NaH zu Diphenylmaleinsäureimid (**59**) in 1,4-Dioxan veranlaßte uns zu untersuchen, ob dieser Prozeß auch unter Lichteinwirkung⁽⁷⁴⁾ sowie mit DMF als Lösungsmittel gelänge. Die milden thermischen Bedingungen sollten die bisher in Gegenwart von DMF beobachteten reduktiven Prozesse auf ein Minimum zurückdrängen, so daß neben **90** auch DMF als Ein-Elektronenakzeptor wirksam sein müßte⁽⁷⁵⁾.

3.11.4.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

Ein Gemisch aus **90**, NaH und DMF wurde 33 Stunden bei Raumtemperatur bestrahlt. Da die UV-Absorption aliphatischer Amide für einen $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang im allgemeinen unter 220 nm liegt⁽⁷⁶⁾, verwendeten wir einer Hg-Mitteldrucklampe als Lichtquelle⁽⁷⁷⁾. Innerhalb der Reaktionszeit verfärbte sich die anfangs rötliche Suspension nach olivgrau, wobei die abschließende DC-Kontrolle die Bildung mehrerer Produkte bestätigte. Der Methylenchlorid-Extrakt der bei der Aufarbeitung anfallenden wäßrigen Phase wurde einer säulenchromatographischen Trennung unterzogen und lieferte zwei verwertbare Fraktionen. Der Feststoff der ersten Fraktion fiel in Form von farblosen Kristallen an, deren ¹H-NMR-Spektrum neben drei Signalen im aromatischen Bereich ($\delta = 7.30$, tm, 2H; $\delta = 7.20$, d, 2H; $\delta = 7.25-7.16$, m, 1H) nur ein Singulett bei $\delta = 2.94$ mit einer Intensität von zwei H-Atomen aufweist. Da gemäß ¹³C- bzw. DEPT-Spektrum das aliphatische Protonensignal eindeutig von einer entschirmten Methylengruppe stammen und die restlichen Resonanzen von einer Phenylgruppe hervorgerufen werden, kann es sich bei der gesuchten Verbindung nur um 1,2-Diphenylethan (**205**) handeln. Ein Massenspektren- und Schmelzpunktsvergleich bestätigen diese Identifikation.



⁽⁷⁴⁾Eine Einführung in die theoretischen Grundlagen photochemisch induzierter SET-Prozesse bietet Lennart Ebersson in *Electron Transfer Reactions in Organic Chemistry*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg **1987**, Kap. IX.2.

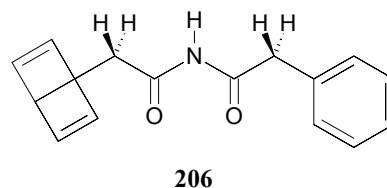
⁽⁷⁵⁾Z. B. erhöht sich das Reduktionspotential von Benzophenon durch Lichtanregung von $E_{\text{Red}} = -1.8$ V auf $E_{\text{Red}}^* = 2.0$ V! siehe Lit.⁽⁷⁴⁾ S. 156.

Für DMF oder Carbonsäureamide sind uns keine vergleichbaren Messungen bekannt.

⁽⁷⁶⁾Pretsch, Clerc, Seibl, Simon, *Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden*, 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin, **1990**, Seite B70.

⁽⁷⁷⁾J. Kopecky, *Organic Photochemistry: a visual approach*, Verlag Chemie Weinheim, **1992**.

Aus der zweiten Säulenfraktion kristallisierte eine Substanz in Form von farblosen, langen Nadeln, deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei $\delta = 8.73$ ein verbreitertes Signal mit der Intensität 1H aufweist. Dessen Lage läßt auf ein imidisches Proton schließen, wogegen die Signalgruppe im aromatischen Bereich ($\delta = 7.29$, t, 2H; $\delta = 7.24-7.17$, m, 1H; $\delta = 7.21$, d, 2H) ohne Zweifel von einer Phenylgruppe verursacht wird. Das Kopplungsverhalten bzw. die Intensitäten der beiden Resonanzen im olefinischen Bereich bei $\delta = 5.94$ (dd, $^3\text{J} = 9.9$ Hz, $^3\text{J} = 3.7$ Hz, 2H) und $\delta = 5.50$ (dd, $^3\text{J} = 9.9$ Hz, $^4\text{J} = 1.1$ Hz, 2H) weisen auf zwei chemisch äquivalente Ethen-Komponenten im Molekül hin, die jeweils *cis*-ständig disubstituiert sind. Im aliphatischen Bereich des Spektrums erkennt man bei $\delta = 2.96$ ein unaufgelöstes Multiplett mit der Intensität 1H, bei $\delta = 2.80$ ein Dublett (2H) mit einem stark ausgeprägten Dacheffekt zu der zuvor erwähnten Resonanz und schließlich ein Singulett bei $\delta = 2.73$, das von zwei Protonen verursacht wird. Das ^{13}C - bzw. DEPT-Spektrum bestätigt, daß die beiden zuletzt erwähnten Resonanzen des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von zwei chemisch verschiedenen Methylengruppen stammen ($\delta = 44.9$ und 43.4). Des weiteren lassen sich zwei chemisch unterschiedliche amidische Carbonylfunktionen detektieren ($\delta = 178.8$ und 175.6). Da die massenspektrometrisch ermittelte Summenformel von $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ exakt der Summenformel des eingesetzten Edukts **90** entspricht, ergibt eine vernünftige Kombination der oben vorgestellten Struktureinheiten *N*-(Bicyclo[2.2.0]hexadien-1-ylacetyl)-phenylelessigsäureamid (**206**) als Strukturvorschlag (Ausbeute: 1 %).



Bemerkenswert ist die im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **206** beobachtete ungewöhnlich große ^4J -Kopplung von 8.1 Hz⁽⁷⁸⁾ zwischen den Methylenprotonen und dem methinischen H-Atom der benachbarten Dewarbenzol-Einheit.

Wegen der zu geringen zur Verfügung stehenden Substanzmenge konnte keine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden.

⁽⁷⁸⁾M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 4., überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1991, S. 106f.

3.11.4.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Die Bildung von 1,2-Diphenylethan (**205**) läßt sich durch Abb. 82 veranschaulichen.

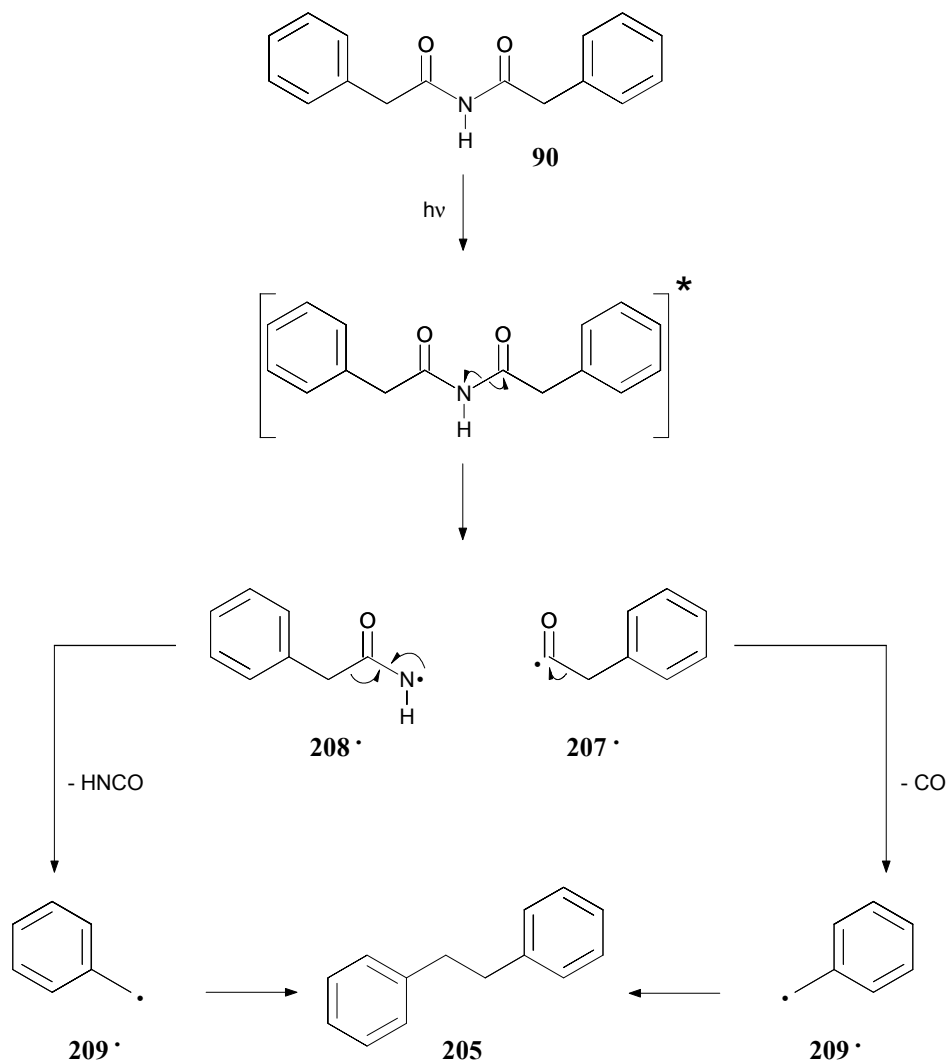


Abb. 82

Durch Lichtabsorption wird **90** zunächst in einen angeregten Zustand versetzt und zerbricht daraufhin gemäß einer Norrish-Typ-I-Spaltung⁽⁷⁹⁾ in das Phenylacetyl- (**207** \cdot) und das Phenyllessigsäureamid-Radikal (**208** \cdot). Während letzteres unter Abspaltung von Isocyansäure zum Benzyl-Radikal (**209** \cdot) fragmentiert, entsteht das gleiche radikalische Bruchstück bei der Eliminierung von Kohlenmonoxid aus dem Phenylacetyl-Radikal (**207** \cdot). Eine Kombination der beiden Benzyl-Radikale (**209** \cdot) ergibt schließlich **205**.

⁽⁷⁹⁾ Daß die photochemische Spaltung einer Bindung in α -Position zur Carbonylgruppe nicht allein auf Aldehyde und Ketone beschränkt ist, zeigt z. B. die Bildung der *ortho*- und *para*-Hydroxyderivate von Acetophenon aus Phenylacetat unter Lichteinwirkung; Lowry Richardson, *Mechanismen und Theorie in der Organischen Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim 1980, S. 794 und dort zitierte Literatur.

Aufgrund der energiereichen Strahlung der Hg-Mitteldrucklampe könnten jedoch ebenso $\sigma \rightarrow \sigma^*$ -induzierte C-C-Bindungsspaltungen die Erzeugung von **205** auslösen.

Das Dewarbenzol-Derivat **206** ist offensichtlich das Produkt einer photochemischen Isomerisierungsreaktion (Abb. 83).

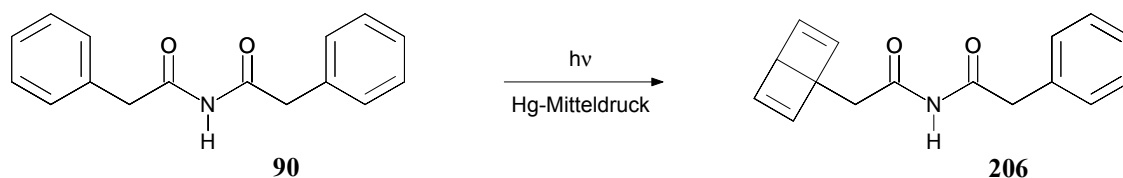


Abb. 83

Bereits im Jahr 1968 berichteten WARD und WISHNOK über die Entstehung von Dewarbenzol (**210**), Fulven (**211**) und Benzvalen (**212**) als Ergebnis einer Bestrahlung von reinem flüssigem Benzol (**213**) mit Licht einer O₂-Entladungslampe (Wellenlängenbereich *ca.* 200-165 nm)⁽⁸⁰⁾ (Abb. 84).

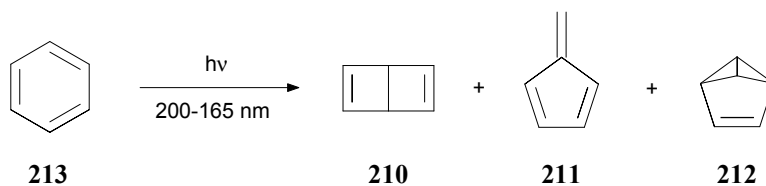


Abb. 84

Die erhoffte Bildung von Diphenylmaleinsäureimid (**59**) aus **90** unter den von uns gewählten Bestrahlungsbedingungen fand gemäß eindeutigen Hinweisen der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle tatsächlich in geringem Ausmaß statt. In Substanz ließ sich das gesuchte Oxidationsprodukt allerdings nicht isolieren.

⁽⁸⁰⁾H. R. Ward, J. S. Wishnok, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1085.

3.11.5 Umsetzung von *N*-(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid mit NaH in DMF bei Raumtemperatur in Gegenwart von Luftsauerstoff

Die in Kap. 3.1.4 (S. 58) gehegte Erwartung, daß Phenylelessigsäureamid (**30**) durch Umsetzung mit NaH in DMF wenigstens bei Sauerstoffanwesenheit **intermolekulare** SET-gestützte C-C- bzw. C=C-Verknüpfungsreaktionen unter möglicher Bildung von Diphenylmaleinsäureimid (**90**) eingeht, wurde nicht erfüllt. *N*-(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid (**90**) hingegen sollte einer oxidativen Verknüpfung seiner beiden Methylengruppen eher zugänglich sein, da diese **intra**-molekulare Variante der Doppelbindungsbildung bereits bei der Umsetzung von Biphenyl-2,2'-diacetamid (**174**) zu Phenanthren-9,10-dicarboxyimid (**175**) erfolgreich durchgeführt werden konnte.

3.11.5.1 Reaktionsführung und Produktcharakterisierung

Eine Mischung aus **90**, NaH und DMF wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur in Gegenwart von Luftsauerstoff gerührt, wobei die Suspension eine leuchtend zitronengelbe Farbe annahm. Die DC-Kontrolle zeigte neben mehreren Produktflecken eindeutig die Entstehung von **59** an, so daß der Ansatz unverzüglich hydrolysiert wurde. Dabei schied sich ein weißgelber Niederschlag ab, den wir zur weiteren Reinigung einer präparativen Dünnschichtchromatographie unterzogen. Beim Einengen des Ether-Extrakts der einzigen verwertbaren Bande kristallisierten hellgelb bis grünlich schimmernde, watteartig verfilzte Nadelchen aus, die sich gemäß NMR- bzw. Massenspektrum als Diphenylmaleinsäureimid (**59**) erwiesen (Ausbeute: 13 %).

Ebenfalls nur **eine** verwertbare Fraktion lieferte die säulenchromatographische Trennung der Methylenchlorid-Phase des verbliebenen wäßrigen Filtrats. Der Feststoff schied sich in Form von farblosen Nadeln von der Mutterlauge ab und wurde durch Mischschmelzpunktbestimmung als Benzoesäure (**105**) identifiziert (Ausbeute: 31 %).

Bei einer Verlängerung der Reaktionszeit von 18 Stunden auf sieben Tage vergrößert sich die Ausbeute an **59** von 13 auf 19 %.

3.11.5.2 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Der Bildungsmechanismus von Diphenylmaleinsäureimid (**59**) läßt sich durch Abb. 85 veranschaulichen, das in allen Einzelheiten Abb. 68 (S. 105) gleicht:

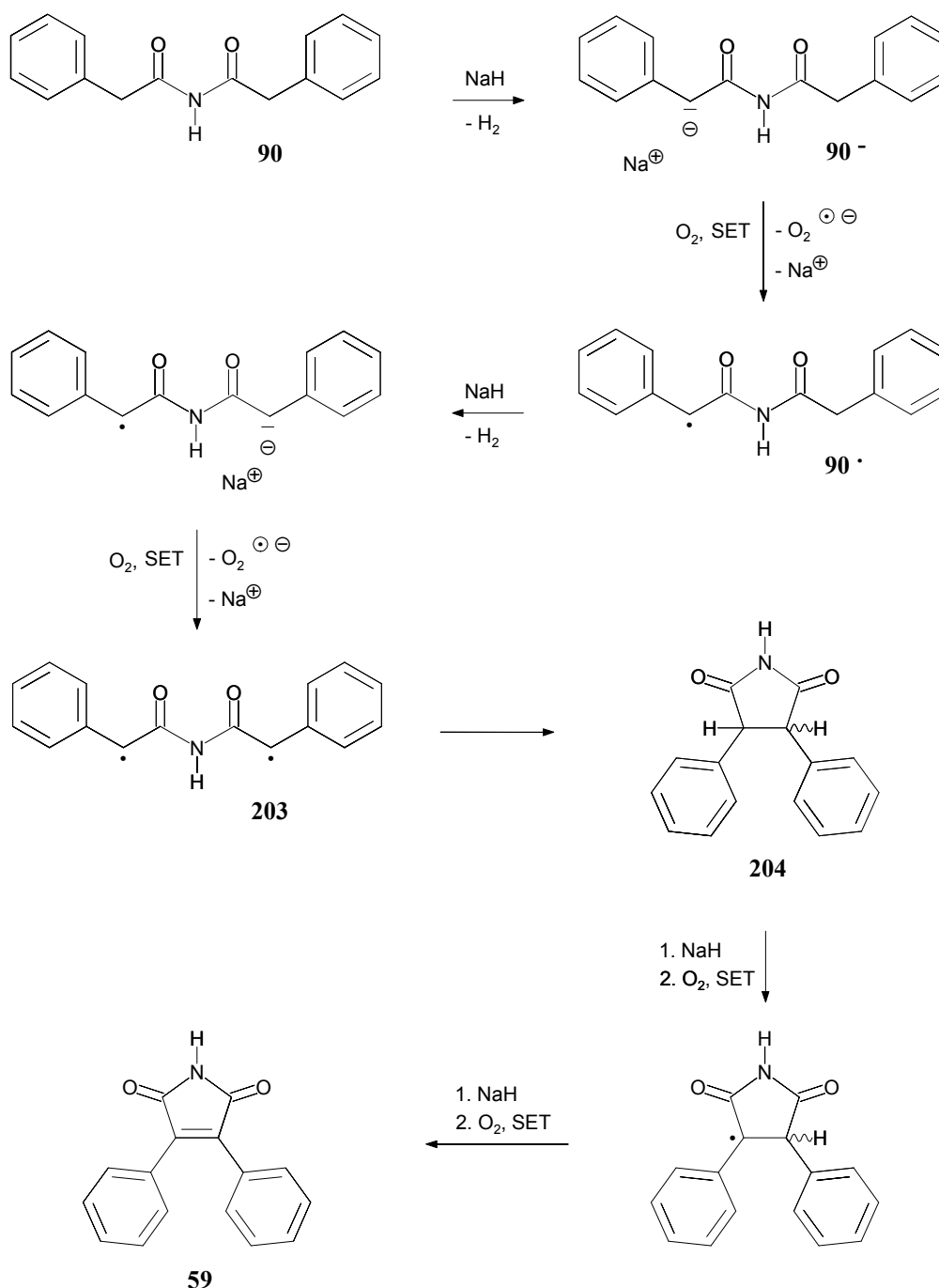


Abb. 85

Zu Beginn überträgt das anionisierte Eduktmolekül **90⁻** ein Elektron auf ein Sauerstoff-Teilchen, wobei das Radikal **90[•]** entsteht. Letzteres wird erneut deprotoniert und unterliegt daraufhin einer weiteren SET-Reaktion durch Sauerstoff.

Das so gebildete Diradikal **203** cyclisiert sofort zum 1,2-Diphenylsuccinimid **204**, welches wiederum einer zweifachen Deprotonierungs-/SET-Reaktionssequenz durch NaH bzw. O₂ unter Entstehung von **59** unterliegt.

Obwohl neben Sauerstoff auch **90** (vgl. Kap. 3.11.3.2, S. 124f) als Ein-Elektronenakzeptor wirken könnte, zeigt die drastisch erhöhte Ausbeute an **59** bei Anwesenheit von Luftsauerstoff (13 vs. 0.4 %), daß offensichtlich O₂ als bevorzugter Reaktionspartner in den SET-Schritten agiert⁽⁵⁷⁾.

Trotz der milden Reaktionsbedingungen erweist sich nicht die oxidative Kondensationsreaktion als Hauptreaktionsweg sondern der oxidative Abbau von **90** zu Benzoesäure (**105**). Deren Entstehung wurde schon bei der Umsetzung von Phenylelessigsäureamid (**30**) mit NaH in Gegenwart von Luft beschrieben (Kap. 3.1.4.2, S. 60f). Legt man einen analog zur Reaktionsfolge in Abb. 46 (S. 61) formulierten Bildungsmechanismus für die Erzeugung von **105** aus **90** zugrunde, unterscheiden sich die beiden Reaktionsfolgen nur dadurch, daß im Verlauf der Oxidation des Imids **90** zweimal anstelle von Isocyansäure Phenylacetylisocyanat abgespalten wird. Ob letzteres schon während der Umsetzung zu **30** hydrolysiert⁽⁸¹⁾ und somit als zusätzliche Benzoesäure-Quelle dienen kann, muß vorerst offen bleiben, obgleich nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemischs kein **30** in Substanz gewonnen werden konnte.

⁽⁸¹⁾ Daß Acylisocyanate prinzipiell leicht hydrolysieren, zeigten S. L. Arcus und B. S. Prydal am Beispiel des Benzoylisocyanats, das sich in einer heftigen Reaktion in wäßriger alkalischer Lösung zu Benzamid verseifen ließ; *J. Chem. Soc.*, **1957**, 1091.

3.12 Schlußbetrachtungen und Ausblick

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen lassen sich wie folgt kurz resümieren:

Die Umsetzungen von Phenyllessigsäure-Derivaten mit NaH bzw. CaH₂ in DMF bei Reaktionstemperaturen von 20 °C bis 154 °C haben gezeigt, daß **in Abwesenheit** von Luftsauerstoff keine Verbindungen in isolierbaren Mengen entstehen, die auf SET-gestützte Reaktionsfolgen zurückzuführen sind. Somit bleibt die in der vorangegangenen Arbeit von WALTER postulierte Wirkungsweise von DMF als Ein-Elektronenakzeptor gegenüber deprotonierten Phenyllessigsäure-Derivaten trotz einiger dünn-schichtchromatographischer Hinweise (vgl. Kap. 3.8.2.1, S. 104 und Kap. 3.11.4.2, S. 129) unbestätigt.

In Anwesenheit von Luftsauerstoff hingegen sind intramolekular verlaufende, SET-vermittelte C=C- bzw. C=N-Doppelbindungsbildungen in eindeutiger Weise realisierbar.

Die Isolierung von Diphenylmaleinsäureimid als SET-gestütztes Reaktionsprodukt bei der Umsetzung von *N*-(Phenylacetyl)phenyllessigsäureamid mit NaH in 1,4-Dioxan **in Abwesenheit** von Sauerstoff spricht dafür, daß auch Phenyllessigsäure-Derivate selbst als Ein-Elektronendonatoren **und** -akzeptoren wirken können. Daraus läßt sich ableiten, daß die WALTERSchen Befunde⁽⁴⁾ möglicherweise auch auf das Mitwirken von aromatischen, Carbonylgruppen-haltigen Edukten und Intermediaten zurückzuführen ist. Strenggenommen kann aber nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, daß doch noch restliche Spuren von Luftsauerstoff für die durchweg geringen bis sehr geringen Mengen an SET-bedingten Produkten verantwortlich sind.

Als Hauptreaktionsweg bei den Umsetzungen von Phenyllessigsäure-Derivaten mit NaH bzw. CaH₂ in DMF unter Argon hat sich überwiegend die Methyleninkorporierungsreaktion erwiesen. Dieses Reaktionsverhalten ist unseres Wissens bei Carbonsäuren bzw. deren Ester- und Amid-Derivate bisher noch nicht beobachtet worden. Ob derartige Methyleninkorporierungen auf eine vorgelagerte Zersetzung von DMF durch NaH in Formaldehyd zurückzuführen sind oder als Folge einer direkten Reduktion von endständig *N,N*-Dimethylaminosubstituierten Acrylsäure-Derivaten durch NaH aufgefaßt werden müssen, läßt sich vorerst nicht entscheiden.

Die Tatsache, daß bei einigen Umsetzungen auch Verbindungen entstehen, die nur anhand von Mehrfachreduktionen zu erklären sind, zeigt deutlich, daß sich die Reduktionskraft von NaH bzw. CaH₂ in DMF erheblich steigern läßt.

Weiterführende Untersuchungen der beschriebenen, teilweise sehr komplexen aber reproduzierbaren Eintopf-Heterocyclen-Synthesen unter den Aspekten sowohl der detaillierten mechanistischen Aufklärung als auch der Ausbeuteoptimierung erscheinen reizvoll und angebracht.

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Vorbemerkungen

4.1.1 Reaktionsführung

4.1.1.1 Reaktionsumgebung

Alle Umsetzungen fanden in Apparaturen statt, die unter Vakuum ausgeflammt und nachfolgend mit Argon beschickt wurden. Die Zugabe aller Chemikalien geschah unter Argongegenstrom.

Bei Reaktionen, die in Gegenwart von getrockneter Luft durchgeführt wurden, ersetzen wir nach Zugabe aller Chemikalien die Argonzufuhr durch eine Luftzuleitung. Die benötigte Luft (Druckluftleitung) wurde mittels einer mit CaCl_2 gefüllten Säule (Länge 50 cm, \varnothing 5 cm) vorgetrocknet und abschließend unter Verwendung einer G-3-Fritte durch 200 mL konz. H_2SO_4 geleitet. Das Einschleppen von eventuell mitgerissenen Säuretröpfchen in die Reaktionsapparatur wurde durch eine ihr vorgeschaltete, mit Glaswolle beschichtete G-3-Fritte unterbunden.

Die **Bestrahlungsreaktion** wurde mit einer 450 W starken Hg-Mitteldrucklampe in einem speziell für Bestrahlungen angefertigten Reaktionsgefäß durchgeführt⁽⁸²⁾.

4.1.1.2 Lösungsmittel und Reagenzien

DMF wurde mit CaH_2 mehrere Stunden lichtgeschützt unter Rückfluß und Argonatmosphäre bei Normaldruck erhitzt und anschließend unter vermindertem Druck über eine 60 cm Vigreux-Kolonne destilliert ($\text{Sdp}_{15 \text{ torr.}}$: 56 °C).

1,4-Dioxan trockneten wir nach Literaturvorschrift⁽⁸³⁾.

Das in der Arbeit verwendete **NaH** stammte entweder von der Chemikalienausgabe der Chemischen Institute Heidelberg (60 %ige Suspension in Weißöl) oder von der Fa. Aldrich, Deisenhofen (95 %). **CaH₂** wurde von der Fa. Merck, Darmstadt bezogen.

⁽⁸²⁾A. Gaa, Dissetation, Universität Heidelberg, 1998.

⁽⁸³⁾siehe Reagenzienanhang im *Organikum*, 17. durchgesehene Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, 1988.

4.1.2 Produkttrennung

Zur **Säulenchromatographie** fand Kieselgel (Korngröße 50-200 μm) der Fa. Merck, Darmstadt Verwendung.

Dünnschichtchromatographische Trennungen im präparativen Maßstab wurden mittels auf Glasplatten der Größe $40 \times 20 \text{ cm}^2$ aufgezogenem Kieselgel (60 PF₂₅₄₊₂₆₆) der Fa. Merck, Darmstadt durchgeführt. Die Herstellung und Aktivierung der beschichteten Trennplatten geschah nach Produktvorschrift.

Die zur **analytischen Dünnschichtchromatographie** benutzten DC-Folien (Sil G/UV₂₅₄) stammten von der Fa. Macherey-Nagel, Düren.

4.1.3 Produktcharakterisierung

Schmelzpunkte wurden mit dem Bestimmungsapparat nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi, Flawil/Schweiz gemessen und sind nicht korrigiert.

Die Aufnahme der **¹H-NMR-Spektren** geschah – wenn nicht anders angegeben – bei Raumtemperatur mit den Geräten EM 360 (60 MHz) der Fa. Varian, Palo Alto/USA sowie WH 300, Avance 300 und Avance 500 der Fa. Bruker, Karlsruhe. Die **¹³C-NMR-Spektren** wurden mit den Geräten WH 300, Avance 300 und Avance 500 erstellt. Als interner Standard fand Tetramethylsilan Verwendung ($\delta = 0$).

Alle Spektren sind nach erster Ordnung ausgewertet, d. h. es werden grundsätzlich die „erkennbaren“ Multiplizitäten und nicht die theoretischen Signalmuster angegeben. Daher gelten die aufgeführten Kopplungskonstanten als Näherungswerte. Die Auswertung der 300 MHz-Spektren geschah mit Unterstützung des Computerprogramms WIN-NMR der Fa. Bruker.

Niederaufgelöste Massenspektren wurden auf dem Gerät Finnigan 3200 der Fa. Finnigan, **hochaufgelöste** mit dem Spektrometer ZAB 2F VG der Firma Vakuum Generators erstellt.

Die **Elementaranalysen** führte das mikroanalytische Labor der Chemischen Institute der Universität Heidelberg durch. Da die nach zahlreichen vorangegangenen Trennungs- und Charakterisierungsschritten zuletzt zur Verfügung stehenden Substanzmengen zu gering für weiterführende Reinigungsprozesse waren, liegen manche Werte aufgrund anhaftender Lösungsmittelreste, Kieselgelspuren oder anderer Verunreinigungen außerhalb der üblichen Toleranz von $\pm 0.3 \%$. In den meisten Fällen war eine elementaranalytische Untersuchung aufgrund von Substanzknappheit überhaupt nicht realisierbar, so daß generell hochaufgelöste Massenspektren zur Ermittlung der Summenformel herangezogen wurden.

4.1.4 Verwendete Abkürzungen

b	breit
ber.	Berechnet
ca.	circa
DC	Dünnschichtchromatographie
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Ed.	Edukt
Fp.	Festpunkt
gef.	gefunden
KG	Kieselgel
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
rel. Int.	relative Intensität
R _f	Retentionsfaktor
sb	sehr breit
Sdp.	Siedepunkt
sE	single bond: entgegen
s. o.	siehe oben
s. u.	siehe unten
sZ	single bond: zusammen
u. a.	unter anderem
verd.	verdünnt
Zurückgew.	zurückgewonnen

4.2 Eduktsynthesen

4.2.1 Herstellung von Phenylelessigsäureamid (30)

4.2.1.1 Phenylelessigsäurechlorid⁽⁸⁴⁾

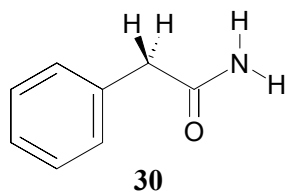
68.2 g (0.5 mol) Phenylelessigsäure werden mit 17.5 mL (27.5 g [0.2 mol]) Phosphortrichlorid übergossen und unter Feuchtigkeitsausschluß über Nacht stehengelassen. Am nächsten Morgen dekantiert man von der abgeschiedenen Phosphorsäure ab und reinigt das Rohprodukt mittels fraktionierter Destillation. Man erhält eine charakteristisch nach Säurechlorid riechende, farblose Flüssigkeit.

Ausbeute:	62.2 g (0.4 mol)	(81 %; Lit.: 90 %)
Sdp _{14 torr.} :	94 °C	(Lit.: Sdp _{14 torr.} : 96 °C)

4.2.1.2 Phenylelessigsäureamid (30)⁽⁸⁵⁾

Unter Eiskühlung und kräftigem Rühren tropft man 21.1 g (0.14 mol) Phenylelessigsäurechlorid zu 200 mL konz. Ammoniak (25 %) und saugt den dabei entstehenden weißen, flockigen Niederschlag nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur ab. Das Rohprodukt wird daraufhin mit insgesamt 30 mL H₂O gewaschen und im Exsikkator über P₄O₁₀ getrocknet (farblose, feine verfilzte Nadelchen).

Ausbeute:	15.2 g (0.11 mol)	(83 %; Lit.: keine Angabe)
Fp.:	155 °C	(Lit.: 154-155 ⁽⁸⁶⁾ °C)



¹H-NMR-Spektrum (DMSO-D₆, 300 MHz):

δ = 7.47 (s, b, 1H, N-H, sE),
 7.35-7.16 (m, 5H, H_{Phenyl}-),
 6.89 (s, b, 1H, N-H, sZ),
 3.37 (s, 2H, -CH₂-).

⁽⁸⁴⁾ *Organikum*, 17. durchgesehene Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, **1988**, S. 423.

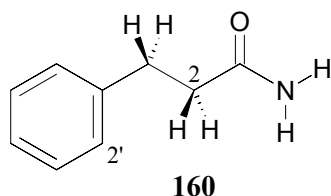
⁽⁸⁵⁾ F. Gialdi, R. Ponci, A. Baruffini, *Farmaco (Pavia)*, *Ed. Sci.* **1959**, *14*, 830; [*Chem. Abstr.* **1960**, *54*, 9815d].

⁽⁸⁶⁾ Beilstein, *Handbuch der Organischen Chemie*, Springer Verlag Berlin, 4. Auflage, **1926**, *Bd. 9*, S. 437.

4.2.2 Herstellung von 3-Phenylpropionsäureamid (160)⁽⁸⁵⁾

20.9 mL (23.6 g [0.13 mol]) 3-Phenylpropionsäurechlorid werden unter Eiskühlung und kräftigem Rühren zu 200 mL konz. Ammoniak (25 %) getropft. Dabei fällt ein weißer Feststoff aus, der nach 1.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur abgesaugt wird. Nach Waschen mit insgesamt 30 mL H₂O trocknet man die farblosen, verfilzten Nadelchen im Exsikkator über P₄O₁₀.

Ausbeute: 16.7 g (0.11 mol) (87 %; Lit.: keine Angabe)
 Fp.: 103 °C (Lit⁽⁸⁷⁾.: 105 °C)



¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 7.27 (t, J_o = 6.4 Hz, 2H, 3', 5'-H),
 7.20 (d, J_o = 6.3 Hz, 2H, 2', 6'-H),
 7.23-7.16 (m, 1H, 4'-H),
 5.74 (s, b, 1H, N-H, sE),
 5.44 (s, b, 1H, N-H, sZ)
 2.95 (t, ³J = 7.9 Hz, 2H, 3-H),
 2.51 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, 2-H).

4.2.3 Herstellung von Phenyllessigsäureanilid (118)⁽⁸⁸⁾

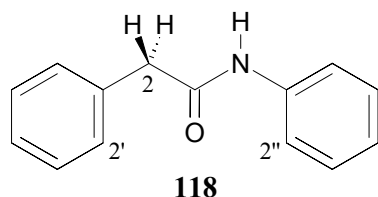
Eine Lösung aus 7.1 g (46 mmol) Phenyllessigsäurechlorid in 25 mL Toluol wird mit 6 g (46 mmol) Anilinhydrochlorid versetzt und anschließend fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dabei löst sich das Hydrochlorid fast vollständig unter Schaumbildung und HCl-Entwicklung auf und das Reaktionsgemisch nimmt eine gelbrote Farbe an. Beim Abkühlen kristallisiert ein fleischfarbener Feststoff aus, den man absaugt, trocknet und schließlich aus Ethanol umkristallisiert (farblose Prismen).

Ausbeute: 16.7 g (30 mmol) (65 %; Lit.: keine Angabe)
 Fp.: 116 °C (Lit⁽⁸⁹⁾.: 116-117 °C)

⁽⁸⁷⁾Beilstein, *Handbuch der Organischen Chemie*, Springer Verlag Berlin, 4. Auflage, 1926, Bd. 9, S. 511.

⁽⁸⁸⁾Sami A. Shama, Thuan L. Tan, *J. Chem. Educ.* 1978, 55, 816.

⁽⁸⁹⁾Beilstein, *Handbuch der Organischen Chemie*, Springer Verlag Berlin, 4. Auflage, 1929, Bd. 12, S. 275.



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO- D_6 , 300 MHz):

$\delta = 10.15$ (s, b, 1H, N-H)

7.60 (d, $J_o = 8.3$ Hz, 2H, 2'', 6''-H)

7.37-7.20 (m, 5H, H_{Phenyl}),

7.29 (t, $J_o = 8.5$ Hz, 2H, 3'', 5''-H),

7.03 (t, $J_o = 7.4$ Hz, 1H, 4''-H),

3.64 (s, 2H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (DMSO- D_6 , 75 MHz):

$\delta = 169.0$ (C-1), 139.17 (C-1''), 136.0 (C-1'), 129.0, 128.2 (C-2', 6', C-3', 5'),

128.6 (C-3'', 5''), 126.5 (C-4'), 123.2 (C-4''), 119.1 (C-2'', 6''), 43.3 (C-2).

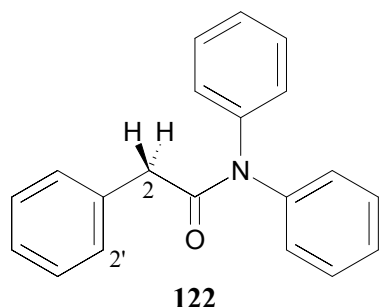
4.2.4 Herstellung von *N,N*-Diphenylphenyllessigsäureamid (122)⁽⁹⁰⁾

Unter Eiskühlung tropft man zu einer Lösung von 8.5 g (50 mmol) Diphenylamin in 12 mL (11.6 g [147 mmol]) frisch destilliertem Pyridin 6.6 mL (7.7 g [50 mmol]) Phenyllessigsäurechlorid. Die gelblichweiße Suspension wird daraufhin eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 0.5 Stunden auf 100 °C Ölbadtemperatur erwärmt. Nach Abkühlen fügt man unter Rühren 100 mL einer 1:1 Ether/ H_2O -Mischung hinzu, trennt die orangefarbene Etherschicht ab und extrahiert die wäßrige Phase mit insgesamt 50 mL Ether. Die vereinigten Etherschichten werden mit Na_2CO_3 -Lösung säurefrei gewaschen und nach Trocknen mit Na_2SO_4 am Rotationsverdampfer eingeengt. Da hierbei im Gegensatz zur publizierten Vorschrift kein Produkt auskristallisiert, unterzieht man die erhaltene orangefarbene zähen Masse einer DC-Kontrolle. Diese zeigt neben Produkt (R_f -Wert 0.43, Laufmittel: Ether/Hexan 1:1) nicht zu vernachlässigende Mengen an Diphenylamin (R_f -Wert 0.78) sowie Phenyllessigsäure (R_f -Wert 0.52) an, so daß man das Substanzgemisch säulenchromatographisch trennt (Säule: \varnothing 5 cm, 600 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 1:1, [ca. 4 L]). Es werden farblose, feine Nadelchen gewonnen.

Ausbeute: 6.9 g (24 mmol) (48 %; Lit.: 65 %)

Fp.: 71-73 °C (Lit.: 73-74 °C)

⁽⁹⁰⁾W. Wislicenus, R. Erbe, *Liebigs Ann. Chem.* **1920**, 421, 157.



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 7.40\text{-}7.13$ (m, 13H, H_{Phenyl})

7.10 (dm, $J_o = 7.7$ Hz, 2H, 2', 6'-H)

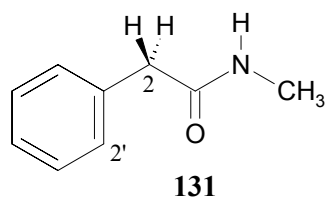
3.65 (s, 2H, 2-H).

4.2.5 Herstellung von *N*-Methylphenylessigsäureamid (131)⁽⁸⁸⁾

10.2 g (0.15 mol) Methylammoniumchlorid werden mit 23.4 g (0.15 mol) Phenylessigsäurechlorid übergossen und sieben Stunden auf 180 °C Ölbadtemperatur erhitzt (HCl-Entwicklung). Anschließend destilliert man unter Wasserstrahlvakuum nicht umgesetztes Säurechlorid ab und überschichtet den Rückstand mit Ether. Portionsweise wird unter Rühren gerade soviel gesättigte NaHCO_3 -Lösung hinzugegeben, bis sich der Rückstand unter CO_2 -Entwicklung aufgelöst hat. Man trennt die etherische Phase ab, trocknet mit Na_2SO_4 und befreit am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel. Der Feststoff wird abschließend aus Ethanol umkristallisiert und man erhält das Produkt als farblose Nadeln.

Ausbeute: 11.7 g (0.08 mol) (52 %; Lit.: keine Angabe)

Fp.: 57 °C (Lit.⁽⁸⁶⁾: 58 °C)



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 7.40\text{-}7.20$ (m, 1H, 4'-H),

7.33 (t, $J_o = 7.4$ Hz, 2H, 3', 5'-H),

7.26 (dm, $J_o = 7.1$ Hz, 2H, 2', 6'-H),

5.45 (s, b, 1H, N-H),

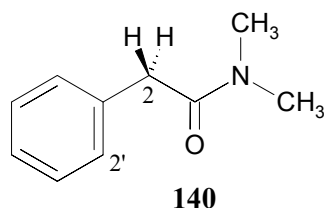
3.57 (s, 2H, 2-H),

2.75 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 3H, N- CH_3).

4.2.6 Herstellung von *N,N*-Dimethylphenylessigsäureamid (140)⁽⁸⁸⁾

Eine Lösung von 15.5 g (0.1 mol) Phenylessigsäurechlorid in 50 mL Benzol wird mit 8.2 g Dimethylammoniumchlorid (0.1 mol) versetzt und fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dabei löst sich das Hydrochlorid fast vollständig unter HCl-Entwicklung auf. Da beim Abkühlen der Reaktionsmischung kein Feststoff auskristallisiert, destilliert man zunächst das Lösungsmittel unter Atmosphärendruck ab, befreit daraufhin den Rückstand von nicht umgesetztem Säurechlorid durch Destillation bei 15 torr und überschichtet schließlich das abgekühlte, mittlerweile feste Reaktionsprodukt mit Ether. Nach Auflösen des Feststoffs durch portionsweise Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung trennt man die organische Phase ab und trocknet diese mit Na₂SO₄. Die etherische Lösung wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert (farblose Nadeln).

Ausbeute: 10.2 g (0.06 mol) (62 %; Lit.: keine Angabe)
 Fp.: 42 °C (Lit.⁽⁸⁵⁾: 43.5 °C)



¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz):

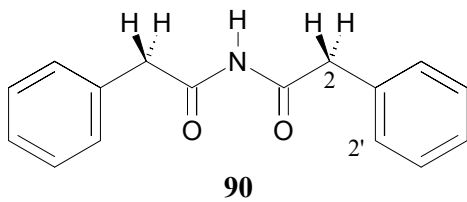
δ = 7.31 (tm, $J_o = 6.9$ Hz, 2H, 3', 5'-H),
 7.27-7.20 (m, 1H, 4'-H),
 7.24 (d, $J_o = 7.0$ Hz, 2H, 2', 6'-H)
 3.71 (s, 2H, 2-H),
 2.99 (s, 3H, N-CH₃, sE),
 2.96 (s, 3H, N-CH₃, sZ).

4.2.7 Herstellung von *N*-(Phenylacetyl)phenylessigsäureamid (90)⁽⁹¹⁾

34.1 g (0.25 mol) Phenylessigsäure werden mit 28.7 mL (29.3 g [0.25 mol]) Benzylcyanid übergossen und 25 Stunden auf 170 °C Ölbadtemperatur erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert ein gelblicher Feststoff aus, der abgesaugt, mit insgesamt 15 mL Ether gewaschen und anschließend aus 96 %igem Ethanol umkristallisiert wird. Man erhält farblose, fein verfilzte Nadelchen.

Ausbeute: 16.1 g (0.06 mol) (51 %; Lit.: 36 %)
 Fp.: 187-190 °C (Lit.: 189-191 °C)

⁽⁹¹⁾J. F. Wolfe, C. -L. Mao, D. R. Bryant, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3727.



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO- D_6 , 300 MHz):

$\delta = 10.99$ (s, b, 1H, N-*H*),
 7.30 (tm, $J_o = 7.2$ Hz, 4H, 3', 5'-*H*),
 7.24 (dm, $J_o = 7.4$ Hz, 4H, 2', 6'-*H*),
 7.24 (tm, $J_o = 7.4$ Hz, 2H, 4'-*H*),
 3.82 (s, 4H, 2-*H*).

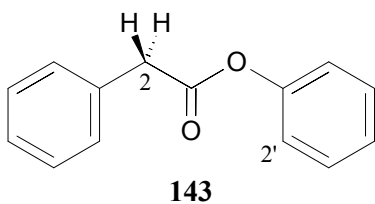
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (DMSO- D_6 , 75 MHz):

$\delta = 171.8$ (C-1), 134.6 (C-1'), 129.6 (C-2', 6'), 128.3 (C-3', 5'), 126.7 (C-4'), 43.1 (C-2).

4.2.8 Herstellung von Phenylessigsäurephenylester (143)⁽⁹²⁾

8.4 mL (9.7 g [63 mmol]) Phenylessigsäurechlorid werden vorsichtig zu 5.9 g (63 mmol) Phenol getropft. Anschließend erhitzt man das Reaktionsgemisch 15 Stunden auf 180 °C Ölbadtemperatur (HCl-Entwicklung). Nach Abdestillieren von nicht umgesetztem Säurechlorid unter Wasserstrahlvakuum kühlt man den Ansatz auf 0 °C und saugt das dabei ausfallende Produkt ab. Der Feststoff wird kurz getrocknet und abschließend aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 10.5 g (49 mmol) (79 %; Lit.: keine Angabe)
 Fp.: 41 °C (Lit.: 42 °C)



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO- D_6 , 300 MHz):

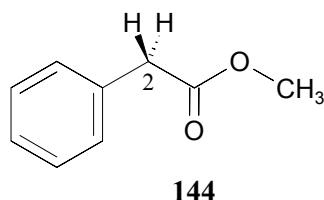
$\delta = 7.47\text{-}7.29$ (m, 7H, H_{Phenyl}),
 7.25 (t, $J_o = 7.4$ Hz, 1H, 4'-*H*),
 7.12 (d, $J_o = 8.5$ Hz, 2H, 2', 6'-*H*),
 3.96 (s, 2H, 2-*H*).

⁽⁹²⁾Beilstein, *Handbuch der Organischen Chemie*, Springer Verlag Berlin, 4. Auflage, 1926, Bd. 9, S. 435.

4.2.9 Herstellung von Phenyllessigsäuremethylester (144)⁽⁹³⁾

27. 3 g (0.2 mol) Phenyllessigsäure (60) werden zusammen mit 24.3 mL (19.23 g [0.6 mol]) Methanol, 3 mL konz. H₂SO₄ und 60 mL 1,2-Dichlorethan 17 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das so erhaltene gelbe Zwei-Phasen-Gemisch kühlt man anschließend auf Raumtemperatur ab und fügt unter Rühren 70 mL H₂O hinzu. Die organische Phase wird abgetrennt und mit NaHCO₃-Lösung säurefrei gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ destilliert man zunächst das Lösungsmittel bei Atmosphärendruck ab und reinigt das verbliebene Rohprodukt schließlich durch Destillation unter Wasserstrahlvakuum (farblose Flüssigkeit).

Ausbeute: 24.3 g (0.16 mol) (81 %; Lit.: keine Angabe)
 Sdp_{16 torr.}: 104 °C (Lit.⁽⁹⁴⁾: Sdp_{760 torr.}: 220 °C)



¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 7.39-7.24 (m, 5H, H_{Phenyl}-),
 3.70 (s, 3H, -OCH₃),
 3.64 (s, 2H, 2-H).

4.2.10 Herstellung von Biphenyl-2,2'-diacetamid (174)

4.2.10.1 Biphenyl-2,2'-diessigsäuredimethylester⁽⁹⁵⁾

20 g (78 mmol) Diphensäuremonomethylester werden in 200 mL Methanol gelöst (gelbbraune Färbung) und tropfenweise mit 10 mL konz. H₂SO₄ versetzt (leichte Erwärmung der Reaktionsmischung). Anschließend erhitzt man drei Tage unter Rückfluß und destilliert 150 mL Methanol über eine 10 cm-Vigreux-Kolonne ab. Beim Abkühlen des Rückstands kristallisiert das Produkt in Form von farblosen, groben Kristallen aus, die abgesaugt und getrocknet werden.

Ausbeute: 17.6 g (65 mmol) (83 %; Lit.: keine Angabe)
 Fp.: 72 °C (Lit.⁽⁹⁶⁾: 73-74 °C)

⁽⁹³⁾R. O. Clinton, S. C. Laskowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3135.

⁽⁹⁴⁾Beilstein, *Handbuch der Organischen Chemie*, Springer Verlag Heidelberg, 4. Auflage, **1926**, *Bd. 9*, S. 434.

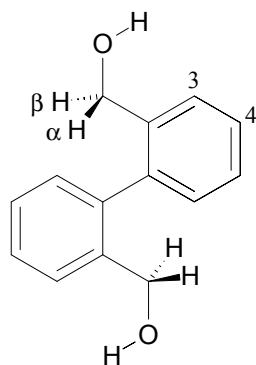
⁽⁹⁵⁾*Organikum*, 17. durchgesehene Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, **1988**, S. 403, Variante A.

⁽⁹⁶⁾siehe Lit.⁽⁹⁴⁾, S. 923.

4.2.10.2 Biphenyl-2,2'-dimethanol⁽⁹⁷⁾

Begleitet von einer schwachen Gasentwicklung werden zunächst 4 g (100 mmol) Lithiumaluminiumhydrid vorsichtig in 140 mL Ether suspendiert. Anschließend tropft man unter lebhaftem Rühren eine Lösung von 17.6 g (65 mmol) Diphensäuredimethylester in 160 mL Ether so zu, daß das Lösungsmittel gelinde aber kontinuierlich siedet. Nach der Zugabe wird die mittlerweile weiße Reaktionsmischung drei Stunden unter Rückfluß erhitzt und daraufhin unter Eisaußenkühlung und Rühren bis zum Abklingen der H₂-Entstehung tropfenweise mit Eiswasser versetzt. Den dabei ausfallenden Aluminiumhydroxidniederschlag löst man durch Zugabe von 10 %iger H₂SO₄ auf und trennt die etherische Phase ab. Die wäßrige Schicht wird mit insgesamt 300 mL Ether extrahiert und die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet. Beim Einengen am Rotationsverdampfer scheidet sich das Produkt in Form von weißen, feinen Nadelchen aus der Mutterlauge ab.

Ausbeute: 11.4 g (53 mmol) (82 %; Lit.: 91 %)
 Fp.: 112 °C (Lit.: 112-113 °C)



¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz):

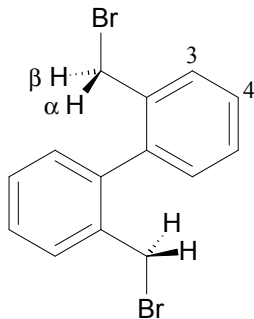
δ = 7.45 (dd, $J_o = 7.4$ Hz, $J_m = 1.6$ Hz, 2H, 6-*H*),
 7.37 (td, $J_o = 7.3$ Hz, $J_m = 1.7$ Hz, 2H, 5-*H*),
 7.32 (td, $J_o = 7.3$ Hz, $J_m = 1.6$ Hz, 2H, 4-*H*),
 7.12 (dd, $J_o = 7.3$ Hz, $J_m = 1.5$ Hz, 2H, 3-*H*),
 4.32 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 2H, β -*H*),
 4.30 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 2H, α -*H*),
 3.11 (s, b, 2H, -*O-H*).

4.2.10.3 2,2'-Bis(bromomethyl)biphenyl⁽⁹⁷⁾

200 mL 48 %ige Bromwasserstoffsäure werden auf 90 °C Ölbadtemperatur erhitzt und portionsweise mit 3.9 g (18.2 mmol) 2,2'-Dihydroxymethylbiphenyl versetzt. Daraufhin kocht man die Reaktionsmischung drei Stunden unter Rückfluß und kühlt anschließend auf 0 °C ab. Der dabei ausfallende Feststoff wird abgesaugt, getrocknet und aus Ether umkristallisiert.

⁽⁹⁷⁾D. M. Hall, M. S. Lesslie, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.* **1950**, 712.

Ausbeute: 4.9 g (14 mmol) (79 %; Lit.: 94 %)
 Fp.: 87 °C (Lit.: 89 °C)



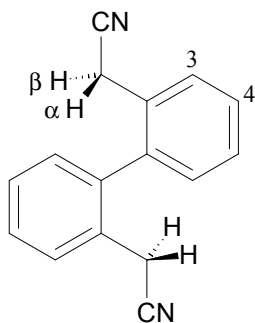
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz):

$\delta = 7.54$ (dd, $J_o = 7.5$ Hz, $J_m = 1.7$ Hz, 2H, 6-*H*),
 7.41 (td, $J_o = 7.3$ Hz, $J_m = 1.6$ Hz, 2H, 5-*H*),
 7.36 (td, $J_o = 7.3$ Hz, $J_m = 1.6$ Hz, 2H, 4-*H*),
 7.26 (dd, $J_o = 7.2$ Hz, $J_m = 1.7$ Hz, 2H, 3-*H*)
 4.34 (d, $^2J = 9.9$ Hz, 2H, β -*H*),
 4.19 (d, $^2J = 9.9$ Hz, 2H, α -*H*).

4.2.10.4 Biphenyl-2,2'-diacetonitril⁽⁹⁸⁾

2.1 g (32.2 mmol) Kaliumcyanid werden in 3.3 mL H₂O gelöst und mit 10 mL Ethanol versetzt. Die weiße Suspension erhitzt man zum Sieden und gibt unter lebhaftem Rühren 4.8 g (14.1 mmol) fein gemörstertes 2,2'-Bis(dibrommethyl)biphenyl in kleinen Portionen hinzu. Die jetzt orangerotgefärbte Reaktionsmischung wird noch vier Stunden bei 80 °C Ölbadtemperatur gerührt und nach Abkühlen mit 10 mL H₂O versetzt. Dabei scheiden sich orangefarbene Öltröpfchen ab und nicht umgesetztes KCN sowie während der Reaktion entstandenes KBr lösen sich auf. Nach zweitägigem Kühlen bei 6 °C erstarrt das Öl zu einem kristallinen Feststoff, der abgesaugt, getrocknet und abschließend aus Ethanol umkristallisiert wird (bräunliche, rechteckige Kristalle).

Ausbeute: 2.9 g (12.5 mmol) (88 %; Lit.: 90 %)
 Fp.: 78 °C (Lit.: 77 °C)



¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz):

$\delta = 7.56$ (dd, $J_o = 7.2$ Hz, $J_m = 2.0$ Hz, 2H, 6-*H*),
 7.46 (td, $J_o = 7.3$ Hz, $J_m = 1.7$ Hz, 2H, 5-*H*),
 7.42 (td, $J_o = 7.2$ Hz, $J_m = 1.8$ Hz, 2H, 4-*H*),
 7.21 (dd, $J_o = 7.2$ Hz, $J_m = 1.7$ Hz, 2H, 3-*H*)
 3.45 (d, $^2J = 18.4$ Hz, 2H, β -*H*),
 3.38 (d, $^2J = 18.0$ Hz, 2H, α -*H*).

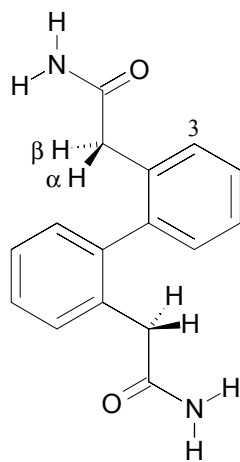
⁽⁹⁸⁾J. Kenner, E. G. Turner, *J. Chem. Soc.* **1911**, 99, 2109.

4.2.10.5 Biphenyl-2,2'-diacetamid (174)⁽⁹⁸⁾

2 g (8.6 mmol) fein gemörstertes Biphenyl-2,2-diacetonitril werden portionsweise unter lebhaftem Rühren zu 5.4 mL (10 g) konz. H₂SO₄ gegeben. Dabei verfärbt sich die Reaktionslösung unter starker Erwärmung dunkelbraun. Man läßt noch zwei Tage rühren und gießt anschließend den Ansatz langsam auf 50 mL Eis. Die so erhaltene Suspension wird mit 38 mL konz. Ammoniak neutralisiert und der sandfarbene Feststoff abgesaugt. Nach Trocknen suspendiert man das mit Ammoniumsulfat verunreinigte Rohprodukt in 80 mL Ethanol, erhitzt zum Sieden und filtriert heiß vom Rückstand ab. Beim Abkühlen des Filtrats kristallisiert das Produkt in Form von farblosen, feinen Nadelbüscheln aus. Durch Einengen der Mutterlauge kann die Ausbeute weiter gesteigert werden.

Ausbeute: 1.5 g (5.6 mmol) (65 %; Lit.: keine Angabe)

Fp.: 208 °C (Lit.: 210-211 °C)



174

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-D₆, 300 MHz):

δ = 7.36-7.20 (m, 6H, *H*_{Biphenyl}),
 7.16 (s, b, 2H, N-*H*, sE)
 7.09 (d, *J*_o = 7.5 Hz, 2H, 3-*H*);
 6.78 (s, b, 2H, N-*H*, sZ)
 3.21 (d, ²*J* = 15.5 Hz, 2H, β -*H*)
 3.12 (d, ²*J* = 15.5 Hz, 2H, α -*H*).

¹³C-NMR-Spektrum (DMSO-D₆, 75 MHz):

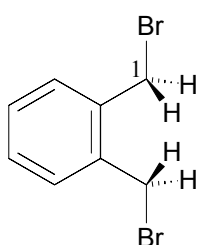
δ = 172.4 (C=O), 140.7 (C-1), 134.4 (C-2),
 129.8, 129.7 (C-3, C-5), 127.3, 126.0 (C-4, C-6),
 39.5 (-CH₂-).

4.2.11 Herstellung von Benzol-1,2-diacetamid (187)

4.2.11.1 1,2-Bis(brommethyl)benzol⁽⁹⁹⁾

In der Siedehitze tropft man 21 mL (65.5 g [0.41 mol]) Brom zu einer Lösung von 24.2 ml (21.2 g [0.2 mol]) *ortho*-Xylol in 120 mL Tetrachlorkohlenstoff. Die Zugabe erfolgt innerhalb von acht Stunden unter Bestrahlung mit einer 300-Watt Photolampe. Das beim Abkühlen der Reaktionsmischung auskristallisierende Rohprodukt wird abgesaugt und aus CHCl₃ umkristallisiert (grobe, rhombisch bipyramidale Kristalle).

Ausbeute: 38.2 g (0.14 mol) (72 %; Lit.: keine Angabe)
 Fp.: 91 °C (Lit.⁽¹⁰⁰⁾.: 93 °C)



¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 60 MHz):

$\delta = 7.6$ (s, 4H, $H_{\text{Phenylen-}}$),
 4.9 (s, 4H, 1-H).

4.2.11.2 Benzol-1,2-diacetonitril⁽¹⁰¹⁾

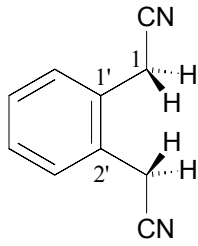
20.1 g (0.31 mol) Kaliumcyanid werden in 32 ml H₂O gelöst und mit 100 ml Ethanol versetzt. Die weiße Suspension erhitzt man zum Sieden und fügt portionsweise 38.2 g (0.14 mol) fein gemörsertes 1,2-Bis(brommethyl)benzol hinzu. Die orangebraunefärbte Reaktionsmischung wird drei Stunden unter Rückfluß erhitzt und nach Abkühlen mit 100 mL H₂O verdünnt. Dabei scheidet sich ein bräunliches Öl ab, welches beim Aufbewahren in der Kälte langsam erstarrt. Nach Abtrennen und kurzem Trocknen kristallisiert man das Rohprodukt aus Ether um (beigefarbene, durchsichtige Prismen).

Ausbeute: 14.2 g (0.09 mol) (63 %; Lit.: 70 %)
 Fp.: 58 °C (Lit.: 59-60 °C)

⁽⁹⁹⁾ *Organikum*, 17. durchgesehene Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, **1988**, S. 166.

⁽¹⁰⁰⁾ E. F. J. Atkinson, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* **1907**, 91, 1695.

⁽¹⁰¹⁾ Ch. W. Moore, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* **1908**, 93, 175.



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 7.47\text{-}7.36$ (m, 4H, $H_{\text{Phenylen-}}$),
 3.76 (s, 4H, 1- H).

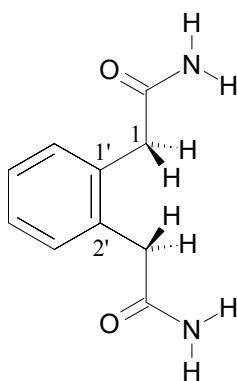
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 129.9$ ($C\text{-}3'$, $6'$), 129.4 ($C\text{-}4'$, $5'$), 128.6 ($C\text{-}1'$, $2'$),
 116.7 (-CN), 21.6 ($C\text{-}1$).

4.2.11.3 Benzol-1,2-diacetamid⁽¹⁰¹⁾

15.3 g (0.1 mol) fein gemörstertes und gut getrocknetes Benzol-1,2-diacetamid werden in kleinen Portionen unter kräftigem Rühren zu 44 mL konz. H_2SO_4 gegeben. Dabei färbt sich die Reaktionslösung unter starker Wärmentwicklung dunkelbraun. Nach 24stündigem Rühren bei Raumtemperatur gießt man den Ansatz langsam auf 100 mL Eis. Die gelbgefärbte Suspension wird durch Zugabe von 160 mL konz. Ammoniak leicht alkalisiert ($\text{pH} \approx 8$) und der cremefarbene Niederschlag abgesaugt. Nach Trocknen kristallisiert man aus wenig H_2O um (sandfarbene Nadeln).

Ausbeute: 15.6 g (0.08 mol) (83 %; Lit.: 85 %)
 Fp.: 197 °C (Lit.: 198 °C)



187

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO-D_6 , 300 MHz):

$\delta = 7.48$ (s, b, 2H, N- H , sE),
 $7.26\text{-}7.12$ (m, 4H, $H_{\text{Phenylen-}}$),
 6.92 (s, b, 2H, N- H , sZ)
 3.49 (s, 4H, 1- H).

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (DMSO-D_6 , 75 MHz):

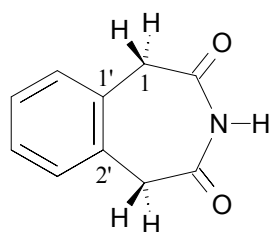
$\delta = 172.8$ (C=O), 135.4 ($C\text{-}1'$, $2'$), 130.1 ($C\text{-}2'$, $3'$),
 126.6 ($C\text{-}4'$, $5'$), 39.6 ($C\text{-}1$).

4.2.11.4 Herstellung von Benzol-1,2-diacetimid (**201**)⁽¹⁰²⁾

0.9 g (5 mmol) fein gemörstertes und gut getrocknetes Benzol-1,2-diacetamid werden in eine Sublimationsapparatur gegeben und unter vermindertem Druck (30 torr) 0.5 Stunden auf 180-240 °C Ölbadtemperatur erhitzt. Dabei scheiden sich am Kühlfinger lange, gelblichgefärbte Nadeln ab, während sich die Eduktschmelze langsam schwarz färbt und immer viskoser wird. Nach Abkühlen und Belüften verbringt man das Rohprodukt in 30 mL H₂O und erhitzt zum Sieden. Man filtriert heiß von ungelösten Bestandteilen ab, wobei aus dem gewonnenen Filtrat sofort die Hauptmenge an Imid ausfällt. Nach Abkühlen der Mutterlauge auf Raumtemperatur wird abgesaugt und im Exsikkator getrocknet (sandfarbene, silbrigglänzende Blättchen).

Ausbeute: 330 mg (1.9 mmol) (40 %; Lit.: 53 %)

Fp.: 189-191 °C (Lit.: 191-192 °C)



201

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-D₆, 300 MHz):

δ = 10.42 (s, b, 1H, N-H),
7.35-7.23 (m, 4H, *H*_{Phenylen-}),
4.07 (s, 4H, 1-H).

¹³C-NMR-Spektrum (DMSO-D₆, 75 MHz):

δ = 171.4 (C=O), 132.4 (C-1', 2'), 128.7 (C-3', 6'),
127.9 (C-4', 5'), 43.4 (C-1).

⁽¹⁰²⁾J. O. Halford, B. Weissmann, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1649.

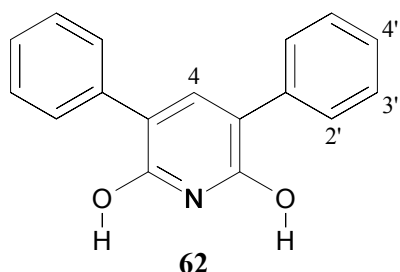
4.3 Reaktionen von Phenyllessigsäureamid

4.3.1 Reaktion von Phenyllessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF unter Rückfluß und Argon

1.5 g (11 mmol) Phenyllessigsäureamid (**30**) werden in 200 mL DMF gelöst und anschließend mit 1.3 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (0.78 g [33 mmol] NaH) versetzt. Dabei verwandelt sich die anfangs farblose Lösung in eine fleischfarbene Suspension, die kleine Gasbläschen abscheidet. Nach 15minütigem Rühren bei Raumtemperatur kocht man den Ansatz 25 Stunden unter Rückfluß. Schon während des Erwärmens beginnt sich die Suspension nach olivgrün zu verfärben und nimmt in der Siedehitze bald eine schwarze Farbe an. Bei Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge 366 nm weist die Reaktionsmischung eine blaue Fluoreszenz auf. Die DC-Überprüfung des Ansatzes zeigt mehrere, teilweise blau fluoreszierende Produktflecken in den R_f -Wert-Bereichen 0-0.23 und 0.56-0.87 (Laufmittel: Ether/Pentan 10:1) an. Nach Abdestillieren von 160 mL DMF unter Atmosphärendruck erhält man einen schwarzen, schleimigen Rückstand, der vorsichtig mit 100 mL H₂O versetzt wird. Aus der braunen Suspension fällt man durch tropfenweise Zugabe von verd. HCl (pH \approx 6) einen schmutzig-braunen Feststoff aus, der abgesaugt, getrocknet und in CH₂Cl₂ ausgekocht wird. Man filtriert den Rückstand heiß ab und kristallisiert ihn nach kurzem Trocknen aus Ethanol um. Dabei bilden sich weißgraue, watteartig verfilzte Nadelchen, die bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlängen 254 oder 266 nm blau fluoreszieren. Die Substanz läßt sich als 3,5-Diphenylpyridin-2,6-diol (**62**) identifizieren.

Ausbeute: 265 mg (1.01 mmol) (18 %)

Fp.: 261 °C



¹H-NMR-Spektrum (DMSO-D₆, 300 MHz):

$\delta = 7.67$ (s, 1H, 4-*H*),
 7.63 (d, $J_o = 7.4$ Hz, 4H, 2', 6'-*H*),
 7.37 (t, $J_o = 7.5$ Hz, 4H, 3', 5'-*H*),
 7.25 (t, $J_o = 7.4$ Hz, 2H, 4'-*H*),
 3.77 (s, sb, O-*H*).

¹³C-NMR-Spektrum (DMSO-D₆, 75 MHz):

$\delta = 157.5$ (C-2, 6), 141.8 (C-4), 136.8 (C-1'), 128.3 (C-3', 5'), 128.0 (C-2', 6'), 126.1 (C-4'),
 112.6 (C-3, 5).

Massenspektrum: $C_{17}H_{13}NO_2$

ber.: 263.0947

gef.: 263.0922

Wichtige Fragmente des hochaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 263 (100 %) $[M]^+$, 220 (69.1 %) $[M-HNCO]^+$, 192 (20.5 %) $[C_{15}H_{12}]^+$,
191 (28 %) $[C_{15}H_{11}]^+$, 189 (14.8 %) $[C_{15}H_9]^+$.

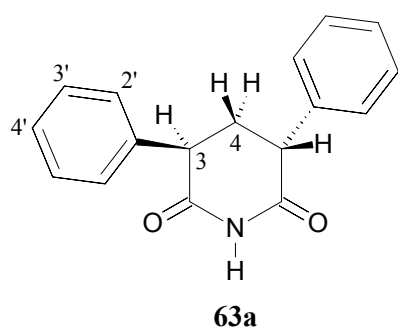
Das braunefärbte CH_2Cl_2 -Filtrat wird mit 5 g Kieselgel versetzt, am Rotationsverdampfer bis zur Trockenen eingengt und zur chromatographischen Trennung auf eine Säule verbracht (Säule: \varnothing 4.7cm, 180 g KG, Laufmittel: Ether/Pentan 5:1, [ca. 1.2 L]).

Man eluiert eine Produktfraktion, die das Gemisch zweier Substanzen mit den R_f -Werten 0.71 und 0.56 (Laufmittel: Ether/Pentan 8:1) enthält. Nach Abdestillieren des Laufmittels wird der weißgelbe Rückstand durch eine präparative Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Ether/Hexan 2:1) in das Diastereomerenpaar **63a**, **63b** getrennt.

racem-3,5-Diphenylpiperidin-2,6-dion (**63a**) (R_f -Wert 0.71, Laufmittel: Ether/Pentan 8:1), weiße, watteartig verfilzte Nadelchen:

Ausbeute: 37 mg (0.14 mmol) (3 %)

Fp.: 170-172 °C



1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ = 8.31 (s, b, 1H, N-H),
7.38 (t, $J_o = 7.0$ Hz, 4H, 3', 5'-H),
7.32 (t, $J_o = 7.2$ Hz, 2H, 4'-H),
7.21 (d, $J_o = 7.2$ Hz, 4H, 2', 6'-H),
3.92 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2H, 3, 5-H),
2.57 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 2H, 4-H).

^{13}C -NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 75 MHz):

δ = 172.9 (C=O), 136.7 (C-1'), 129.1 (C-2', 6'), 127.88 (C-3', 5'), 127.86 (C-4'),
45.4 (C-3, 5), 34.2 (C-4).

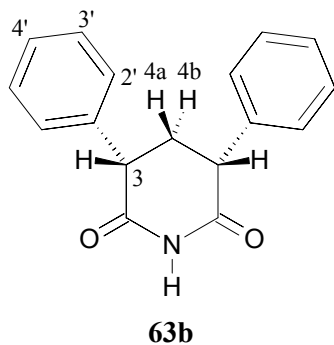
Wichtige Fragmente des niederaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 265 (39.7 %) $[M]^+$, 237 (2.0 %) $[M-CO]^+$, 194 (2.6 %) $[C_{15}H_{14}]^+$,
 193 (4.8 %) $[C_{15}H_{13}]^+$, 118 (100 %) $[C_8H_6O]^+$, 90 (20.9 %) $[C_7H_6]^+$,
 77 (7.8 %) $[C_6H_5]^+$, 51 (4.7 %) $[C_4H_3]^+$, 39 (3.5 %) $[C_3H_3]^+$.

meso-3,5-Diphenylpiperidin-2,6-dion (**63b**) (R_f -Wert 0.56), weiße, watteartig verfilzte Nadelchen:

Ausbeute: 26 mg (0.10 mmol) (2 %)

Fp.: 174-176 °C



1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ = 8.23 (s, b, 1H, N-H),
 7.39 (tm, $J_o = 7.0$ Hz, 4H, 3', 5'-H),
 7.32 (tm, $J_o = 7.0$ Hz, 2H, 4'-H),
 7.25 (dm, $J_o = 7.7$ Hz, 4H, 2', 6'-H),
 3.91 (dd, $^3J_1 = 13.1$ Hz, $^3J_2 = 5.0$ Hz, 2H, 3, 5-H),
 2.57 (dt, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J_1 = 13.2$ Hz, 1H, 4b-H),
 2.44 (dt, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J_2 = 5.0$ Hz, 1H, 4a-H).

^{13}C -NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 75 MHz):

δ = 173.0 (C=O), 137.0 (C-1'), 128.9 (C-2', 6'), 128.5 (C-3', 5'), 127.9 (C-4'), 49.7 (C-3, 5),
 35.9 (C-4).

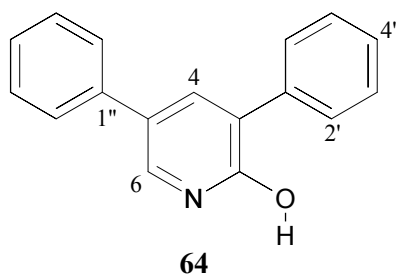
Wichtige Fragmente des niederaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 265 (30.4 %) $[M]^+$, 237 (0.8 %) $[M-CO]^+$, 194 (4.0 %) $[C_{15}H_{14}]^+$,
 193 (4.9 %) $[C_{15}H_{13}]^+$, 118 (100 %) $[C_8H_6O]^+$, 90 (18.4 %) $[C_7H_6]^+$,
 77 (6.3 %) $[C_6H_5]^+$, (4.5 %) $[C_4H_3]^+$, 39 (3.0 %) $[C_3H_3]^+$.

Da die oben analysierte Produktfraktion nur Substanzen aus dem R_f -Wert-Bereich 0.56-0.87 (bezogen auf DC-Kontrolle des Reaktionsgemischs, s. o.) enthält, werden die restlichen noch zu erwartenden Verbindungen mittels Methanol von der Säule gewaschen. Man engt die methanolische Lösung bis zur Trockene ein und nimmt den Rückstand mit CH_2Cl_2 auf. Die Methylenchlorid-Lösung wird zur säulenchromatographischen Trennung auf 5 g Kieselgel aufgezogen und auf eine Säule verbracht (Säule: \varnothing 4 cm, 100 g KG, Laufmittel: Ether/Pentan 8:1, [ca. 3.5 L]).

Man gewinnt eine Produktfraktion, aus der sich 3,5-Diphenylpyridin-2-ol (R_f -Wert 0.21) als beigefarbenes, amorphes Pulver abscheidet. Nach Umkristallisation aus CDCl_3 werden weiße, feine verfilzte Nadelchen erhalten:

Ausbeute: 22 mg (0.09 mmol) (2 %)
 Fp.: 195-197 °C (Lit⁽¹⁰³⁾: 202 °C)



¹H-NMR-Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 13.71$ (s, b, O-H),
 7.91 (d, $J_m = 2.6$ Hz, 1H, 6-H),
 7.79 (dm, $J_o = 7.0$ Hz, 2H, 2', 6'-H),
 7.66 (d, $J_m = 2.6$ Hz, 1H, 4-H)
 7.52-7.37 (m, 7H, H_{phenyl})
 7.34 (tm, $J_o = 6.8$ Hz, 1H, 4'-H).

¹³C-NMR-Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 163.5$ (C-2), 139.5 (C-6), 136.6, 136.5 (C-1', C-1''), 131.4 (C-3), 131.3 (C-4),
 129.1, 128.7, 128.4 (t), 128.0, 127.4 (C-4', C-4''), 125.9 (t), 121.3 (C-5).

Massenspektrum: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}$

ber.: 247.0998

gef.: 247.0988

Wichtige Fragmente des hochaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 247 (100 %) $[\text{M}]^{+\bullet}$, 246 (27.7 %) $[\text{M}-\text{H}]^+$, 219 (15.6 %) $[\text{M}-\text{CO}]^{+\bullet}$,
 191 (8.9 %) $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}]^+$, 189 (6.1 %) $[\text{C}_{15}\text{H}_9]^+$, 132 (6.0 %) $[\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}]^+$,
 115 (4.0 %) $[\text{C}_9\text{H}_7]^+$.

⁽¹⁰³⁾K. Hirai, H. Matsuda, Y. Kishida, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 1090-1095.

4.3.2 Reaktion von Phenyllessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF unter Rückfluß und Argon (Wdh, doppelter Ansatz)

3 g (22 mmol) Phenyllessigsäureamid (**30**) werden in 200 mL DMF gelöst, mit 2.7 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (1.6 g [67 mmol] NaH) versetzt und anschließend 30.5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die DC-Überprüfung der Reaktionsmischung zeigt mehrere, teilweise blau fluoreszierende Produktflecken in den R_f -Wert-Bereichen 0-0.16 und 0.58-0.85 (Laufmittel: Ether/Pentan 10:1) an. Man destilliert das DMF unter Atmosphärendruck ab und nimmt den schwarzen Rückstand mit 150 mL H₂O auf. Der beim Neutralisieren der Suspension mit verd. HCl entstehende Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und in CH₂Cl₂ ausgekocht. Der Rückstand wird heiß abfiltriert und nach dem Trocknen aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält weißgraue, watteartig verfilzte Nadelchen, die ¹H-NMR-spektroskopisch als 3,5-Diphenylpyridin-2,6-diol (**62**) identifiziert werden.

Ausbeute: 890 mg (3.38 mmol) (30 %)

Fp.: 261 °C

Das CH₂Cl₂-Filtrat wird auf 8 g KG aufgezogen und zur chromatographischen Trennung auf eine Säule verbracht (Säule: Ø 4.8 cm, 250 g KG, Laufmittel: Ether/Pentan 8:1, [ca. 3.7 L], 10:1, [ca. 1.1 L], 12:1 [ca. 2.6 L], 15:1, [ca. 1.9 L], 20:1, [ca. 0.25 L], Methanol, [ca. 0.8 L]).

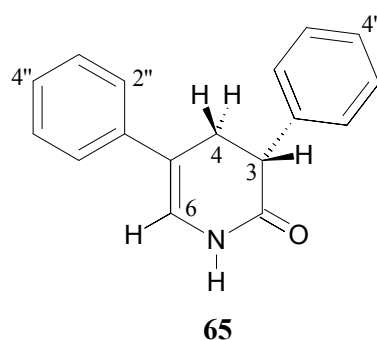
Der Rückstand der ersten Produktfraktion (R_f -Werte 0.77 und 0.69, Laufmittel: Ether/Pentan 8:1) präsentiert sich in Form eines weißen, kristallinen Pulvers und wird mittels ¹H-NMR-Spektroskopie als 1:2-Gemisch von *racem*-Diphenylpiperidin-2,6-dion (**63a**) und *meso*-3,5-Diphenyl-piperidin-2,6-dion (**63b**) identifiziert.

Ausbeute: 51 mg (0.19 mmol) (2 %)

Bei den aus der zweiten Produktfraktion (R_f -Wert 0.65) isolierten beigen, verfilzten Nadelchen handelt es sich um 3,5-Diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-on (**65**):

Ausbeute: 12 mg (0.05 mmol) (0.5 %)

Fp.: 185 °C



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 8.10$ (s, b, N-*H*),
 7.40-7.19 (m, 10H, H_{phenyl})
 6.54 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 6-*H*),
 3.90 (dd, $^3J = 9.6$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, 3-*H*),
 3.14-2.98 (m, 2H, 4-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 171.5$ (C=O), 138.8 (C-1'), 138.1 (C-1''), 128.73, 128.68, 128.2 (*t*), 127.4 (C-4'),
 126.7 (C-4''), 124.4 (C-2'', 6''), 121.3 (C-6), 117.5 (C-5), 46.4 (C-3), 31.8 (C-4).

Massenspektrum: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$

ber.: 249.11537

gef.: 249.11602

Wichtige Fragmente des hochaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 249 (61.5 %) $[\text{M}]^{+\bullet}$, 247 (2.1%) $[\text{M}-\text{H}_2]^{+\bullet}$, 221 (2.4 %) $[\text{M}-\text{CO}]^{+\bullet}$,
 220 (6.5 %) $[\text{M}-\text{HCO}]^+$, 219 (1.1 %) $[\text{M}-\text{CO}-\text{H}_2]^{+\bullet}$, 204 (1.7 %) $[\text{M}-\text{CO}-\text{NH}_3]^{+\bullet}$,
 178 (1.5 %) $[\text{M}-\text{CO}-\text{NH}_3-\text{C}_2\text{H}_2]^{+\bullet}$, 144 (4.1 %) $[\text{M}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$,
 132 (23.5 %) $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}]^+$, 130 (6.7 %), $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}-\text{H}_2]^+$, 118 (100 %) $[\text{C}_8\text{H}_6\text{O}]^{+\bullet}$,
 90 (18.4 %) $[\text{C}_7\text{H}_6]^{+\bullet}$, 77 (6.6 %) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$.

Die letzte Produktfraktion (R_f -Wert 0.28) enthält 3,5-Diphenylpyridin-2-ol (**64**), welches als beiges, kristallines Pulver anfällt und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch identifiziert wird:

Ausbeute: 29 mg (0.12 mmol) (1 %)

Fp.: 194-196 °C (Lit⁽¹⁰³⁾: 202 °C)

4.3.3 Reaktion von Phenyllessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei Raumtemperatur bzw. 70 °C unter Argon

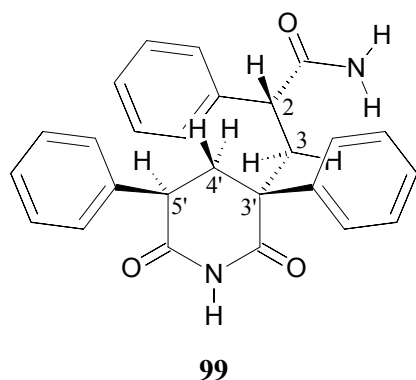
3 g (22 mmol) Phenyllessigsäureamid (**30**) werden in 200 mL DMF gelöst und 2.7 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (1.6 g [67 mmol] NaH) hinzugefügt. Danach läßt man die hellgraue Suspension drei Tage rühren. Da weder optisch noch durch DC-Kontrolle ein Umsatz festgestellt werden kann, erwärmt man den Ansatz drei Tage auf 70 °C Ölbadtemperatur, wobei sich die Reaktionsmischung allmählich über grün nach dunkelbraun verfärbt. Die DC-Überprüfung zeigt jetzt neben dem Eduktfleck (R_f -Wert 0.11, Laufmittel: Ether/Pentan 10:1) mehrere, teilweise blau fluoreszierende Produktflecken in den R_f -Wert-Bereichen 0-0.22 und 0.58-0.9 an. Um die Produktzusammensetzung nicht zu verfälschen, wird das Lösungsmittel unter Vakuum bei maximal 70 °C Ölbadtemperatur abdestilliert, der Rückstand vorsichtig mit H₂O versetzt und tropfenweise mit verd. HCl angesäuert (pH \approx 5). Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und in CH₂Cl₂ gelöst. Zur chromatographischen Trennung des Substanzgemischs wird die CH₂Cl₂-Phase auf 8 g KG aufgezogen und auf eine Säule verbracht (Säule: Ø 4.7 cm, 200 g KG, Laufmittel: Ether/Pentan 10:1, [ca. 2.9 L], 15:1, [ca. 0.4 L], 20:1 [ca. 1.5 L], Methanol, [ca. 0.8 L]).

Die erste Produktfraktion (R_f -Werte 0.80 und 0.74, Laufmittel: Ether/Pentan 10:1) enthält das Diastereomeregemisch von 3,5-Diphenylpiperidin-2,6-dion (**63a** und **63b**), wobei nur **63a** als weißes, kristallines Pulver aus der Mutterlauge fraktioniert auskristallisiert:

Ausbeute: 18 mg (0.07 mmol) (0.6 %)
Fp.: 170-172 °C

Aus der nächsten Säulenfraktion (R_f -Wert 0.43) gewinnt man ein wiederum weißes, kristallines Pulver, dessen spektroskopischen Daten die Struktur von 3-(3,5-Diphenyl-2,4-dioxopiperidin-3-yl)-2-phenylpropansäureamid (**99**) belegen.

Ausbeute: 32 mg (0.08 mmol) (1 %)
Fp.: 156-158 °C, Zersetzung unter Schaumbildung



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO- D_6 , 300 MHz):

$\delta = 11.35$ (s, b, 1H, N-H),
 7.61 (s, b, 1H, N-H, sE),
 7.49-7.13 (m, 15H, H_{Phenyl}),
 6.92 (s, b, 1H, N-H, sZ),
 3.61 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1H),
 2.79-2.62 (m, 2H),
 2.17 (d, $^3J = 13.6$ Hz, 1H).

Anmerkung: Ein Teil des Spektrums ist unter dem Rest-Signal des DMSO- D_6 verborgen.

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (DMSO- D_6 , 75 MHz):

$\delta = 175.0, 174.9, 173.3$ (q, C=O), 142.5, 140.1, 138.7 (q, C_{Phenyl}),
 129.2, 128.6, 128.4, 128.2, 127.5 (t, C_{Phenyl}), 127.3 (t, $C_{\text{Phenyl-para}}$),
 127.1 (t, C_{Phenyl}), 126.3 (t, $C_{\text{Phenyl-para}}$), 125.6 (t, C_{Phenyl}), 52.7 (C-3'), 48.2 (C-5'),
 45.7 (C-2), 43.1 (C-3), 34.3 (C-4').

Massenspektrum: $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$

ber.: 412.1787

gef.: 412.1802

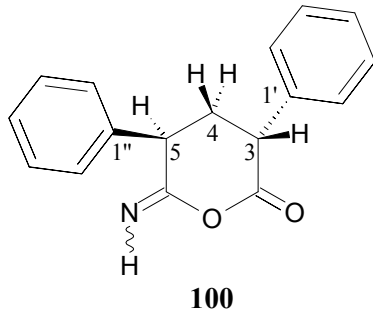
Wichtige Fragmente des hochaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 412 (9.0 %) $[\text{M}]^{+\bullet}$, 395 (8.5 %) $[\text{M-NH}_3]^{+\bullet}$, 369 (4.4 %) $[\text{M-HNCO}]^{+\bullet}$,
 265 (100 %) $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2]^{+\bullet}$, 194 (1.6 %) $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}]^{+\bullet}$, 193 (9.2 %) $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}]^+$,
 191 (7.8 %) $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}]^+$, 148 (78 %) $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}]^+$, 118 (55.8 %) $[\text{C}_8\text{H}_6\text{O}]^{+\bullet}$,
 104 (13 %) $[\text{C}_8\text{H}_8]^{+\bullet}$, 91 (16.5 %) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 86 (79.3 %) $[\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_2\text{O}_2]^{+\bullet}$,
 84 (97.5 %) $[\text{C}_2\text{N}_2\text{O}_2]^{+\bullet}$, 77 (5.9 %) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$.

Der Rückstand der letzten Produktfraktion (R_F -Wert 0.23) präsentiert sich in Form weißer, watteartig verfilzter Nadelchen, die sich als 6-Imino-3,5-diphenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on(**100**) identifizieren lassen:

Ausbeute: 429 mg (1.62 mmol) (15 %)

Schmelzintervall: 130-135 °C



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 7.17\text{-}7.00$ (m, 10H, H_{Phenyl})
 6.12 (s, b, 1H, =N-H, *trans*)
 5.84 (s, b, 1H, =N-H, *cis*)
 3.20 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, 3-H)
 3.14 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, 5-H)
 2.43-2.25 (m, 2H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 175.03, 175.00$ (C=O, C=N-H), 139.0, 138.45 (C-1', C-1''), 128.2, 128.1,
 127.7, 127.6 (t, C_{Phenyl}), 126.8, 126.7 (C-4', C-4''), 49.1 (C-3), 48.6 (C-5), 35.8 (C-4).

Massenspektrum: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

ber.: 265.1103

gef.: 265.1114

Wichtige Fragmente des hochaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 265 (37.6 %) $[\text{M}]^{+\bullet}$, 247 (12.2 %) $[\text{M-H}_2\text{O}]^{+\bullet}$, 237 (34.2 %) $[\text{M-CO}]^{+\bullet}$,
 193 (12.0 %) $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}]^+$, 163 (7.0 %) $[\text{M-C}_8\text{H}_6]^{+\bullet}$, 162 (11.9 %) $[\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_2]^+$,
 135 (100 %) $[\text{M-CO-C}_8\text{H}_6]^{+\bullet}$, 118 (37.2 %) $[\text{C}_8\text{H}_6\text{O}]^{+\bullet}$, 104 (15.2 %) $[\text{C}_8\text{H}_8]^{+\bullet}$,
 104 (15.2 %) $[\text{C}_8\text{H}_8]^{+\bullet}$, 103 (13.3 %) $[\text{C}_8\text{H}_7]^+$, 91 (24.4 %) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$,
 77 (10.4 %) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$.

4.3.4 Reaktion von Phenyllessigsäureamid mit NaH und Paraformaldehyd im Verhältnis 2:6:1 in DMF bei maximal 130 °C unter Argon

0.3 g (11 mmol) Paraformaldehyd werden in 110 mL DMF suspendiert und nacheinander mit 3 g (22 mmol) Phenyllessigsäureamid (**30**) und 1.6 g (67 mmol) NaH versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung erhitzt man die weiße Suspension drei Stunden auf 110 °C Ölbadtemperatur. Dabei ist neben einem Farbwechsel über gelb nach dunkelgrün eine vermehrte Entwicklung von Gasbläschen zu beobachten, die der Reaktionsmischung eine schaumige Konsistenz verleihen. Die DC-Kontrolle des Ansatzes zeigt neben einem intensiven Eduktfleck (R_f -Wert 0.10, Laufmittel: Ether/Hexan 8:1) nur zwei schwach ausgeprägte Produktflecken bei $R_f = 0.55$ und 0.73 an. Das Reaktionsgemisch wird daraufhin für weitere sechs Stunden auf 130 °C Ölbadtemperatur erhitzt. Bei Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge 366 nm weist der Ansatz eine blaue Fluoreszenz auf. Der Verdacht auf die jetzt erfolgte Bildung von 3,5-Diphenylpyridin-2,6-diol (**62**) wird durch das DC der Reaktionsmischung bestätigt (R_f -Wert 0.10, Laufmittel: Ether/Hexan 8:1, blaue Fluoreszenz, 366 nm). Des Weiteren lassen sich neben den schon oben erwähnten Produktflecken (R_f -Werte 0.55 und 0.73) mehrere neu gebildete Substanzflecken im R_f -Wertbereich 0.19-0.49 erkennen. Nach vorsichtigem Versetzen des Ansatzes mit 100 mL Eis/H₂O-Gemisch, säuert man mit verd. HCl an (pH \approx 5) und saugt den dabei ausfallenden weißen Niederschlag ab. Durch kurzes Auskochen in 100 mL CH₂Cl₂ und abschließender Umkristallisation aus 100 mL Ethanol werden bläulich schimmernde, watteartig verfilzte Nadelchen erhalten, die sich ¹H-NMR-spektroskopisch als 3,5-Diphenylpyridin-2,6-diol (**62**) identifizieren lassen:

Ausbeute: 43 mg (0.16 mmol) (2 %)
Fp.: 259 °C

Die gelbe wäßrige Phase wird mit 300 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet.

Da die DC-Vergleiche der CH₂Cl₂-Auszüge der wäßrigen Phase bzw. des Niederschlags (s. o.) mit entsprechend gewonnenen Extrakten eines parallel ausgeführten Kontrollansatzes **ohne** Paraformaldehyd keine signifikanten Abweichungen in bezug auf die Produktbildung aufzeigten, unterblieb eine zeitraubende säulenchromatographische Trennung der organischen Phasen.

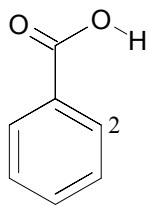
4.3.5 Reaktion von Phenyllessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei maximal 70 °C in Gegenwart von getrockneter Luft

1.7 g (71 mmol) NaH werden in 150 mL DMF suspendiert und zur feineren Verteilung der Base 1.5 Stunden unter Einwirkung von Ultraschall gerührt. Während des Zutropfens einer Lösung von 3 g (22 mmol) Phenyllessigsäureamid in 15 mL DMF beobachtet man neben einer deutlichen Gasentwicklung eine Gelbfärbung der Reaktionsmischung. Nach 22stündigem Rühren bei Raumtemperatur in Gegenwart von getrockneter Luft präsentiert sich die Suspension als grüngraue, mit kleinen Gasbläschen durchsetzte Masse. Der Ansatz wird 24 Stunden auf 70 °C Ölbadtemperatur erwärmt und anschließend einer DC-Überprüfung unterzogen. Diese zeigt neben noch vorhandenem Edukt (R_f -Wert 0.05, Laufmittel: Ether/Hexan 5:1) mehrere, teilweise blau fluoreszierende Produktflecken im R_f -Wert-Bereich 0.14-0.77 an. Zur Aufarbeitung gießt man die Reaktionsmischung auf 150 mL Eis, säuert mit verd. HCl an ($\text{pH} \approx 5$) und saugt den dabei entstehenden weißgelben Niederschlag ab. Der Feststoff wird getrocknet (240 mg) und in 25 mL DMF umkristallisiert. Da sich das weiße Pulver in einer Vielzahl gängiger deuterierter Lösungsmittel (auch in DMF- D_7 bei erhöhter Temperatur) nur in Spuren löst, muß auf eine NMR-spektroskopische Untersuchung verzichtet werden. Die alleinige Analyse des Massenspektrums (Molekülpeak bei $m/z = 441$) läßt keinen seriösen Strukturvorschlag zu. Das wäßrige Filtrat wird mit insgesamt 400 mL CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase mit MgSO_4 getrocknet und zur Entfernung von mitgeschlepptem DMF am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Den Rückstand nimmt man wiederum in CH_2Cl_2 auf und zieht die Lösung zur säulenchromatographischen Trennung auf 5 g KG auf (Säule: \varnothing 4.7 cm, 280 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 10:1, [ca. 3.1 L], Ether, [ca. 0.2 L], Methanol, [ca. 0.5 L]).

Aus der einzigen verwertbaren Produktfraktion läßt sich Benzoesäure (**105**) isolieren (R_f -Wert 0.78, Laufmittel: Ether/Hexan 10:1):

Ausbeute:	421 mg (3.45 mmol)	(16 %)
Fp.:	117-119°C	(Lit ⁽¹⁰⁴⁾ .: 121-123 °C)

⁽¹⁰⁴⁾Beilstein, *Handbuch der Organischen Chemie*, Springer Verlag Heidelberg, 4. Auflage, 1926, Bd. 9, S. 92.

**105**

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 12.18$ (s, sb, COOH),

8.12 (dd, $J_o = 8.2$ Hz, $J_m = 1.6$ Hz, 2H, 2, 6-H)

7.61 (tt, $J_o = 7.4$ Hz, $J_m = 1.5$ Hz, 1H, 4-H),

7.47 (tm, $J_o = 6.8$ Hz, 2H, 3, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 172.2$ (C=O), 133.6 (C-4), 130.0 (C-2, 6), 129.1 (C-1), 128.3 (C-3, 5).

Wichtige Fragmente des niederaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 122 (85.3 %) $[\text{M}]^+$, 105 (100.0 %) $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}]^+$, 94 (3.5 %) $[\text{M-CO}]^+$,
77 (58.8 %) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 51 (18.8 %) $[\text{C}_4\text{H}_3]^+$, 39 (3.8 %) $[\text{C}_3\text{H}_3]^+$.

4.3.6 Reaktion von Phenyllessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei maximal 70 °C in Gegenwart von getrockneter Luft (Wdh)

1.6 g (67 mmol) NaH werden in 100 mL DMF suspendiert und tropfenweise mit 3 g (22 mmol) Phenyllessigsäureamid (**30**), gelöst in 10 mL DMF, versetzt. Dabei findet eine Gasentwicklung sowie eine leichte Hellblaufärbung des Ansatzes statt. Man rührt die Reaktionsmischung in Gegenwart von Luft 22 Stunden bei Raumtemperatur, wovon die ersten beiden Stunden unter Ultraschalleinwirkung erfolgen. Schon nach einer Stunde besitzt die Suspension eine gelbe Farbe und nimmt in der verbleibenden Zeit eine immer dickflüssigere Konsistenz an. Der Ansatz wird 15 Stunden auf 70 °C Ölbadtemperatur erwärmt und die dunkelgelbe Reaktionsmischung einer DC-Kontrolle unterworfen. Diese zeigt neben einem Startfleck mehrere, teilweise blau fluoreszierende Produktflecken im R_f -Wert-Bereich 0.15-0.96 (Laufmittel: Ether/Hexan 10:1) an. Zur Aufarbeitung destilliert man das DMF unter Wasserstrahlvakuum bei maximal 70 °C Ölbadtemperatur ab und versetzt den gelblichen Rückstand mit 100 mL Eis. Die zitronengelbe Suspension wird mit verd. HCl angesäuert ($\text{pH} \approx 5$), wodurch sich ein gelblicher, flockiger Niederschlag von der gelbfarbenen Lösung absondert. Nach dem Trocknen zeigt das jetzt hellgraue Pulver (200 mg) dieselben Eigenschaften wie der auf gleiche Weise gewonnene Feststoff aus dem Ansatz zuvor und bleibt daher unbearbeitet.

Das wäßrige Filtrat extrahiert man mit insgesamt 200 mL CH₂Cl₂ und zieht die organische Phase nach dem Trocknen mit MgSO₄ zur säulenchromatographischen Trennung auf 5 g KG auf (Säule: Ø 4.6 cm, 220 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 10:1, [ca. 3 L], Ether, [ca. 0.5 L], Methanol, [ca. 0.7 L]).

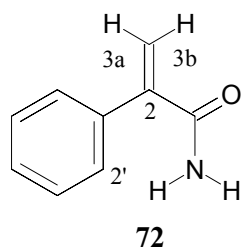
Aus den zusammengefaßten Säulenfraktionen mit Substanzen im R_F-Wertbereich 0.82-0.45 (Laufmittel: Ether/Hexan 10:1) scheidet sich nach Einengen ein weißes, kristallines Pulver ab, das durch DC-Vergleich und Mischschmelzpunktbestimmung als Benzoesäure (**105**) identifiziert wird (R_F-Wert 0.82):

Ausbeute: 55 mg (0.45 mmol) (2 %)
 Fp.: 119 °C (Lit⁽¹⁰⁴⁾: 121-123 °C)

Die wäßrige Phase engt man am Rotationsverdampfer bis zur Trockene ein und kocht den Rückstand in 100 mL CH₂Cl₂ aus. Da die DC-Kontrolle der organischen Phase mehrere Substanzflecken aufweist, deren Intensitäten durchaus einen weiteren säulenchromatographischen Reinigungsschritt rechtfertigen, zieht man den Methylenchlorid-Auszug nach Trocknen mit Na₂SO₄ auf 3 g KG auf (Säule: Ø 3.8 cm, 100 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 15:1, [ca. 1.6 L], Ether, [ca. 0.7 L], Methanol, [ca. 0.3 L]).

Aus der einzigen verwertbaren Säulenfraktion kann ein weißes Pulver gewonnen werden, das sich als 2-Phenylacrylsäureamid (**72**) erweist (R_F-Wert 0.19, Laufmittel: Ether/Hexan 10:1):

Ausbeute: 9 mg (0.06 mmol) (0.3 %)



¹H-NMR-Spektrum (DMSO-D₆, 300 MHz):

δ = 7.63 (s, b, 1H, N-H, sE),
 7.46-7.31 (m, 5H, H_{Phenyl}-)
 7.30 (s, b, 1H, N-H, sZ),
 5.72 (s, 1H, 3b-H),
 5.68 (s, 1H, 3a-H).

¹³C-NMR-Spektrum (DMSO-D₆, 75 MHz):

δ = 170.0 (C=O), 145.1 (C-2), 136.9 (C-1'), 128.2 (C-3', 5'), 128.0 (C-4'), 127.2 (C-2', 6'),
 117.9 (C-3).

4.3.7 Reaktion von Phenyllessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei maximal 154 °C in Gegenwart von getrockneter Luft

1.6 g (67 mmol) NaH werden in 100 mL DMF suspendiert, und tropfenweise mit 3 g (22 mmol) Phenyllessigsäureamid (**30**), gelöst in 16 mL DMF, versetzt. Nach Abklingen der mit dem Zutropfen parallel verlaufenden Gasentwicklung erhitzt man den Ansatz in Gegenwart von getrockneter Luft 18 Stunden auf 140 °C Ölbadtemperatur. Dabei verwandelt sich die gelbe, dickflüssige Suspension schon während des Hochheizens in eine dunkelgelbe, schaumige Masse, die bald darauf als grünbraune, dünnflüssige Reaktionsmischung vorliegt. Der Ansatz wird 21 Stunden unter Rückfluß erhitzt und einer letzten DC-Überprüfung unterzogen. Diese zeigt neben dem hellbraungefärbten Startfleck mehrere, teilweise blau fluoreszierende Produktflecken im R_f -Wert-Bereich 0.09-0.97 (Laufmittel: Ether/Hexan 10:1) an. Nach Abdestillieren von DMF unter Wasserstrahlvakuum bei 70 °C Ölbadtemperatur versetzt man den gelbbraunen Rückstand mit 50 mL H₂O und säuert die ockerfarbene Suspension mit verd. HCl an (pH \approx 5). Der dabei gebildete Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und nach Lösen in CH₂Cl₂ zur säulenchromatographischen Trennung auf 5 g KG aufgezogen (Säule: Ø 5.0 cm, 320 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 5:1, [ca. 4 L], Ether, [ca. 1.5 L], Methanol, [ca. 0.8 L]).

Die erste Produktfraktion enthält mehrere Substanzen im R_f -Wertbereich 0.89-0.64 (Laufmittel: Ether/Hexan, 5:1). Nach Abdestillieren des Laufmittels wird der Rückstand in CH₂Cl₂ gelöst und mit Hilfe der präparativer Dünnschichtchromatographie weiter aufgetrennt (Laufmittel: Ether/Hexan 1:2). Da sich die Unterfraktionen allerdings als Stoffgemische entpuppen oder die isolierten Substanzmengen verschwindend gering sind, waren weitere Bearbeitungs- und Charakterisierungsschritte nicht möglich.

Aus der zweiten Säulenfraktion scheiden sich nach Einengen farblose Kristallnadeln ab, die nach ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung als Benzoesäure (**105**) identifiziert werden (R_f -Wert 0.67, Laufmittel: Ether/Hexan 5:1):

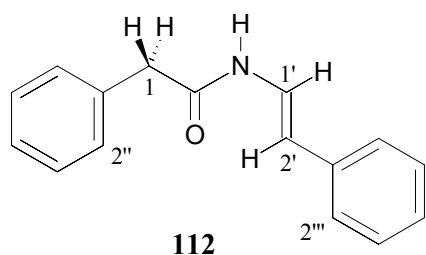
Ausbeute:	75 mg (0.61 mmol)	(3 %)
Fp.:	119 °C	(Lit ⁽¹⁰⁴⁾ .:121-123 °C)

4.3.8 Reaktion von Phenylelessigsäureamid mit CaH_2 im Verhältnis 2:3 in DMF unter Rückfluß und Argon

Man suspendiert 1.4 g CaH_2 (33 mmol) in 150 mL DMF und läßt nachfolgend 0.5 Stunden Ultraschall auf den Ansatz einwirken, um eine feinere Verteilung des Hydrids zu gewährleisten. Nach Zugabe von 3 g Phenylelessigsäureamid (**30**) (22 mmol) wird die Reaktionsmischung sechs Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei ein Farbwechsel über gelb nach rot stattfindet. Die DC-Kontrolle des Ansatzes zeigt neben noch nicht umgesetztem Edukt **30** (R_f -Wert 0.03, Laufmittel: Ether/Hexan 2:1) einen Startfleck sowie mehrere, teilweise blau fluoreszierende Produktflecken im R_f -Wert-Bereich von 0.17-0.88 an. Man destilliert das DMF unter Wasserstrahlvakuum ab und hydrolysiert den rotbraunen Rückstand durch vorsichtige Zugabe von 200 mL Eis, wobei ein weißgelber Niederschlag entsteht. Nach Ansäuern des wäßrigen Gemischs mit verd. HCl ($\text{pH} \approx 5$) wird der Feststoff abgesaugt, getrocknet und nach Lösen in 200 ml CH_2Cl_2 zur säulenchromatographischen Trennung auf 5 g KG aufgezogen (Säule: \varnothing 4.8 cm, 300 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 2:1, [ca. 3.6 L], Ether/Hexan, 16:3, [ca. 0.9 L], Ether, [ca. 3.2 L], Methanol, [ca. 1 L]).

Die erste verwertbare Säulenfraktion enthält weiße, verfilzte Nadelchen, denen die Struktur von *N*-Styrylphenylelessigsäureamid (**112**) zugeordnet wird (R_f -Wert 0.39, Laufmittel: Ether/Hexan 2:1):

Ausbeute: 140 mg (0.59 mmol) (5 %)
Fp.: 133 °C (Lit⁽¹⁰⁵⁾.: 130-132 °C)



¹H-NMR-Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 7.48$ (dd, $^3J_1 = 14.5$ Hz, $^3J = 10.8$ Hz, 1H, 1'-H),
7.42-7.11 (m, 11H, $H_{\text{Phenyl-}}$, N-H)
5.96 (d, $^3J_1 = 14.3$ Hz, 1H, 2'-H)
3.67 (s, 2H, 1-H).

¹³C-NMR-Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 168.1$ (C=O), 135.7, 133.8 (C-1'', C-1'''), 129.3 (C-2'', 6''), 129.0 (C-3''', 5'''),
128.4 (C-3'', 5''), 127.5 (C-1'), 126.5 (C-4''), 125.4 (C-2''', 6'''), 122.3 (C-4'''),
113.0 (C-2'), 43.5 (C-1).

⁽¹⁰⁵⁾A. R. Katritzky, A. V. Ignatchenko, L. Hengyuan, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1197-1204.

Wichtige Fragmente des niederaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 237 (35.0 %) $[M]^{+\bullet}$, 119 (100.0 %) $[C_8H_9N]^{+\bullet}$, 118 (13.8 %) $[C_8H_6O]^{+\bullet}$,
117 (5.0 %) $[C_8H_7N]^{+\bullet}$, 91 (68.7 %) $[C_7H_7]^+$, 65 (12.6 %) $[C_5H_5]^+$,
51 (3.9 %) $[C_4H_3]^+$, 39 (6.4 %) $[C_3H_3]^+$.

Aus der zweiten Produktfraktion kristallisieren farblose Nadelchen, die nach NMR-spektroskopischer Untersuchung als 3,5-Diphenyl-3,4-dihydropyridin-2(1*H*)-on (**65**) identifiziert werden (R_f -Wert 0.32):

Ausbeute: 87 mg (0.35 mmol) (3 %)

Fp.: 182 °C

Die dritte Säulenfraktion enthält silbrigglänzende, blättchenartige Kristalle, die durch Mischschmelzpunktbestimmung als nicht umgesetztes Phenylelessigsäureamid (**30**) bestimmt werden (R_f -Wert 0.05):

Zurückgew. Ed.: 1043 mg (7.72 mmol) (35 %)

Fp.: 155 °C (Lit⁽⁸⁶⁾: 154-155 °C)

Das wäßrige Filtrat wird abschließend mit 150 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die organische Phase mit Na_2SO_4 getrocknet. Da die DC-Überprüfung des Methylenchlorid-Auszugs die gleiche Produktzusammensetzung aufweist wie der zuvor gesülte Niederschlag, wird auf eine weitere zeitraubende Trennung verzichtet.

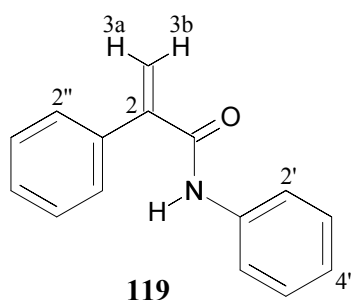
4.4 Reaktionen von Phenyllessigsäureanilid

4.4.1 Reaktion von Phenyllessigsäureanilid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 100 °C unter Argon

4.7 g (22 mmol) Phenyllessigsäureanilid (**118**) werden in 100 mL DMF gelöst und mit 2.7 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (1.6 g [67 mmol] NaH) versetzt. Dabei findet eine heftige Gasentwicklung statt. Nach deren Abklingen wird die weißgraue Suspension drei Stunden auf 100 °C Ölbadtemperatur erwärmt, wodurch eine rotbraune Reaktionsmischung entsteht. Die DC-Kontrolle zeigt neben dem Eduktfleck (R_F -Wert 0.61, Laufmittel: Ether/Pentan 10:1) u. a. zwei intensive Produktflecken mit den R_F -Werten 0.75 und 0.86 an. Da es aufgrund starker Schaumbildung mißlingt, DMF unter Wasserstrahlvakuum abzudestillieren, wird der Ansatz unter Eiskühlung mit 60 mL H₂O versetzt und durch Zugabe von verd. HCl neutralisiert. Dabei fällt aus der braunen Mutterlauge ein fleischfarbener Niederschlag aus, der abgesaugt, getrocknet und in 250 mL CH₂Cl₂ gelöst wird. Die Mutterlauge engt man am Rotationsverdampfer bis zur Trockene ein und nimmt den fleischfarbenen Rückstand ebenfalls in CH₂Cl₂ auf. Nach Abfiltrieren von unlöslichen Bestandteilen (NaCl) werden die beiden CH₂Cl₂-Phasen nach DC-Vergleich vereinigt, getrocknet und nach Aufziehen auf 4 g KG für die chromatographische Trennung auf eine Säule verbracht (Säule: Ø 4.9 cm, 250 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 6:1, [ca. 2.1 L], Methanol, [ca. 0.8 L]).

Aus der ersten Produktfraktion (R_F -Wert 0.75, Laufmittel: Ether/Hexan 6:1) kristallisieren weiße, watteartig verfilzte Nadelchen, denen die Struktur von 2-Phenylacrylsäureanilid (**119**) zugeordnet werden kann.

Ausbeute: 1.4 g (6.27 mmol) (28 %)
Fp.: 132 °C (Lit⁽¹⁰⁶⁾: 134 °C)



¹H-NMR-Spektrum (DMSO-D₆, 300 MHz):

$\delta = 10.27$ (s, b, 1H, N-H)
7.72 (d, $J_o = 8.1$ Hz, 2H, 2', 6'-H)
7.50 (d, $J_o = 6.3$ Hz, 2H, 2'', 6''-H)
7.45-7.28 (m, 5H, H_{phenyl})
7.09 (t, $J_o = 7.4$ Hz, 1H, 4'-H)
5.94 (s, 1H, 3b-H), 5.73 (s, 1H, 3a-H).

⁽¹⁰⁶⁾R. E. Bushy, M. A. Khan, M. R. Khan, J. Parrick, C. J. Granville Shaw, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1980**, 1431.

^{13}C -NMR-Spektrum (DMSO- D_6 , 75 MHz):

$\delta = 167.3$ (C=O), 145.3 (C-2), 139.0 (C-1'), 136.3 (C-1''), 128.6, 128.4 (C-2'', 6'', C-3'', 5''),
128.2 (C-4''), 126.8 (C-3', 5'), 123.6 (C-4'), 119.9 (C-2', 6'), 117.6 (C-3).

Massenspektrum: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$

ber.: 223.0997

gef.: 223.1004

Wichtige Fragmente des hochaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 223 (89.8 %) $[\text{M}]^{+\bullet}$, 131 (11.4 %) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{N}]^+$, 120 (5.4 %) $[\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}]^+$,
103 (100 %) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{N}-\text{CO}]^+$, 77 (23.2 %) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$.

Die zweite Säulenfraktion enthält nicht umgesetztes Phenylelessigsäureanilid (**118**) (R_f -Wert 0.61):

Zurückgew. Ed.: 0.7 g (3.16 mmol) (14 %)

Fp.: 116 °C (Lit⁽⁸⁹⁾.: 116-117 °C)

4.4.2 Reaktion von Phenylelessigsäureanilid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 110 °C in Gegenwart von getrockneter Luft

4.7 g (22 mmol) Phenylelessigsäureanilid (**118**) werden in 100 mL DMF gelöst und mit 2.7 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (1.6 g [67 mmol] NaH) versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung wird die weißgraue Suspension sechs Stunden auf 110 °C Ölbadtemperatur erhitzt, wobei gegen Ende der Reaktionszeit eine ockerfarbene Reaktionsmischung entsteht. Die DC-Kontrolle zeigt neben noch vorhandenem Edukt (R_f -Wert 0.65, Laufmittel: Ether/Hexan 6:1) mehrere Produktflecken im R_f -Wert-Bereich 0.2-0.83 an. Man versetzt den Ansatz unter Eiskühlung mit 60 mL H_2O und neutralisiert mit verd. HCl. Die ockerfarbene Lösung wird mit 200 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die organische Phase mit MgSO_4 getrocknet. Um mitgeschlepptes DMF aus dem Extrakt zu entfernen, engt man die CH_2Cl_2 -Phase am Rotationsverdampfer bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird erneut in CH_2Cl_2 aufgenommen, auf 8 g KG aufgezogen und zur chromatographischen Trennung auf eine Säule verbracht (Säule: \varnothing 5.2 cm, 250 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 6:1, [ca. 2.1 L], Ether, [ca. 0.4 L], Methanol, [ca. 1.0 L]).

Aus der ersten Säulenfraktion (R_f -Wert 0.83-0.65, Laufmittel: Ether/Hexan 6:1) isoliert man ein weißes, kristallines Pulver, das sich nach spektroskopischer Überprüfung als Gemisch von 2-Phenylacrylsäureanilid (**119**) und nicht umgesetztem Edukt **118** entpuppt. Die Identität der Substanzen wird zusätzlich durch die dünnschichtchromatographische Auftrennung im präparativen Maßstab (Laufmittel: Ether/Hexan 1:1) bestätigt, das Mischungsverhältnis über das Molverhältnis im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmt.

2-Phenylacrylsäureanilid (**119**), farblose Kristalle, R_f -Wert 0.77 (Laufmittel: Ether/Hexan 6:1):

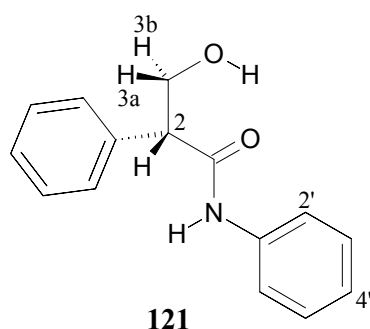
Ausbeute: 387 mg (1.73 mmol) (8 %)
 Fp.: 132 °C (Lit⁽¹⁰⁶⁾.: 134 °C)

Phenylessigsäureanilid (**118**), weißes kristallines Pulver, R_f -Wert 0.68:

Zurückgew. Ed.: 1.2 g (5.68 mmol) (26 %)
 Fp.: 115 °C (Lit⁽⁸⁹⁾.: 116-117 °C)

Die zweite Säulenfraktion enthält 3-Hydroxy-2,*N*-diphenylpropionsäureamid (**121**), welches, durch weitere präparative Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Ether/Hexan 9:1) gereinigt, in Form von weißen, verfilzten Nadelchen auskristallisiert (R_f -Wert 0.41, Laufmittel: Ether/Hexan 6:1):

Ausbeute: 22 mg (0.09 mmol) (0.4 %)
 Fp.: 142 °C (Lit⁽¹⁰⁷⁾.: 145 °C)



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 7.44\text{-}7.25$ (m, 9H, H_{Phenyl})
 7.09 (t, $J_o = 7.4$ Hz, 4'- H)
 4.21 (dd, $^3J = 12.5$ Hz, $^3J = 9.6$ Hz, 2- H)
 3.90-3.75 (m, 2H, 3a- H , 3b- H)
 3.21 (s, b, 1H, O- H).

⁽¹⁰⁷⁾Patent Hoffmann-La Roche, DE 719535, 1938.

^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 171.4$ ($\text{C}=\text{O}$), 137.1, 136.0 (q , C_{ipso}), 129.1, 128.8, 128.3 (t , C_{Phenyl}),
127.9 ($\text{C}-4''$), 124.5 ($\text{C}-4'$), 119.8 ($\text{C}-2'$, $6'$), 64.7 ($\text{C}-3$), 55.2 ($\text{C}-2$).

Wichtige Fragmente des niederaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 241 (17.5 %) $[\text{M}]^{+\bullet}$, 211 (27.8 %) $[\text{M}-\text{CH}_2\text{O}]^{+\bullet}$, 183 (0.5 %) $[\text{M}-\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}]^{+\bullet}$,
182 (3.7 %) $[\text{M}-\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-\text{H}]^+$, 148 (6.3 %) $[\text{M}-\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_5]^{+\bullet}$,
132 (3.1 %) $[\text{M}-\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_5-\text{O}]^{+\bullet}$, 131 (4.8 %) $[\text{M}-\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_5-\text{OH}]^+$,
122 (2.2 %) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NCO}]^{+\bullet}$, 121 (19.3 %) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}]^+$,
120 (6.2 %) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NCO}-\text{H}_2]^{+\bullet}$, 119 (8.2 %) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NCO}-\text{H}_2-\text{H}]^+$,
118 (9.9 %) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NCO}-\text{H}_2-\text{H}_2]^{+\bullet}$, 105 (9.1 %) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NCO}-\text{OH}]^+$,
104 (99.1 %) $[\text{C}_8\text{H}_8]^{+\bullet}$, 93 (100 %) $[\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_5]^{+\bullet}$, 92 (9.6 %) $[\text{HNC}_6\text{H}_5]^{+\bullet}$,
91 (21.7 %) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 77 (21.2 %) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 65 (6.0 %) $[\text{C}_5\text{H}_5]^+$.

4.5 Reaktion von *N,N*-Diphenylphenylessigsäureamid

4.5.1 Reaktion von *N,N*-Diphenylphenylessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei maximal 70 °C unter Argon

6.3 g (22 mmol) *N,N*-Diphenylphenylessigsäureamid (**122**) werden in 150 mL DMF gelöst (leichte Gelbfärbung) und mit 2.7 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (1.6 g [67 mmol] NaH) versetzt. Begleitet von einer Gasentwicklung, tritt sofort eine Farbvertiefung ein. Die gelbgraue Suspension rührt man 19 Stunden bei Raumtemperatur, wobei ein relativ schnell verlaufender Farbwechsel über olivgrau nach lindgrün zu beobachten ist. Nach siebenstündiger Erwärmung auf 70 °C Ölbadtemperatur wird die braune Reaktionsmischung einer DC-Überprüfung unterzogen. Diese zeigt neben noch vorhandenem Edukt (R_f -Wert 0.75, Laufmittel: Ether/Hexan 6:1) sowie durch DC-Vergleich identifiziertem Diphenylamin (**123**) (R_f -Wert 0.87) mehrere, teilweise blau fluoreszierende Produktflecken im R_f -Wert-Bereich von 0-0.80 an. Zur Aufarbeitung gießt man den Ansatz auf 250 mL Eis und fügt unter Rühren verd. HCl bis zum Neutralpunkt hinzu. Die Mischphase wird mit insgesamt 300 mL CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase nach Trocknen mit MgSO_4 am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt und der Rückstand nach nochmaligem Lösen in CH_2Cl_2 zur säulenchromatographischen Trennung auf 8 g KG aufgezogen (Säule: \varnothing 6.5 cm, 500 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 2:1, [ca. 6.2 L], Ether, [ca. 2 L], Methanol, [ca. 1.5 L]).

Aus der ersten Produktfraktion scheiden sich fleischfarbene, silbrigglänzende Kristalle ab, die sich durch Mischschmelzpunktbestimmung als Diphenylamin (**123**) erweisen und das zuvor durch DC-Vergleich erhaltene Ergebnis bestätigen (R_f -Wert 0.84, Laufmittel: Ether/Hexan 2:1):

Ausbeute:	613 mg (3.62 mmol)	(17 %)
Fp.:	53 °C	(Lit ⁽¹⁰⁸⁾ : 53 °C)

Die zweite Säulenfraktion enthält nicht umgesetztes *N,N*-Diphenylessigsäureamid (**122**) in Form eines gelblichen, kristallinen Pulvers (R_f -Wert 0.56):

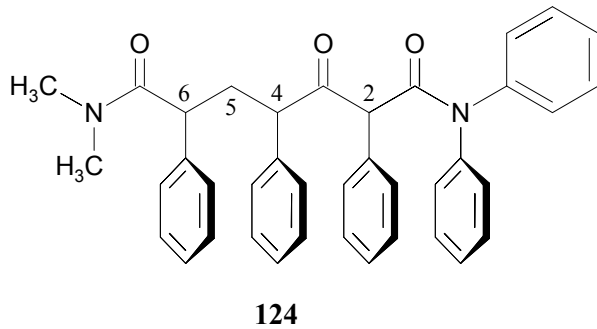
Ausbeute:	75 mg (0.26 mmol)	(1 %)
Fp.:	71-72 °C	(Lit ⁽⁹⁰⁾ : 73-74 °C)

⁽¹⁰⁸⁾Beyer, Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 21. Auflage, 1988, S. 579.

Der nach Einengen der dritten Fraktion verbliebene gelbliche Feststoff wird in wenig CDCl_3 umkristallisiert. Man erhält farblosen Kristalle, die sich als N^2,N^2 -Dimethyl- N^1,N^1 -diphenyl-2,4,6-triphenyl-3-oxoheptandisäurediamid (**124**) identifizieren lassen (R_f -Wert 0.33):

Ausbeute: 70 mg (0.12 mmol) (2 %)

Schmelzintervall: 149-155 °C



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 7.36\text{-}7.10$ (m, 21H, $H_{\text{Phenyl-}}$),
 6.89 (d, $J_o = 6.6$ Hz, 2H, $H_{\text{Phenyl-ortho}}$),
 6.84 (dm, $J_o = 7.4$ Hz, 2H, $H_{\text{Phenyl-ortho}}$),
 4.68 (s, 1H, 2- H),
 4.19 (dd, $^3J = 9.7$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1H, 4- H),
 4.01 (dd, $^3J = 9.9$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1H, 6- H),
 2.89 (s, 3H, N- CH_3 , sE),
 2.81 (s, 3H, N- CH_3 , sZ),
 2.36 (m, 2H, 5- H).

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 202.3$ (C-3), 172.6 (C-1), 168.2 (C-7), 142.0, 141.7, 140.7, 138.7 133.2 (q , $C_{\text{ipso-}}$),
 129.4, 129.2, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 127.3, 126.7, 126.4,
 126.3 (t , $C_{\text{Phenyl-}}$), 62.2 (C-2), 56.9 (C-4), 46.6 (C-6), 39.0 (C-5), 37.0 (N- CH_3 , sE),
 35.9 (N- CH_3 , sZ).

Anmerkung: Eines der zu erwartenden tertiären aromatischen C-Atome konnte nicht detektiert werden.

Massenspektrum: $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$

ber.: 580.2726

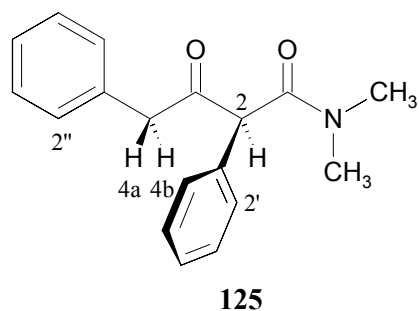
gef.: 580.2710

Wichtige Fragmente des hochaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 580 (4.2 %) $[M]^{+\bullet}$, 418 (17.4 %) $[C_{29}H_{24}NO_2]^+$, 412 (7.7 %) $[M-(C_6H_5)_2N]^+$,
 411 (8.0 %) $[M-(C_6H_5)_2NH]^{+\bullet}$, 405 (9.7 %) $[C_{28}H_{23}NO_2]^{+\bullet}$,
 295 (49.3 %) $[C_{19}H_{21}NO_2]^{+\bullet}$, 294 (100.0 %) $[C_{19}H_{20}NO_2]^+$,
 287 (17.2 %) $[C_{20}H_{17}NO]^{+\bullet}$, 286 (15.4 %) $[C_{20}H_{16}NO]^+$,
 279 (11.6 %) $[C_{18}H_{17}NO_2]^{+\bullet}$, 267 (26.6 %) $[C_{19}H_{20}NO_2-CO]^+$,
 249 (12.1 %) $[C_{29}H_{24}NO_2-(C_6H_5)_2NH]^+$, 196 (13.7 %) $[(C_6H_5)_2NCO]^+$,
 193 (8.6 %) $[C_{15}H_{13}]^+$, 178 (10.4 %) $[C_{14}H_{10}]^{+\bullet}$, 169 (59.2 %) $[(C_6H_5)_2NH]^{+\bullet}$,
 168 (41.8 %) $[(C_6H_5)_2N]^+$, 167 (24.8 %) $[(C_6H_5)_2NH-H_2]^{+\bullet}$,
 163 (57.2 %) $[C_{10}H_{13}NO]^{+\bullet}$, 134 (38.2 %) $[C_9H_{11}N]^+$, 118 (8.9 %) $[C_8H_6O]^{+\bullet}$,
 115 (29.7 %) $[C_{15}H_{14}-C_6H_5-H_2]^+$, 91 (10.6 %) $[C_7H_7]^+$, 77 (4.9 %) $[C_6H_5]^+$,
 72 (18.8 %) $[(CH_3)_2NCO]^+$.

Die farblosen, groben Kristalle der letzten verwertbaren Säulenfraktion werden als *N,N*-Dimethyl-3-oxo-2,4-diphenylbutyramid (**125**) identifiziert, (R_F -Wert 0.23):

Ausbeute: 35 mg (0.12 mmol) (1 %)
 Fp.: 81 °C (Lit⁽¹⁰⁹⁾: 79-80 °C)



¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 7.39-7.20 (m, 8H, H_{Phenyl})
 7.12 (dm, $J_o = 7.4$ Hz, 2H, 2', 6'-H)
 4.94 (s, 1H, 2-H)
 3.94 (d, $^2J = 15.8$ Hz, 1H, 4b-H)
 3.68 (d, $^2J = 16.2$ Hz, 1H, 4a-H)
 2.94 (s, 3H, N-CH₃, sE),
 2.68 (s, 3H, N-CH₃, sZ).

¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 202.4 (C-3), 168.4 (C-1), 134.2, 132.9 (*q*, C_{Ips}-), 129.6, 129.0, 128.8, 128.3
 (*t*, C_{Phenyl}-), 127.8, 126.8 (C-4', C-4''), 61.9 (C-2), 48.3 (C-4), 37.2 (N-CH₃, sE),
 35.5 (N-CH₃, sZ).

⁽¹⁰⁹⁾S. Linke, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 936.

Massenspektrum: C₁₈H₁₉NO₂

ber.: 281.14157

gef.: 281.13662

Wichtige Fragmente des hochaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 281 (3.5 %) [M]⁺, 236 (1.5 %) [M-(CH₃)₂NH]⁺, 190 (1.8 %) [M-C₇H₇]⁺,
163 (100 %) [C₁₀H₁₃NO]⁺, 148 (4.2 %) [C₁₀H₁₃NO-CH₃]⁺,
145 (5.3 %) [M-(CH₃)₂NH-C₇H₇]⁺, 134 (25.4 %) [C₉H₁₂N]⁺,
118 (21 %) [C₈H₆O]⁺, 91 (48.2 %) [C₇H₇]⁺, 72 (58.4 %) [(CH₃)₂NCO]⁺,
65 (13.5 %) [C₅H₅]⁺, 44 (7.3 %) [C₂H₆N]⁺, 42 (7.7 %) [C₂H₄N]⁺,
39 (8.0 %) [C₃H₃]⁺.

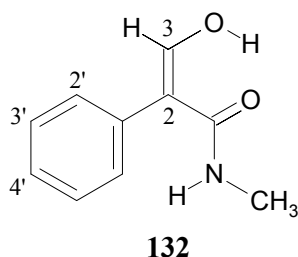
4.6 Reaktionen von *N*-Methylphenylelessigsäureamid

4.6.1 Reaktion von *N*-Methylphenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 70 °C unter Argon

3.3 g (22 mmol) *N*-Methylphenylelessigsäureamid (**131**) werden in 150 mL DMF gelöst, und mit 2.7 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (1.6 g [67 mmol] NaH) versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung läßt man die hellgraue Suspension drei Tage bei 60 °C Ölbadtemperatur rühren, wobei Rotfärbung der Reaktionsmischung eintritt. Die DC-Kontrolle zeigt neben noch vorhandenem Edukt (R_F -Wert 0.24, Laufmittel: Ether/Hexan 6:1) mehrere, teilweise blau fluoreszierende Produktflecken in den R_F -Wert-Bereichen 0-0.24 und 0.40-0.93 an. Da das DMF aufgrund starker Schaumentwicklung nicht im Wasserstrahlvakuum abdestilliert werden kann, versetzt man die Reaktionsmischung unter Eiskühlung mit 60 mL H₂O (Dunkelrotfärbung) und fügt verd. HCl hinzu (pH \approx 5). Das gelbe Zwei-Phasen-System wird mit CH₂Cl₂ extrahiert und der organische Auszug mit MgSO₄ getrocknet. Die Methylenechlorid-Phase engt man am Rotationsverdampfer bis zur Trockene ein, um mitgeschlepptes DMF abzutrennen. Der Rückstand wird wieder in CH₂Cl₂ gelöst, und zur säulenchromatographischen Trennung auf 8 g KG aufgezogen (Säule: \varnothing 4.9 cm, 250 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 6:1, [ca. 4.2 L], Methanol [ca. 0.8 L]).

Die erste Produktfraktion (R_F -Wert 0.78, Laufmittel: Ether/Hexan 6:1) enthält gelbliche, bei Raumtemperatur leicht zerfließliche Kristalle, denen die Struktur von *N*-Methyl-3-hydroxy-2-phenylacrylsäureamid (**132**) zugeordnet wird:

Ausbeute: 13 mg (0.07 mmol) (0.3 %)



¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 13.65 (d, ³J = 11.4 Hz, 1H, O-H)

7.39 (tm, J_o = 6.8 Hz, 2H, 3', 5'-H)

7.34 (tm, J_o = 6.4 Hz, 1H, 4'-H)

7.24 (dm, J_o = 7.9 Hz, 2H, 2', 6'-H)

7.07 (d, ³J = 11.4 Hz, 1H, 3-H)

5.46 (s, b, N-H),

2.83 (d, ³J = 5.1 Hz, 3H, N-CH₃).

^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 171.9$ ($\text{C}=\text{O}$), 160.7 ($\text{C}-3$), 134.5 ($\text{C}-1'$), 130.2 , 129.2 ($\text{C}-2'$, $6'$, $\text{C}-3'$, $5'$), 127.9 ($\text{C}-4'$),
 109.3 ($\text{C}-2$), 25.9 ($\text{N}-\text{CH}_3$).

Massenspektrum: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$

ber.: 177.07898

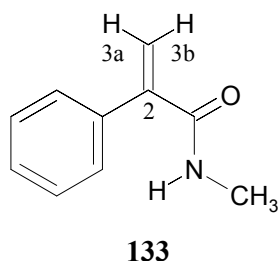
gef.: 177.07918

Wichtige Fragmente des hochaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 177 (40.3 %) $[\text{M}]^{+\bullet}$, 161 (4.2 %) $[\text{M}-\text{O}]^{+\bullet}$, 149148 (1.6 %) $[\text{M}-\text{HCO}]^+$,
 146 (6.7 %) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{NH}_2]^{+\bullet}$, 132 (17.6 %) $[\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}]^+$,
 120 (15.3 %) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{NCO}]^{+\bullet}$, 118 (9.8 %) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{NCO}-\text{H}_2]^{+\bullet}$,
 105 (78.9 %) $[\text{C}_7\text{H}_7\text{N}]^{+\bullet}$, 103 (15.2 %) $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}]^{+\bullet}$, 91 (100 %) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$,
 77 (62 %) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 58 (46.8 %) $[\text{CH}_4\text{NCO}]^+$, 51 (63.7 %) $[\text{C}_4\text{H}_3]^+$,
 39 (13.8 %) $[\text{C}_3\text{H}_3]^+$.

Der Rückstand der nächsten Säulenfraktion (R_f -Wert 0.34) wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Ether/Hexan 6:1) gereinigt und kristallisiert in Form von farblosen, ebenfalls zerfließlichen Kristallen aus. Diese werden als *N*-Methyl-2-phenylacrylsäureamid (**133**) identifiziert:

Ausbeute: 13 mg (0.08 mmol) (0.4 %)



^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 7.40$ - 7.30 (m, 5H, H_{Phenyl})

6.14 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, 3b-*H*)

5.70 (s, b, N-*H*),

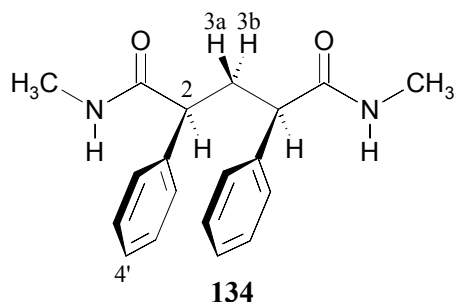
5.57 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, 3a-*H*)

2.86 (d, $^3J = 5.1$ Hz, 3H, N- CH_3).

Aus der letzten - methanolischen - Säulenfraktion (R_f -Wert 0.0) scheiden sich farblose, lange Nadelchen ab, die als *meso*-*N,N'*-Dimethyl-2,4-diphenylglutarsäurediamid (**134**) identifiziert werden:

Ausbeute: 41 mg (0.13 mmol) (1 %)

Fp.: 243 °C



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO- D_6 , 300 MHz):

$\delta = 7.88$ (d, b, $^3J = 4.4$ Hz, 1H, N-*H*),
 7.33-7.18 (m, 10H, H_{Phenyl}),
 3.18 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, 2,4-*H*)
 2.56 (m, 1H, 3a-*H*),
 2.52 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 6H, N- CH_3),
 2.03 (dt, $^2J = 13.8$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, 3b-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (DMSO- D_6 , 75 MHz):

$\delta = 172.5$ (C=O), 140.6 (C-1'), 128.4, 127.5 (C-2' 6', C-3', 5'), 126.7 (C-4'), 49.0 (C-2),
 36.3 (C-3), 25.6 (N- CH_3).

Massenspektrum: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

ber.: 310.1682

gef.: 310.1700

Wichtige Fragmente des hochaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 310 (31.8 %) $[\text{M}]^{+\bullet}$, 280 (6.9 %) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{NH}]^+$, 279 (3.2 %) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{NH}_2]^{+\bullet}$,
 267 (5.2 %) $[\text{M}-\text{HNCO}]^{+\bullet}$, 253 (23.9 %) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{NCO}]^{+\bullet}$,
 252 (34.2 %) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{NHCO}]^+$, 194 (8.4 %) $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}]^{+\bullet}$, 193 (11.3 %) $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}]^+$,
 178 (12.4 %) $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}-\text{CH}_4]^{+\bullet}$, 163 (12.5 %) $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}]^{+\bullet}$,
 162 (91.1 %) $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}]^+$, 149 (100 %) $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}]^{+\bullet}$, 121 (3.1 %) $[\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}]^{+\bullet}$,
 120 (32.9 %) $[\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}]^+$, 118 (65.9 %) $[\text{C}_8\text{H}_6\text{O}]^{+\bullet}$, 104 (28.1 %) $[\text{C}_8\text{H}_8]^{+\bullet}$,
 103 (17.7 %) $[\text{C}_8\text{H}_7]^+$, 91 (66.2 %) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 58 (47.2 %) $[\text{CH}_3\text{NHCO}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

ber.: C: 73.52 H: 7.14 N: 9.03

gef.: C: 72.81 H: 7.03 N: 8.89

4.6.2 Reaktion von *N*-Methylphenyllessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 70 °C unter Argon (Wdh)

4 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (2.4 g [100 mmol] NaH) werden in 150 mL DMF suspendiert und mit 4.9 g (33 mmol) *N*-Methylphenyllessigsäureamid (**131**) versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung läßt man die Suspension 19 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Daraufhin wird die inzwischen rosarotgefärbte Reaktionsmischung acht Stunden auf 70 °C Ölbadtemperatur erwärmt, wodurch man eine dunkelrote, mit Gasblasen durchsetzte Suspension erhält. Deren DC-Kontrolle zeigt neben noch vorhandenem Edukt (R_f -Wert 0.15, Laufmittel: Ether/Hexan 6:1) einen Substanzfleck bei 0.06 sowie mehrere, teilweise blau fluoreszierende Produktflecken im R_f -Wert-Bereich 0.32-0.83 an. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf 400 mL H₂O gegossen und durch Zugabe von Essigsäure neutralisiert. Die gelbe, milchige Hydrolyse-mischung extrahiert man mit insgesamt 400 mL CH₂Cl₂ und engt die organische Phase nach Trocknen mit MgSO₄ am Rotationsverdampfer bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird wiederum mit CH₂Cl₂ aufgenommen und zur säulenchromatographischen Trennung auf 8 g KG aufgezogen (Säule: Ø 5.2 cm, 500 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 6:1, [ca. 4.2 L], Essigsäureethylester/Hexan, 1:1, [ca. 0.5 L], 6:1, [ca. 0.7 L], Essigsäureethylester, [ca. 1.5 L], Methanol, [ca. 2.0 L]).

Aus der ersten Produktfraktion scheiden sich gelbliche, bei Raumtemperatur zerfließliche Kristalle ab, die ¹H-NMR-spektroskopisch als *N*-Methyl-3-hydroxy-2-phenylacrylsäureamid (**132**) identifiziert werden (R_f -Wert 0.80, Laufmittel: Ether/Hexan 6:1):

Ausbeute: 21 mg (0.12 mmol) (0.4 %)

Die zweite Säulenfraktion enthält nicht umgesetztes *N*-Methylphenyllessigsäureamid (**131**) in Form eines weißen, grob kristallinen Pulvers (R_f -Wert 0.13):

Zurückgew. Ed.: 2.3 g (15.42 mmol) (47 %)

Fp.: 58 °C (Lit⁽⁸⁶⁾.: 58 °C)

Der Rückstand der letzte Produktfraktion präsentiert sich ebenfalls als ein weißes, kristallines Pulver, dem mittels DC-Vergleich und ¹H-NMR-Spektrum die Struktur von *meso*-*N,N'*-Dimethyl-2,4-diphenylglutarsäurediamid (**134**) zugeordnet werden kann, (R_f -Wert 0.0):

Ausbeute: 136 mg (0.44 mmol) (3 %)

Fp.: 242 °C

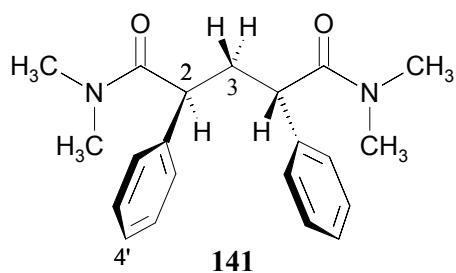
4.7 Reaktionen von *N,N*-Dimethylphenylelessigsäureamid

4.7.1 Reaktion von *N,N*-Dimethylphenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 120 °C unter Argon

5.4 g (33 mmol) *N,N*-Dimethylphenylelessigsäureamid (**140**) werden in 150 mL DMF gelöst und mit 4 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (2.4 g [100 mmol] NaH) versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung erwärmt man den Ansatz eine Stunde auf 90 °C Ölbadtemperatur, wobei die anfangs graue Suspension eine lindgrüne Farbe annimmt. Anschließend wird drei Stunden bei 120 °C Ölbadtemperatur weitergerührt, wodurch sich die Reaktionsmischung in eine braune, schaumige, zähe Masse verwandelt. Die DC-Kontrolle des Ansatzes zeigt neben einem intensiven Substanzfleck (R_f -Wert 0.29, Laufmittel: Essigsäureethylester/Hexan 2:1) weitere Produktflecken im R_f -Wert-Bereich 0.43-0.73 an. Da das Abdestillieren von DMF unter Wasserstrahlvakuum fehlschlägt, versetzt man die Reaktionsmischung unter Eiskühlung mit 250 mL H₂O und säuert mit verd. HCl an (pH \approx 5). Die ockerfarbene H₂O/DMF-Phase wird mit insgesamt 300 mL CH₂Cl₂ extrahiert und der organische Auszug nach Trocknen mit MgSO₄ am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Den Rückstand löst man wiederum in CH₂Cl₂ und zieht die Lösung zur säulenchromatographischen Trennung auf 8 g KG auf (Säule: \varnothing 5.0 cm, 250 g KG, Laufmittel: Essigsäureethylester/Hexan/Methanol 6:1:0.14, [ca. 7.5 L]).

Diejenigen Säulenfraktionen, die eine Substanz mit dem R_f -Wert 0.29 (Laufmittel: Essigsäureethylester/Hexan 2:1) enthalten, werden zusammengefaßt und einrotiert. Dabei kristallisiert *racem-N,N'*-Tetramethyl-2,4-diphenylglutarsäurediamid (**141**) in Form von leicht rosafarbenen, groben Blättchen aus:

Ausbeute: 700 mg (2.07 mmol) (13 %)
Fp.: 160-163 °C



¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 7.32-7.23 (m, 8H, *H*_{Phenyl}-)
 7.21-7.14 (m, 2H, 4'-*H*)
 3.94 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, 2, 4-*H*)
 2.94 (s, 6H, N-CH₃, sE)
 2.79 (s, 6H, N-CH₃, sZ)
 2.35 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, 3-*H*).

^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 172.5$ (C=O), 140.0 (C-1'), 128.5, 127.6 (C-2', 6', C-3', 5'), 126.6 (C-4'), 46.6 (C-2, 4), 41.0 (C-3), 37.0 (N-CH₃, sE), 35.7 (N-CH₃, sZ).

Massenspektrum: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

ber.: 338.19943

gef.: 338.19996

Wichtige Fragmente des hochaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 338 (0.9 %) $[\text{M}]^{+\bullet}$, 294 (2.9 %) $[\text{M}-(\text{CH}_3)_2\text{N}]^+$, 266 (11 %) $[\text{M}-(\text{CH}_3)_2\text{NCO}]^+$,
234 (2.7 %) $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_8]^{+\bullet}$, 194 (0.9 %) $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}]^{+\bullet}$, 193 (2.7 %) $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}]^+$,
177 (2.9 %) $[\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}]^{+\bullet}$, 176 (22.5 %) $[\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}]^+$,
163 (100 %) $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}]^{+\bullet}$, 135 (1.7 %) $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}-\text{CO}]^{+\bullet}$,
134 (16.9 %) $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}-\text{CO}-\text{H}]^+$, 118 (12.2 %) $[\text{C}_8\text{H}_6\text{O}]^{+\bullet}$,
104 (2.3 %) $[\text{C}_8\text{H}_8]^{+\bullet}$, 103 (5.1 %) $[\text{C}_8\text{H}_7]^+$, 91 (13.8 %) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$,
72 (67 %) $[(\text{CH}_3)_2\text{NCO}]^+$, 44 (3.8 %) $[\text{C}_2\text{H}_6\text{N}]^+$.

4.8 Reaktion von Phenyllessigsäure

4.8.1 Reaktion von Phenyllessigsäure mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 100 °C unter Argon

4.5 g Phenyllessigsäure (**60**) (33 mmol) werden in 100 mL DMF gelöst und mit 4 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (2.4 g [100 mmol] NaH) versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung erwärmt man die graue Suspension 3.5 Stunden auf 100 °C Ölbadtemperatur, wobei zu Beginn ein schneller Farbwechsel nach gelb zu beobachten ist. Gegen Ende der Reaktionszeit liegt eine braune, dickflüssige Reaktionsmischung vor. Deren DC-Kontrolle zeigt neben einem Startfleck mehrere Substanzflecken im R_f -Wert-Bereich 0.36-0.84 (Laufmittel: Ether/Hexan 6:1) an. Unter Wasserstrahlvakuum wird das DMF abdestilliert, der Rückstand mit 100 mL H₂O aufgenommen und mit verd. HCl angesäuert (pH \approx 5). Die gelbgefärbte, trübe Lösung wird mit 300 mL CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und zur säulenchromatographischen Trennung auf 8 g KG aufgezogen (Säule: Ø 4.9 cm, 250 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 6:1, [ca. 2.4 L], Ether [ca. 0.5 L], Methanol, [ca. 0.8 L]).

Die erste Säulenfraktion (R_f -Wert 0.74, Laufmittel: Ether/Hexan 6:1) enthält zurückgewonnene Phenyllessigsäure (**60**):

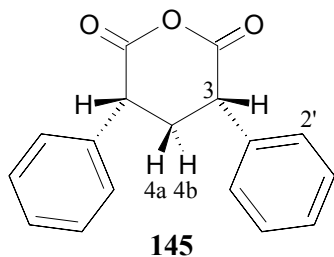
Zurückgew. Ed.:	293 mg (2.14 mmol)	(7 %)
Fp.:	77 °C	(Lit ⁽¹¹⁰⁾ .: 78 °C)

Aus der zweiten Fraktion (R_f -Wert 0.55) kristallisieren farblose, watteartig zusammengeknäulte Nadelchen aus, die als *meso*-3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2,6(5*H*)-dion (**145**) identifiziert werden:

Ausbeute:	1.2 g (4.51 mmol)	(27 %)
Fp.:	140-142 °C	(Lit ⁽¹¹¹⁾ .: 142.5-143.5 °C)

⁽¹¹⁰⁾Beyer, Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 21. Auflage, **1988**, S. 554.

⁽¹¹¹⁾E. L. Eliel, R. T. McBride, St. Kaufmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 4291.



$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3, 300 \text{ MHz):}$

$\delta = 7.37\text{-}7.20$ (m, 10H, H_{Phenyl})

3.61 (dd, $^3J_1 = 9.0 \text{ Hz}$, $^3J_2 = 6.1 \text{ Hz}$, 2H, 3,5- H)

2.96 (dt, $^2J = 14.0 \text{ Hz}$, $^3J_1 = 9.0 \text{ Hz}$, 1H, 4b- H)

2.18 (dt, $^2J = 13.8 \text{ Hz}$, $^3J_2 = 6.2 \text{ Hz}$, 1H, 4a- H).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum (CDCl}_3, 75 \text{ MHz):}$

$\delta = 179.5$ (C=O), 137.7 (C-1'), 128.9 (C-2' , 6'), 128.0 (C-3' , 5'), 127.8 (C-4'), 49.6 (C-3 , 5), 36.5 (C-4).

Wichtige Fragmente des niederaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 266 (21.0 %) $[\text{M}]^{+\bullet}$, 238 (1.9 %) $[\text{M-CO}]^{+\bullet}$, 194 (2.3 %) $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}]^{+\bullet}$,
 193 (6.2 %) $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}]^+$, 162 (8.2 %) $[\text{M-C}_8\text{H}_8]^{+\bullet}$, 136 (53 %) $[\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2]^{+\bullet}$,
 132 (1.2 %) $[\text{C}_9\text{H}_8\text{O}]^{+\bullet}$, 131 (8.3 %) $[\text{C}_9\text{H}_7\text{O}]^+$, 118 (100 %) $[\text{C}_8\text{H}_6\text{O}]^{+\bullet}$,
 104 (13.6 %) $[\text{C}_8\text{H}_8]^{+\bullet}$, 103 (29.4 %) $[\text{C}_8\text{H}_7]^+$, 91 (26.1 %) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$,
 77 (17.5 %) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 51 (6.0 %) $[\text{C}_4\text{H}_3]^+$, 39 (4.0 %) $[\text{C}_3\text{H}_3]^+$.

4.9 Reaktion von Phenyllessigsäurephenylester

4.9.1 Reaktion von Phenyllessigsäurephenylester mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 110 °C unter Argon

4.7 g (22 mmol) Phenyllessigsäurephenylester (**143**) werden in 150 mL DMF gelöst und mit 2.7 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (1.6 g [67 mmol] NaH) versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung erwärmt man den Ansatz sechs Stunden auf 110 °C Ölbadtemperatur. Die DC-Kontrolle der Reaktionsmischung zeigt fünf Substanzflecken (R_f -Werte 0.16, 0.39, 0.52, 0.79 und 0.86, Laufmittel: Ether/Hexan 6:1), wobei es sich bei den letzten beiden um Phenol und noch nicht umgesetztes Edukt handelt (DC-Vergleich). Das DMF wird unter Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand unter Eiskühlung mit 50 mL H₂O aufgenommen und durch Zugabe von verd. HCl neutralisiert. Die hellbraune Suspension extrahiert man mit insgesamt 240 mL CH₂Cl₂ und verbringt die mit MgSO₄ getrocknete und auf 8 g KG aufgezugene organische Phase auf eine Säule (Ø 5.0 cm, 250 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 6:1, [ca. 2.7 L], Ether, [ca. 0.5 L], Methanol [ca. 0.4 L]).

Die Substanz mit dem R_f -Wert 0.39 (Laufmittel: Ether/Hexan 6:1) kristallisiert in Form von farblosen Nadeln aus der entsprechenden Produktfraktion aus und wird NMR-spektroskopisch als *N,N*-Dimethyl-3-oxo-2,4-diphenylbutyramid (**125**) identifiziert:

Ausbeute: 139 mg (0.49 mmol) (5 %)
Fp.: 81 °C (Lit⁽¹⁰⁹⁾.: 79-80 °C)

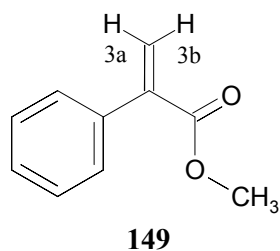
4.10 Reaktionen von Phenyllessigsäuremethylester

4.10.1 Reaktion von Phenyllessigsäuremethylester mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 90 °C unter Argon

6.3 mL (6.6 g [44 mmol]) Phenyllessigsäuremethylester (**144**) werden zu 150 mL DMF gespritzt und mit 5.3 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (3.2 g [133 mmol] NaH) versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung rührt man den Ansatz 0.5 Stunden bei Raumtemperatur, wobei die ursprünglich graue Suspension eine grünbraune Farbe annimmt. Man erwärmt 2.5 Stunden auf 90 °C Ölbadtemperatur und erhält eine rotbraune, milchige Reaktionsmischung, deren DC-Kontrolle neben noch nicht umgesetztem Edukt (R_f -Wert 0.74, Laufmittel: Ether/Hexan 1:1) mehrere Produktflecken in den R_f -Wert-Bereichen 0-0.08 und 0.55-0.67 anzeigt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf eine Mischung aus 300 mL Eis und 23 mL 33 %ige Essigsäure gegossen und die gelbliche, milchige Mischphase mit insgesamt 300 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Mit MgSO_4 getrocknet, engt man die organische Phase am Rotationsverdampfer bis zur Trockene ein, löst den Rückstand wiederum in CH_2Cl_2 und zieht die Lösung zur säulenchromatographischen Trennung auf 8 g KG auf (Säule: \varnothing 8.0 cm, 600 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 1:1, [ca. 4.5 L], Essigsäureethylester/Hexan in verschiedenen Verhältnissen mit steigendem Essigsäureethylesteranteil, [ca. 5 l], Methanol, [ca. 2 L]).

Ein Teil des Rückstands der ersten Säulenfraktion (R_f -Wertbereich 0.78-0.63, Laufmittel: Ether/Hexan 1:1) wird einer präparativen Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Ether/Hexan 1:4) unterzogen, die insgesamt drei verwertbare Unterfraktionen liefert. Die erste Unterfraktion enthält einen Feststoff mit dem R_f -Wert 0.57 (Laufmittel: Ether/Hexan 1:4). Nach dünnenschichtchromatographischer Reinigung (Laufmittel: Ether/Hexan 1:10) kann die Substanz ^1H -NMR-spektroskopisch als 2-Phenylacrylsäuremethylester (**149**) identifiziert werden:

gewonnene Menge: 7 mg



^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 7.42\text{-}7.30$ (m, 5H, H_{Phenyl})

6.35 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, 3a-H)

5.87 (d, $^2J = 1.1$ Hz, 1H, 3b-H)

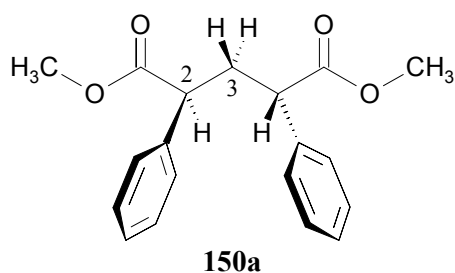
3.80 (s, 3H, OCH_3).

Die zweite Unterfraktion enthält eine Substanz mit dem R_f -Wert 0.49 und wird durch DC-Vergleich als nicht umgesetzter Phenyllessigsäuremethylester (**144**) identifiziert. Dieses Ergebnis kann nach einem dünnschichtchromatographischen Reinigungsschritt (Laufmittel: Ether/Hexan 1:6) $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestätigt werden:

gewonnene Menge: 14 mg

Aus der dritten Unterfraktion läßt sich schließlich ein weißes Pulver mit dem R_f -Wert 0.31 gewinnen. Dessen dünnschichtchromatographische Reinigung (Laufmittel: Ether/Hexan 1:1) liefert das Diastereomerengemisch von *racem*-Diphenylglutarsäuredimethylester (**150a**) und *meso*-2,4-Diphenylglutarsäuredimethylester (**150b**) in Form von farblosen Kristallen (R_f -Wert 0.66, Laufmittel: Ether/Hexan 1:1) im Verhältnis 1:1:

gewonnene Menge: 18 mg



racem-2,4-Diphenylglutarsäuredimethylester (**150a**):

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

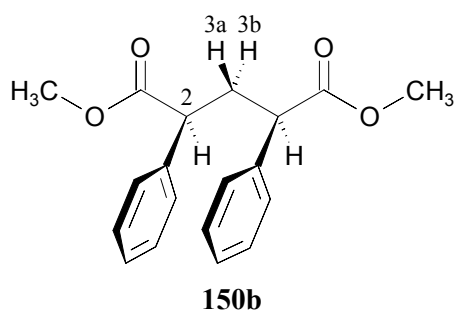
$\delta = 7.35\text{-}7.16$ (m, 20H, davon 10H

$H_{\text{Phenyl-}racem}$ -Isomer),

3.58 (s, 6H, OCH_3)

3.46 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2,4-*H*)

2.56 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 2*H*, 3-*H*).



meso-2,4-Diphenylglutarsäuredimethylester (**150b**):

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 7.35\text{-}7.16$ (m, 20H, davon 10H

$H_{\text{Phenyl-}meso}$ -Isomer),

3.64 (s, 6H, OCH_3)

3.39 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2H, 2,4-*H*),

2.82 (dt, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, 3a-*H*)

2.22 (dt, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, 3b-*H*).

Wichtige Fragmente des niederaufgelösten Massenspektrums:

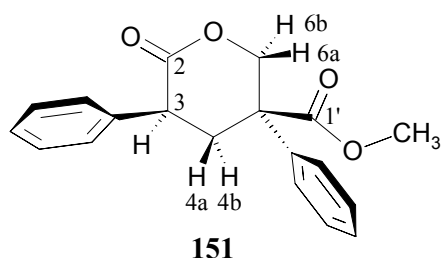
m/z (rel. Int.) = 312 (0.4 %) $[M]^{+\bullet}$, 280 (42.4 %) $[M-CH_3OH]^{+\bullet}$,
 252 (3.9 %) $[M-CH_3OH-CO]^{+\bullet}$, 220 (5.2 %) $[C_{16}H_{12}O]^{+\bullet}$,
 194 (4.5 %) $[C_{11}H_{14}O_3]^{+\bullet}$, 193 (26.0 %) $[C_{11}H_{14}O_3-H]^{+\bullet}$,
 176 (33.5 %) $[M-C_8H_6O-H_2O]^{+\bullet}$, 150 (70.1 %) $[C_9H_{10}O_2]^{+\bullet}$,
 135 (4.3 %) $[C_9H_{11}O]^+$, 132 (2.9 %) $[C_9H_8O]^{+\bullet}$, 131 (25.3 %) $[C_9H_7O]^+$,
 122 (3.5 %) $[C_9H_{10}O_2-CO]^{+\bullet}$, 121 (41.3 %) $[C_9H_{10}O_2-CO-H]^{+\bullet}$,
 118 (100 %) $[C_8H_6O]^{+\bullet}$, 116 (5.1 %) $[C_{15}H_{14}-C_6H_6]^{+\bullet}$,
 115 (29.7 %) $[C_{15}H_{14}-C_6H_5-H_2]^+$, 105 (9.1 %) $[C_8H_9]^+$, 104 (30.2 %) $[C_8H_8]^{+\bullet}$,
 103 (48.6 %) $[C_8H_7]^+$, 91 (38.9 %) $[C_7H_7]^+$, 78 (9.5 %) $[C_6H_6]^+$,
 77 (19.8 %) $[C_6H_5]^+$, 65 (5.0 %) $[C_5H_5]^+$, 59 (5.1 %) $[CH_3OCO]^+$,
 51 (4.1 %) $[C_4H_3]^+$, 39 (2.8 %) $[C_3H_3]^+$.

Aus der zweiten **Säulen**fraktion scheidet sich Phenyllessigsäure (**60**) in Form von farblosen Blättchen ab (R_f -Wert 0.48, Laufmittel: Ether/Hexan 1:1):

Ausbeute: 646 mg (4.71 mmol) (11 %)
 Fp.: 75-77 °C (Lit⁽¹¹⁰⁾.: 78 °C)

Nach Einengen kristallisieren aus der dritten Säulenfraktion farblose Kriställchen, denen die Struktur von (3*R**, 5*S**)-5-Methoxycarbonyl-3,5-diphenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**151**) zugeordnet wird (R_f -Wert 0.45):

Ausbeute: 20 mg (0.06 mmol) (0.3 %)
 Fp.: 124-125 °C (Lit⁽¹¹²⁾.: 125 °C)



¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 7.42-7.21 (m, 10H, H_{Phenyl} -)

5.15 (dd, ²J = 11.6 Hz, ⁴J = 2.8 Hz, 1H, 6b-*H*),

4.58 (d, ²J = 11.4 Hz, 1H, 6a-*H*),

3.94 (dd, ³J = 12.5 Hz, ³J₁ = 7.0 Hz, 1H, 3-*H*),

3.79 (s, 3H, OCH₃),

3.20 (ddd, ²J = 13.7 Hz, ³J₁ = 6.7 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, 4b-*H*), 2.39 (t, J = 13.2 Hz, 1H, 4a-*H*).

⁽¹¹²⁾H. Jäger, *Arch. Pharm.* **1956**, 289, 170.

^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 172.2, 170.7$ (*q*, C-2, C-1'), 138.3, 137.9 (*q*, C_{Ipsso}), 129.0, 128.7, 128.3, 128.1, 127.4, 125.2 (*t*, C_{Phenyl}), 73.2 (C-6), 52.9 ($-\text{OCH}_3$), 49.6 (C-5), 45.2 (C-3), 38.0 (C-4).

Wichtige Fragmente des niederaufgelösten Massenspektrums:

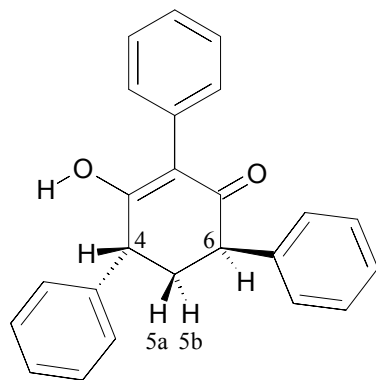
m/z (rel. Int.) = 310 (68.2 %) $[\text{M}]^{+\bullet}$, 278 (1.1 %) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^{+\bullet}$, 251 (3.1 %) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OCO}]^+$, 250 (4.9 %) $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2]^{+\bullet}$, 233 (4.9 %) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^{+\bullet}$, 223 (4.4%) $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}]^+$, 220 (5.2 %) $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}]^{+\bullet}$, 206 (18.8 %) $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}]^{+\bullet}$, 205 (13.8 %) $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}]^+$, 193 (7.4 %) $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}]^+$, 192 (6.0 %) $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_6\text{O}]^{+\bullet}$, 191 (10.1 %) $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}]^+$, 176 (16.0 %) $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2]^{+\bullet}$, 162 (62.1 %) $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2]^{+\bullet}$, 148 (100.0 %) $[\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2]^{+\bullet}$, 131 (22.4 %) $[\text{C}_9\text{H}_7\text{O}]^+$, 129 (22.2 %) $[\text{C}_{10}\text{H}_8]^{+\bullet}$, 121 (20.7 %) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 118 (59.1 %) $[\text{C}_8\text{H}_6\text{O}]^{+\bullet}$, 117 (11.9 %) $[\text{C}_9\text{H}_9]^+$, 115 (48.8 %) $[\text{C}_9\text{H}_7]^+$, 105 (23.9 %) $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}]^+$, 104 (58.0 %) $[\text{C}_8\text{H}_8]^{+\bullet}$, 103 (89.3 %) $[\text{C}_8\text{H}_7]^+$, 91 (95.2 %) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 78 (13.0 %) $[\text{C}_6\text{H}_6]^+$, 77 (29.0 %) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 65 (11.3 %) $[\text{C}_5\text{H}_5]^+$, 59 (8.6 %) $[\text{CH}_3\text{OCO}]^+$, 51 (14.7 %) $[\text{C}_4\text{H}_3]^+$, 39 (10.5 %) $[\text{C}_3\text{H}_3]^+$.

4.10.2 Reaktion von Phenyllessigsäuremethylester mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 100 °C unter Argon (Wdh)

2.7 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (1.6 g [67 mmol] NaH) werden in 120 mL DMF suspendiert und 3.2 mL (3.3 g [22 mmol]) Phenyllessigsäuremethylester (**144**) dazugespritzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung rührt man das Gemisch zwei Tage bei Raumtemperatur, wobei sich die anfangs hellgraue Suspension schnell in eine gelbgrüne Reaktionsmischung verwandelt. Der Ansatz wird weitere fünf Tage auf 100 °C Ölbadtemperatur erwärmt und einer DC-Überprüfung unterzogen. Diese zeigt neben noch nicht umgesetzten Edukt (R_f -Wert 0.91, Laufmittel: Essigsäureethylester/Ether 1:10) einen Startfleck sowie mehrere, teilweise blau fluoreszierende Produktflecken im R_f -Wert-Bereich 0.28-0.85 an. Unter Eiskühlung werden der Reaktionsmischung 150 mL H_2O und anschließend verd. HCl zugefügt ($\text{pH} \approx 5$). Man extrahiert die DMF/ H_2O -Phase mit insgesamt 250 mL CHCl_3 und engt den organischen Auszug nach Trocknen mit MgSO_4 am Rotationsverdampfer bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird erneut in CHCl_3 gelöst und zur säulenchromatographischen Trennung auf 5 g KG aufgezogen (Säule: \varnothing 4.9 cm, 250 g KG, Laufmittel: Essigsäureethylester/Ether 1:10, [ca. 3.3 L], Methanol, [ca. 0.8 L]).

Nur die Substanz mit dem R_f -Wert 0.73 (Laufmittel: Essigsäureethylester/Ether 1:10) lässt sich in Form eines weißen Pulvers aus der dazugehörigen Säulenfraktion isolieren. Nach weiterer dünnschichtchromatographischer Reinigung (Laufmittel: Ether/Hexan 5:2) wird ihr die Struktur von (4*R**, 6*R**)-3-Hydroxy-2,4,6-triphenylcyclohex-2-enon (**152**) zugeordnet:

Ausbeute: 10 mg (0.03 mmol) (0.4 %)



152

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 7.51\text{-}7.14$ (m, 15H, H_{Phenyl})

6.03 (s, b, O-H)

4.0 (t, $^3J = 5.3$ Hz, 1H, 4-H)

3.72 (dd, $^3J_1 = 10.1$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, 1H, 6-H)

2.78 (ddd, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J_1 = 10.0$ Hz,
 $^3J = 5.4$ Hz, 5a-H)

2.44 (dt, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 5b-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 196.1$ (C=O), 169.1 (C-3), 139.2, 139.0, 130.6 (*q*, C_{Ips} -), 130.5, 129.1, 128.8, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.3, 126.7 (*t*, C_{Phenyl} -), 119.8 (C-2), 48.1 (C-4), 42.6 (C-6), 36.8 (C-5).

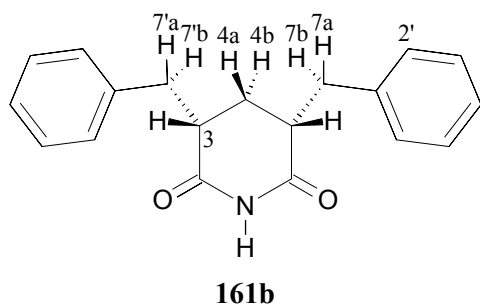
4.11 Reaktionen von 3-Phenylpropionsäureamid

4.11.1 Reaktion von 3-Phenylpropionsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 100 °C unter Argon

4.9 g (33 mmol) 3-Phenylpropionsäureamid (**160**) werden in 150 mL DMF gelöst und mit 4 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (2.4 g [100 mmol] NaH) versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung rührt man die graue Suspension 24 Stunden bei Raumtemperatur, wobei die Reaktionsmischung schnell eine weiße, dickflüssige Konsistenz annimmt. Beim zehnstündigen Erwärmen auf 100 °C Ölbadtemperatur verwandelt sich der Ansatz in eine kirschrote, schaumige Flüssigkeit, die allmählich eine Farbvertiefung über dunkelbraun nach schwarz erfährt. Die DC-Kontrolle des Ansatzes zeigt neben noch nicht umgesetztem Edukt (R_f -Wert 0.13, Laufmittel: Ether/Hexan 10:1) einen Startfleck sowie mehrere Produktflecken im R_f -Wert-Bereich 0.33-0.87 an. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf 300 mL Eis gegossen und mit verd. HCl neutralisiert. Dabei verfärbt sich die anfangs rote Suspension nach gelbbraun. Nach Absaugen und Trocknen löst man den grau-violetten Feststoff in CH_2Cl_2 und zieht das Produktgemisch zur säulenchromatographischen Trennung auf 8 g KG auf (Säule: \varnothing 6.5 cm, 500 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 15:1, [ca. 5.4 L], Ether/Methanol, 1:1, [ca. 1 L], Methanol, [ca. 1 L]).

Das Substanzgemisch der ersten Produktfraktion (R_f -Wert 0.74-0.79, Laufmittel: Ether/Hexan 15:1) wird zur weiteren Trennung einer präparativen Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Ether/Hexan 1:1) unterzogen und liefert ein weißes, kristallines Pulver (R_f -Wert 0.36, Laufmittel: Ether/Hexan 1:1), das als *meso*-3,5-Dibenzylpiperidin-2,6-dion (**161b**) identifiziert wird:

Ausbeute: 92 mg (0.31 mmol) (2 %, Gesamtausbeute: 2.3 %, s. u.)
Fp.: 140-142 °C



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 8.06$ (s, b, 1H, N-H)

7.30 (t, $J_o = 7.0$ Hz, 4H, 3', 5'-H),

7.23 (t, $J_o = 7.0$ Hz, 2H, 4'-H)

7.16 (d, $J_o = 6.8$ Hz, 4H, 2', 6'-H)

3.34 (dd, $^2J_1 = 13.8$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 2H, 7a, 7'a-H),

2.78 (dd, $^2J_1 = 13.8$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz, 2H, 7b, 7'b-H),

2.68 (m, 2H, 3,5-H),

1.88 (dt, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, 1H, 4a-H),

1.45 (dt, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 13.2$ Hz, 1H, 4b-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 174.4$ (C=O), 138.7 (C-1'), 129.8, 129.0 (C-2', 6', C-3', 5'), 127.1 (C-4'), 44.1 (C-3, 5),
35.9 (C-7, 7'), 29.1 (C-4).

Wichtige Fragmente des niederaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 293 (49.4 %) $[\text{M}]^+$, 250 (2.2 %) $[\text{M-HNCO}]^+$, 249 (9.9 %) $[\text{M-HNCO-H}]^+$,
202 (16 %) $[\text{M-C}_7\text{H}_7]^+$, 175 (11.5 %) $[\text{M-C}_9\text{H}_{10}]^+$, 174 (15.8 %) $[\text{M-C}_9\text{H}_{10}\text{-H}]^+$,
149 (1.2 %) $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}]^+$, 148 (8.5 %) $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}]^+$, 146 (8.4 %) $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}]^+$,
132 (4.2 %) $[\text{C}_9\text{H}_8\text{O}]^+$, 131 (26.4 %) $[\text{C}_9\text{H}_7\text{O}]^+$, 118 (3.6 %) $[\text{C}_9\text{H}_{10}]^+$,
117 (10.8 %) $[\text{C}_9\text{H}_9]^+$, 116 (2.7 %) $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{-H}_2]^+$, 115 (6.6 %) $[\text{C}_9\text{H}_7]^+$,
104 (5.9 %) $[\text{C}_8\text{H}_8]^+$, 103 (7.7 %) $[\text{C}_8\text{H}_7]^+$, 92 (8.8 %) $[\text{C}_7\text{H}_8]^+$,
91 (100.0 %) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 78 (9.5 %) $[\text{C}_6\text{H}_6]^+$, 77 (5.0 %) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$,
65 (9.8 %) $[\text{C}_5\text{H}_5]^+$, 55 (5.0 %) $[\text{C}_3\text{H}_3\text{O}]^+$, 51 (3.4 %) $[\text{C}_4\text{H}_3]^+$, 39 (3.2 %) $[\text{C}_3\text{H}_3]^+$.

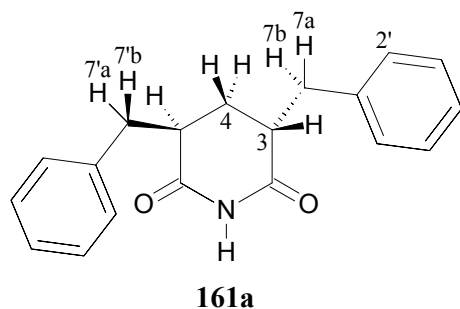
Die zweite verwertbare Säulenfraktion (R_F -Wert ebenfalls 0.74-0.79, Laufmittel: Ether/Hexan 15:1) enthält einen weißen, kristallinen Feststoff, der sich gemäß $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Diastereomerenmisch von *racem*-3,5-Dibenzylpiperidin-2,6-dion (**161a**) und *meso*-3,5-Dibenzylpiperidin-2,6-dion (**161b**) entpuppt. Die unten angegebenen Ausbeuten der beiden Komponenten werden durch ihr Molverhältnis (**161b**:**161a** = 1:3.6), welches sich im Signalverhältnis vergleichbarer Molekülgruppen im Spektrum widerspiegelt, bestimmt:

meso-3,5-Dibenzylpiperidin-2,6-dion (**161b**), R_f Wert 0.36 (Laufmittel: Ether/Hexan 1:1):

Ausbeute: 12 mg (0.04 mmol) (0.3 %)

racem-3,5-Dibenzylpiperidin-2,6-dion (**161a**), R_f Wert 0.29:

Ausbeute: 88 mg (0.30 mmol) (2 %)



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 7.94$ (s, b, N-H)

7.30-7.15 (m, 6H, H_{Phenyl}),

6.98 (dm, $J_o = 6.3$ Hz, 4H, 2', 6'-H)

3.26 (dd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 2H, 7a, 7'a-H)

2.78 (m, 2H, 3,5-H),

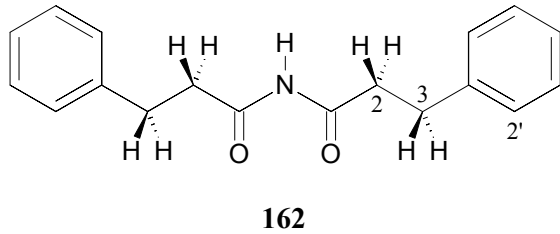
2.63 (dd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 10.3$ Hz, 2H, 7b, 7'b-H),

1.62 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2H, 4-H).

4.11.2 Reaktion von 3-Phenylpropionsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:1 in DMF unter Rückfluß und Argon

1.4 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (0.8 g [33 mmol] NaH) werden in 150 mL DMF suspendiert und mit 4.9 g 3-Phenylpropionsäureamid (**160**) (33 mmol) versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung rührt man die Reaktionsmischung 24 Stunden bei Raumtemperatur, wodurch eine weiße, dickflüssige Suspension entsteht. Beim anschließenden siebenstündigen Erwärmen auf 100 °C Ölbadtemperatur verwandelt sich der Ansatz in eine goldgelbe, perlmutartig schimmernde, dünnflüssige Masse, die weitere zehn Stunden unter Rückfluß erhitzt wird. Nach zwischenzeitlicher Umwandlung in eine grüngefärbte, milchige Lösung präsentiert sich der Ansatz zuletzt als rotbraune Suspension. Deren DC-Überprüfung weist neben einem Startfleck mehrere Produktflecken im R_f -Wert-Bereich 0.14-0.91 (Laufmittel: Ether/Hexan 2:1) auf. Zur Aufarbeitung gießt man die Reaktionsmischung auf Eis, wobei eine kleine Menge an schmutzigweißem Niederschlag ausfällt. Dieser wird nach Absaugen und Trocknen aus Ether umkristallisiert. Die dabei erhaltenen farblosen Nadelchen lassen sich als *N*-(3-Phenylpropionyl)-3-phenylpropionsäureamid (**162**) identifizieren:

Ausbeute: 25 mg (0.09 mmol) (0.5 %)
 Fp.: 106-107 °C (Lit⁽¹¹³⁾: 108-109 °C)



¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 8.70 (s, b, 1H, N-H),
 7.27 (tm, J_o = 7.2 Hz, 4H, 3', 5'-H),
 7.20 (d, J_o = 7.4 Hz, 4H, 2', 6'-H),
 7.23-7.14 (m, 2H, 4'-H),
 2.99-2.83 (m, 8H, 2, 3-H).

¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 173.2 (C-1), 140.1 (C-1'), 128.3, 128.2 (C-2', 6', C-3', 5'), 126.1 (C-4'), 38.8 (C-3),
 30.1 (C-2).

Wichtige Fragmente des niederaufgelösten Massenspektrums:

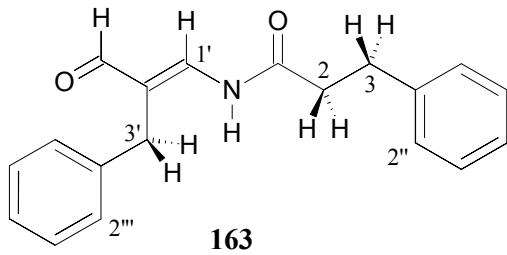
m/z (rel. Int.) = 281 (51 %) [M]^{+•}, 150 (45.9 %) [C₉H₁₀O₂]^{+•}, 149 (61.4 %) [C₉H₁₀NO]^{+•},
 148 (4.8 %) [C₉H₁₀NO]⁺, 133 (12.0 %) [C₉H₉O]⁺, 132 (14.4 %) [C₉H₈O]^{+•},
 131 (9.0 %) [C₉H₇O]⁺, 106 (13.0 %) [C₇H₈N]⁺, 105 (72.3 %) [C₈H₉]⁺,
 104 (100.0 %) [C₈H₈]^{+•}, 103 (15.6 %) [C₈H₇]⁺, 92 (7.5 %) [C₇H₈]⁺,
 91 (88.2 %) [C₇H₇]⁺, 78 (13.1 %) [C₆H₆]⁺, 77 (23.2 %) [C₆H₅]⁺,
 65 (13.4 %) [C₅H₅]⁺, 51 (8.7 %) [C₄H₃]⁺, 39 (2.8 %) [C₃H₃]⁺.

Das alkalische H₂O/DMF-Filtrat wird mit insgesamt 300 mL Ether extrahiert und die organische Phase nach Trocknen mit Na₂SO₄ zur säulenchromatographischen Trennung auf 4 g KG aufgezogen (Säule: Ø 4 cm, 110 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 2:1, [ca. 1 L], 4:1, [ca. 1 L], Methanol, [ca. 0.5 L]).

Aus der ersten verwertbaren Säulenfraktion kristallisieren farblose, grobe Kristalle, die als *N*-(2-Formyl-3-phenylprop-1-enyl)-3-phenylpropionsäureamid (**163**) identifiziert werden (R_F-Wert 0.28, Laufmittel: Ether/Hexan 2:1):

Ausbeute: 86 mg (0.29 mmol) (2 %)
 Fp.: 107-109 °C

⁽¹¹³⁾S. Yanagida, T. Fujita, M. Ohoka, I. Katagiri, S. Komori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 295.



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 9.34$ (s, 1H, HC=O),
 7.66 (d, $^3J = 12.0$ Hz, 1H, $1'-H$),
 7.38-7.17 (m, 11H, $H_{\text{Phenyl-}}$, $N-H$)
 3.53 (s, 2H, $3'-H$),
 2.82 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, $3-H$)
 2.40 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, $2-H$).

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 191.5$ (HC=O), 169.3 ($C-1$), 142.0 ($C-1'$), 139.4, 137.5 ($C_{\text{Ipsso-}}$), 128.9, 128.5, 128.1, 128.0 (t, $C_{\text{Phenyl-}}$), 126.7, 126.4 ($C-4''$, $C-4'''$), 122.3 ($C-2''$), 38.1 ($C-3'$), 30.6 ($C-3$), 28.4 ($C-2$).

Massenspektrum: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$

ber.: 293.1416

gef.: 293.1427

Wichtige Fragmente des hochaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 293 (7.3 %) $[\text{M}]^{+\bullet}$, 265 (5.0 %) $[\text{M-CO}]^{+\bullet}$, 264 (4.5 %) $[\text{M-HCO}]^+$,
 202 (2.6 %) $[\text{M-C}_7\text{H}_7]^+$, 174 (5.4 %) $[\text{M-CO-C}_7\text{H}_7]^+$,
 161 (19.8 %) $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}]^{+\bullet}$, 160 (79.8 %) $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}]^+$,
 150 (30.2 %) $[\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}]^+$, 144 (32.2 %) $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}]^{+\bullet}$, 143 (8.0 %) $[\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}]^+$,
 133 (10.4 %) $[\text{C}_9\text{H}_9\text{O}]^+$, 132 (9.3 %) $[\text{C}_9\text{H}_8\text{O}]^{+\bullet}$, 117 (5.7 %) $[\text{C}_9\text{H}_9]^+$,
 116 (29.9 %) $[\text{C}_9\text{H}_8]^{+\bullet}$, 115 (8.9 %) $[\text{C}_9\text{H}_7]^+$, 105 (49.7 %) $[\text{C}_8\text{H}_9]^+$,
 104 (6.6 %) $[\text{C}_8\text{H}_8]^{+\bullet}$, 103 (7.8 %) $[\text{C}_8\text{H}_7]^+$, 92 (8.3 %) $[\text{C}_7\text{H}_8]^{+\bullet}$,
 91 (100.0 %) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 78 (5.6 %) $[\text{C}_6\text{H}_6]^+$, 77 (16.1 %) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$,
 65 (11.4 %) $[\text{C}_5\text{H}_5]^+$, 55 (7.6 %) $[\text{C}_2\text{HNO}]^{+\bullet}$, 39 (6.1 %) $[\text{C}_3\text{H}_3]^+$.

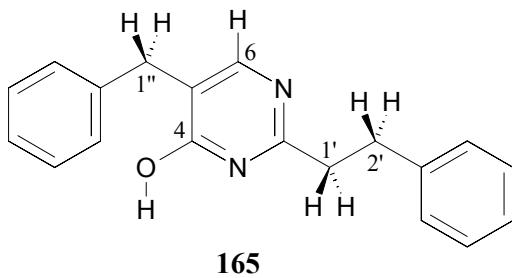
Die wäßrige Phase säuert man mit verd. HCl an ($\text{pH} \approx 5$) und extrahiert nochmals mit insgesamt 300 mL Ether. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird der organische Auszug auf 4 g KG aufgezogen und säulenchromatographisch getrennt (Säule: \varnothing 4.7 cm, 260 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 3:1, [ca. 2.4 L], 4:1, [ca. 1 L], Ether, [ca. 3 L], Methanol, [ca. 0.6 L]).

Die erste Säulenfraktion enthält farblose, grobe Kristalle (R_f -Wert 0.64, Laufmittel: Ether/Hexan 3:1), die durch DC-Vergleich als 3-Phenylpropionsäure (**164**) identifiziert werden:

Ausbeute: 111 mg (0.74 mmol) (2 %)
 Fp.: 46 °C (Lit⁽¹¹⁴⁾: 47 °C)

Der Feststoff der zweiten Säulenfraktion präsentiert sich in Form von farblosen, härchenartigen Nadelchen, denen die Struktur von 5-Benzyl-2-(2-phenylethyl)pyrimidin-4-ol (**165**) zugeordnet wird (R_f -Wert 0.25):

Ausbeute: 12 mg (0.04 mmol) (0.3 %)
 Fp.: 148-150 °C



¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 13.28 (s,b, 1H, OH),
 7.80 (s, 1H, 6-H)
 7.31-7.12 (m, 10H, H_{Phenyl})
 3.78 (s, 2H, 1''-H)
 3.05 (m, 2H, 1'-H),
 2.92 (m, 2H, 2'-H).

¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 164.9 (C-4), 160.0 (C-2), 153.0 (C-6), 140.1, 138.6 (*q*, C_{Ipsso}), 128.9, 128.5, 128.45, 128.42 (*t*, C_{Phenyl}), 126.43, 126.39 (*t*, $C_{\text{Phenyl-para}}$), 125.4 (C-5), 37.0 (C-1''), 33.5, 33.3 (C-1', C-2').

Massenspektrum: C₁₉H₁₈NO₂

ber.: 290.1419

gef.: 290.1426

⁽¹¹⁴⁾Organikum, 17. durchgesehene Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, 1988, S. 291.

Wichtige Fragmente des hochaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 290 (100.0 %) $[M]^{+\bullet}$, 289 (29.7 %) $[M-H]^+$, 213 (22.4 %) $[M-C_6H_5]^+$,
 199 (64.9 %) $[M-C_7H_7]^+$, 186 (4.8 %) $[M-C_8H_8]^{+\bullet}$, 161 (0.8 %) $[C_{10}H_{11}NO]^{+\bullet}$,
 160 (11.1 %) $[C_{10}H_{10}NO]^+$, 158 (5.8 %) $[C_{10}H_8NO]^+$, 132 (13.0 %) $[C_9H_{10}N]^+$,
 130 (17.0 %) $[C_9H_8N]^+$, 129 (2.6 %) $[C_9H_7N]^{+\bullet}$, 116 (6.5 %) $[C_9H_8]^{+\bullet}$,
 115 (18.0 %) $[C_9H_7]^+$, 105 (7.1 %) $[C_7H_5O]^+$, 104 (5.0 %) $[C_8H_8]^{+\bullet}$,
 103 (9.6 %) $[C_8H_7]^+$, 91 (66.9 %) $[C_7H_7]^+$, 77 (11.4 %) $[C_6H_5]^+$
 65 (15.9 %) $[C_5H_5]^+$, 39 (6.5 %) $[C_3H_3]^+$.

Elementaranalyse: $C_{19}H_{18}NO_2$

ber.: C: 78.59 H: 6.25 N: 9.65

gef.: C: 78.20 H: 6.17 N: 9.62

Aus der dritten und letzten Säulenfraktion lassen sich 126 mg Edukt **160** als weißes, kristallines Pulver zurückgewinnen (R_f -Wert 0.09). Zusätzlich werden aus dem etherischen Auszug des Rückstands der eingengten wäßrigen Phase weitere 284 mg Edukt **160** in Form von farblosen, groben Nadeln gewonnen:

Zurückgew. Ed.: 410 mg (2.75 mmol) (8 %)

Fp.: 103 °C (Lit⁽⁸⁷⁾.: 105 °C)

4.11.3 Reaktion von 3-Phenylpropionsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:1 in DMF unter Rückfluß und Argon (Wdh)

1.4 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (0.8 g [33 mmol] NaH) werden in 150 mL DMF suspendiert und mit 4.9 g (33 mmol) 3-Phenylpropionsäureamid (**160**) versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung wird die weiße, milchige Suspension 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nachfolgend 20 Stunden auf 100 °C Ölbadtemperatur erwärmt. Dabei verwandelt sich der Ansatz schnell in eine kirschrote, dünnflüssige Reaktionsmischung, die gegen Ende mit perlmutartig glänzenden Schlieren durchzogen ist. Man erhitzt 32 Stunden unter Rückfluß, wobei sich ein letzter Farbwechsel nach braun vollzieht.

Die DC-Überprüfung des Ansatzes weist neben einem Startfleck noch vorhandenes Edukt (R_f -Wert 0.06, Laufmittel: Ether/Hexan 2:1) sowie mehrere, teilweise blau fluoreszierende Produktflecken im R_f -Wert-Bereich 0.14-0.94 auf. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf 250 mL Eis gegossen und der dabei ausfallende ockerfarbene Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Der Feststoff entpuppt sich nach DC-Kontrolle als Produktgemisch, das in Ether gelöst und zur säulenchromatographischen Trennung auf 8 g KG aufgezogen wird (Säule: \varnothing 4.8 cm, 200 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 2:1, [ca. 2.7 L], Ether, [ca. 1 L], Ether/Methanol, 1:1, [ca. 0.6 L], Methanol, [ca. 0.5 L]).

Aus der einzigen verwertbaren Säulenfraktion kann ein weißes, kristallines Pulver isoliert werden, das $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch als *N*-(3-Phenylpropionyl)-3-phenylpropionsäureamid (**162**) identifiziert wird (R_f -Wert 0.52, Laufmittel: Ether/Hexan 2:1):

Ausbeute:	34 mg (0.12 mmol)	(0.7 %)
Fp.:	106-107 °C	(Lit ⁽¹¹³⁾ .: 108 °C)

Das alkalische $\text{H}_2\text{O}/\text{DMF}$ -Filtrat säuert man mit verd. HCl an ($\text{pH} \approx 5$) und extrahiert die Hydrolysemischung mit insgesamt 450 mL Ether. Nach Trocknen des organischen Auszugs mit Na_2SO_4 wird das Produktgemisch auf 8 g KG aufgezogen und zur chromatographischen Trennung auf eine Säule verbracht (Säule: \varnothing 4.8 cm, 250 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 2:1, [ca. 2.7 L], 4:1, [ca. 1 L], Methanol, [ca. 0.7 L]).

Diejenigen Säulenfraktionen, die Substanzen im R_f -Wertbereich von 0.35-0.22 (Laufmittel: Ether/Hexan 2:1) enthalten, werden zusammengefaßt und eingeengt. Dabei kristallisieren farblose, grobe Nadeln aus, die als 5-Benzyl-2-(2-phenylethyl)pyrimidin-4-ol (**165**) identifiziert werden (R_f -Wert 0.36, Laufmittel: Ether/Hexan 5:1):

Ausbeute:	48 mg (0.17 mmol)	(1 %)
Fp.:	148-150 °C	

Die wäßrige Phase wird bis zur Trockene einrotiert und der weißgelbe Rückstand mit Ether extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase mit Na_2SO_4 erhält man nach Einengen ein gelblichweißes Pulver, das sich als nicht umgesetztes 3-Phenylpropionsäureamid (**160**) entpuppt:

Zurückgew. Ed.:	425 mg (2.85 mmol)	(9 %)
Fp.:	103 °C	(Lit ⁽⁸⁷⁾ .: 105 °C)

4.11.4 Reaktion von 3-Phenylpropionsäureamid mit NaH im Verhältnis 2:1 in DMF bei maximal 154 °C unter Argon

0.5 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (0.3 g [13 mmol] NaH) werden in 120 mL DMF suspendiert und mit 3.8 g 3-Phenylpropionsäureamid (**160**) (25 mmol) versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung rührt man die milchige Suspension 20 Stunden bei Raumtemperatur und erwärmt anschließend fünf Stunden auf 100 °C Ölbadtemperatur. Dabei nimmt die Reaktionsmischung eine beige Farbe an. Da die DC-Kontrolle keinen nennenswerten Umsatz anzeigt, wird der Ansatz noch 19 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen kristallisieren hellgraue Nadelbüschel aus der grünbraungefärbten Lösung aus. Zur Aufarbeitung gießt man die Mutterlauge samt Feststoff auf 300 mL Eis und versetzt die hellgelben Suspension mit verd. HCl (pH \approx 5). Die Hydrolysemischung wird mit insgesamt 300 mL Ether extrahiert und die organische Phase nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ am Rotationsverdampfer eingeeengt. Aus der Mutterlauge scheidet sich nur unumgesetztes 3-Phenylpropionsäureamid (**160**) in Form von farblosen, groben Kristalle ab:

Ausbeute:	89 mg (0.6 mmol)	(2 %)
Fp.:	103 °C	(Lit ⁽⁸⁷⁾ .: 105 °C)

Die verbliebene H₂O/DMF-Phase wird bis zur Trockene einrotiert und der Rückstand mit Ether extrahiert. In der organischen Phase konnten keine weiteren Substanzen in isolierbaren Mengen detektiert werden.

4.12 Reaktionen von Biphenyl-2,2'-diacetamid

4.12.1 Reaktion von Biphenyl-2,2'-diacetamid mit NaH im Verhältnis 1:10 in DMF bei 70 °C unter Argon

Man suspendiert 1.3 g (52 mmol) NaH in 70 mL DMF und tropft anschließend eine Lösung von 1.4 g (5.2 mmol) Biphenyl-2,2'-diacetamid (**174**) in 20 mL DMF hinzu. Dabei läßt sich Gasentwicklung an der Eintropfstelle sowie die allmähliche Bildung einer grünlichen, flockigen Suspension beobachten. Nach sieben Tage Rühren bei Raumtemperatur wird 18 Stunden auf 70 °C Ölbadtemperatur erwärmt und die gelbe, dickflüssige Reaktionsmischung einer DC-Kontrolle unterzogen. Diese zeigt neben noch vorhandenem Edukt (Startfleck) zwei Produktflecken mit den R_F -Werten 0.75 und 0.87 (Laufmittel: Ether/Hexan 50:2) an, wobei letzterer wegen seines blauen Fluoreszenzlichts auf die Bildung von Phenanthren-9,10-dicarboximid (**175**) hinweist. Nach Abdestillieren von DMF unter Wasserstrahlvakuum gibt man 150 mL Eis zum Rückstand und neutralisiert die gelbgefärbte, trübe Lösung mit verd. HCl. Der dabei gebildete Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Nach $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Untersuchung entpuppt sich das hellgraue Pulver (216 mg) als nicht umgesetztes Biphenyl-2,2'-diacetamid (**174**). Das wäßrige Filtrat schüttelt man mit insgesamt 300 mL CH_2Cl_2 aus und trocknet die organische Phase mit Na_2SO_4 . Aus dem Extrakt scheiden sich beim Einengen farblose, feine Nadeln ab (134 mg), die nach Absaugen und Trocknen durch Mischschmelzpunktbestimmung ebenfalls als Edukt **174** identifiziert werden:

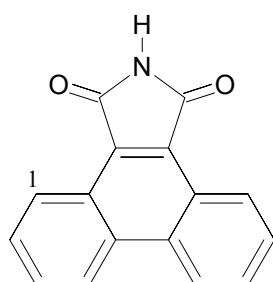
Zurückgew. Ed.: 350 mg (1.3 mmol) (25 %)
Fp.: 207 °C (Lit⁽⁹⁸⁾.: 210-211 °C)

Obwohl eine DC-Überprüfung des eingeeengten CH_2Cl_2 -Auszugs nur sehr schwach ausgeprägte Substanzflecken aufweist, wird die Mutterlauge aufgrund des Verdachts auf das Vorhandensein von Phenanthren-9,10-dicarboximid (**175**) (R_F -Wert 0.87, Laufmittel: Ether/Hexan 50:2) einer säulenchromatographischen Trennung unterworfen. Sowohl die Isolierung von **175** in Substanz als auch des zweiten im DC der Reaktionsmischung detektierten Stoffs schlugen jedoch fehl. Ebenso lieferte der mit Ethanol ausgekochte Rückstand der wäßrigen Phase keine Produkte mehr.

4.12.2 Reaktion von Biphenyl-2,2'-diacetamid mit NaH im Verhältnis 1:6 in DMF bei 70 °C in Gegenwart von getrockneter Luft

0.8 g (33 mmol) NaH werden in 70 mL DMF suspendiert und tropfenweise mit einer Lösung von 1.4 g (5.2 mmol) Biphenyl-2,2'-diacetamid (**174**) in 20 mL DMF versetzt. Dabei beobachtet man an der Eintropfstelle schwache Gasentwicklung sowie einen allmählich verlaufenden Farbwechsel der Reaktionsmischung nach gelb. Die dickflüssige Suspension wird anschließend in Gegenwart von getrockneter Luft 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine weitere Farbveränderung über grünlich nach gelblich stattfindet. Man läßt drei Tage bei Raumtemperatur rühren (davon 1.5 Stunden unter Ultraschalleinwirkung), bevor abschließend ein Tag auf 70 °C Ölbadtemperatur erwärmt wird. Die DC-Überprüfung der nach wie vor scheinbar unverändert vorliegenden Reaktionsmischung zeigt neben einem Startfleck mehrere Produktflecken im R_f -Wert-Bereich von 0.1-0.94 (Laufmittel: Ether/Hexan 50:1) an, wobei der intensiv fluoreszierende Fleck bei 0.9 auf die Entstehung von Phenanthren-9,10-dicarboxyimid (**175**) hinweist. Zur Aufarbeitung wird das DMF zunächst bei maximal 70 °C Ölbadtemperatur unter Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand mit 150 mL Eis hydrolysiert. Bei der Neutralisation mit verd. HCl fällt ein Niederschlag aus, der nach Absaugen und Trocknen aus 200 mL Ethanol umkristallisiert wird. Man erhält gelbe, leuchtende Nadeln, die sich als Phenanthren-9,10-dicarboxyimid (**175**) identifizieren lassen:

Ausbeute: 139 mg (0.56 mmol) (11 %)
Fp.: 328-330 °C (Lit⁽¹¹⁵⁾.: 334-335 °C)



175

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-D₆, 300 MHz),
Meßtemperatur: 40 °C:

δ = 11.66 (s, b, 1H, N-H),
9.47 (d, $J_o = 7.7$ Hz, 2H, 4, 5-H),
9.39 (d, $J_o = 7.7$ Hz, 2H, 1, 8-H),
8.40-8.28 (m, 4H, 2, 3, 6, 7-H).

⁽¹¹⁵⁾M. V. Sargant, C. J. Timmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2186.

Massenspektrum: $C_{16}H_9NO_2$

ber.: 247.0633

gef.: 247.0633

Wichtige Fragmente des hochaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 247 (100.0 %) $[M]^{+\bullet}$, 219 (7.0 %) $[M-CO]^{+\bullet}$, 203 (11.9 %) $[M-HNCO-H]^+$,
 191 (3.3 %) $[C_{14}H_9N]^{+\bullet}$, 190 (5.5 %) $[C_{14}H_8N]^+$, 176 (36.0 %) $[C_{14}H_8]^{+\bullet}$,
 88 (25.6 %) $[C_7H_4]^{+\bullet}$.

Das wäßrige Filtrat wird mit insgesamt 300 mL CH_2Cl_2 extrahiert und der organische Auszug nach Trocknen mit Na_2SO_4 zur säulenchromatographischen Trennung auf 5 g KG aufgezogen (Säule: \varnothing 4.7 cm, 100 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan, 50:1, [ca. 2 L], Methanol [ca. 0.4 L]).

Die erste Produkfraktion enthält 5 mg Phenanthren-9,10-dicarboxyimid (**175**) in Form eines gelben, amorphen Pulvers (DC-Vergleich, R_f -Wert 0.90, Laufmittel: Ether/Hexan 50:1), während aus der zweite Säulenfraktion nach Einengen weiße, verfilzte Nadelchen auskristallisieren. Die geringe Menge von nur 2.4 mg läßt allerdings keine sichere Charakterisierung zu.

4.12.3 Reaktion von Biphenyl-2,2'-diacetamid mit NaH im Verhältnis 1:10 in 1,4-Dioxan bei 50 °C in Gegenwart von getrockneter Luft

1.2 g (50 mmol) NaH werden zu 70 mL 1,4-Dioxan gegeben und tropfenweise mit einer Suspension von 1.4 g (5.2 mmol) Biphenyl-2,2'-diacetamid (**174**) in 20 mL 1,4-Dioxan versetzt. In Gegenwart von getrockneter Luft rührt man die Reaktionsmischung einen Tag bei Raumtemperatur und erwärmt die weißgraue Suspension nachfolgend sieben Tage auf 50 °C Ölbadtemperatur. Die DC-Überprüfung zeigt neben noch nicht umgesetztem Edukt **174** (Startfleck) mehrere Produktflecken im R_f -Wert-Bereich 0.12-0.87 (Laufmittel: Ether/Hexan 50:2) an, wobei derjenige Substanzfleck mit dem R_f -Wert 0.87 eine intensive blaue Fluoreszenz aufweist. Der Ansatz wird mit 50 mL Eis hydrolysiert und mit verd. HCl angesäuert. Man saugt den bei $pH \approx 5$ ausfallenden Niederschlag ab und trocknet diesen im Exsikkator. Das schmutziggelbe Pulver (124 mg) wird einer 1H -NMR-spektroskopischen Überprüfung unterzogen und entpuppt sich als Substanzgemisch von Phenanthren-9,10-dicarboxyimid (**175**) und Edukt **174** im Molverhältnis 4.5:1.

Aus dem daraus resultierenden Massenverhältnis von 4.2:1 ergibt sich neben 24 mg Edukt **174** folgende Ausbeute an Produkt **175**:

Ausbeute: 100 mg (0.4 mmol) (8 %)

Das wäßrige Filtrat wird mit insgesamt 250 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ eingengt. Dabei kristallisiert nicht umgesetztes Edukt **174** in Form von weißen, verfilzten Nadelchen aus (404 mg):

Zurückgew. Edukt (gesamt): 428 mg (1.6 mmol) (31 %)

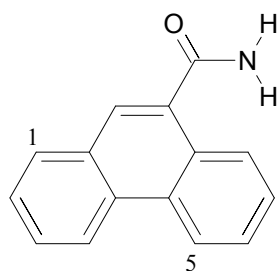
Fp.: 210 °C (Lit⁽⁹⁸⁾: 210-211 °C)

Die organische Mutterlauge wird auf 5 g KG aufgezogen und einer säulenchromatographischen Trennung unterworfen (Säule: Ø 4.5 cm, 150 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan, 50:1, [ca. 4 L]).

Aus der einzigen verwertbare Säulenfraktion kristallisieren nach Einengen weiße, verfilzte Härchen, die als Phenanthren-9-carboxamid (**185**) identifiziert werden (R_F-Wert 0.31, Laufmittel: Ether/Hexan, 50:1):

Ausbeute: 18 mg (0.81 mmol) (2 %)

Fp.: 225 °C (Lit⁽¹¹⁶⁾: 226 °C)



185

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-D₆, 300 MHz):

δ = 8.88 (d, J_o = 9.2 Hz, 1H, 5-H)

8.85 (d, J_o = 9.2 Hz, 1H, 4-H)

8.32 (dd, J_o = 7.9 Hz, J_m = 1.3 Hz, 1H, 1-H)

8.15 (s, b, 1H, N-H, sE),

8.06 (dd, J_o = 7.5 Hz, J_m = 1.3 Hz, 1H, 8-H),

7.99 (s, 1H, 10-H),

7.79-7.65 (m, 5H, 2,3,6,7-H, N-H, sZ).

¹³C-NMR-Spektrum (DMSO-D₆, 75 MHz):

δ = 170.6 (C=O), 133.5, 130.2, 130.1, 130.0, 128.4 (q), 129.1, 127.9, 127.2, 127.01, 126.97, 126.3, 125.9, 123.1, 122.8 (t).

⁽¹¹⁶⁾Ch. W. Shoppee, *J. Chem. Soc.* **1933**, 37, 40.

Massenspektrum: C₁₅H₁₁NO

ber.: 221.0841

gef.: 221.0843

Wichtige Fragmente des hochaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 221 (100.0 %) [M]⁺, 220 (17.5 %) [M-H]⁺, 205 (66.6 %) [M-NH₂]⁺,
204 (8.8 %) [M-NH₃]⁺, 203 (15.9 %) [M-H₂O]⁺, 177 (65.9 %) [M-H₂NCO]⁺,
176 (43.1 %) [C₁₄H₈]⁺, 88 (24.9 %) [C₇H₄]⁺, 69 (18.6 %) [C₃H₃NO]⁺.

Die wäßrige Phase wurde am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt und der Rückstand mit absolutem Ethanol ausgekocht. Aus der eingengten alkoholischen Phase konnten keine weiteren Produkte isoliert werden.

4.13 Reaktionen von Benzol-1,2-diacetamid

4.13.1 Reaktion von Benzol-1,2-diacetamid mit NaH im Verhältnis 1:7 in DMF bei Raumtemperatur in Gegenwart von getrockneter Luft

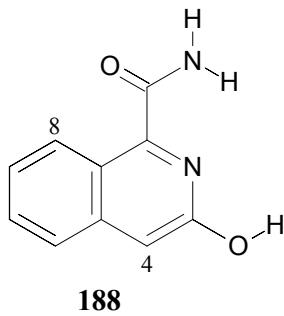
Nachdem 1.3 g (54 mmol) NaH in 80 mL DMF suspendiert worden sind, tropft man langsam eine Lösung von 1.5 g (7.8 mmol) Benzol-1,2-diacetamid (**187**) in 25 mL DMF hinzu. Dabei findet neben einer gelinden Gasentwicklung ein Farbwechsel nach rosarot statt. Man rührt den Ansatz in Gegenwart von getrockneter Luft 20 Stunden bei Raumtemperatur und unterzieht die jetzt gelbgefärbte, bei Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge 266 nm schwach blau fluoreszierende Reaktionsmischung einer DC-Kontrolle. Diese zeigt neben einem Startfleck drei Produktflecken mit den R_F -Werten 0.25, 0.32 (blaue Fluoreszenz) und 0.51 (Laufmittel: Ether/Hexan 50:1) an. Nach Abdestillieren von DMF unter Wasserstrahlvakuum wird der Rückstand mit 200 mL Eis versetzt und mit verd. HCl angesäuert (pH \approx 5). Den dabei ausfallenden cremefarbenen Niederschlag saugt man ab und identifiziert diesen nach Trocknen $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch als nicht umgesetztes Edukt **187**:

Zurückgew. Ed.: 1.38 g (7.16 mmol) (92 %)
Fp.: 196 °C (Lit⁽¹⁰¹⁾.: 198 °C)

Das wäßrige Filtrat wird mit insgesamt 400 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die organische Phase nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 zur säulenchromatographischen Trennung auf 5 g KG aufgezogen (Säule: \varnothing 3.5 cm, 100 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 50:1, [ca. 1.5 L], Ether, [ca. 0.3 L], Ether/Hexan/Methanol, 50:1:0.5, [ca. 0.4 L], 50:1:10, [ca. 0.4 L], Ether/Methanol, 5:1, [ca. 2.1 L], 1:1, [ca. 0.5 l], Methanol [ca. 1 L]).

Aus der einzigen verwertbaren Säulenfraktion kristallisieren nach Einengen hellgelbe, fein verfilzte Nadelchen, die als 3-Hydroxyisochinolin-1-carboxamid (**188**) identifiziert werden (R_F -Wert 0.32, Laufmittel: Ether/Hexan 50:1):

Ausbeute: 25 mg (0.13 mmol) (2 %)
Fp.: 208-210 °C



¹H-NMR-Spektrum (DMSO-D₆, 300 MHz):

$\delta = 10.93$ (s, b, 1H, O-H),
 8.61 (d, $J_o = 8.5$ Hz, 1H, 8-H)
 8.05 (s, b, 1H, N-H, sE)
 7.78 (d, $J_o = 8.1$ Hz, 1H, 5-H)
 7.78 (s, b, 1H, N-H, sZ)
 7.60 (ddd, $J_o = 8.1$ Hz, $J_o = 7.0$ Hz, $J_m = 1.1$ Hz, 1H, 6-H),
 7.38 (ddd, $J_o = 8.5$ Hz, $J_o = 6.9$ Hz, $J_m = 1.2$ Hz, 1H, 7-H),
 7.09 (s, 1H, 4-H).

¹³C-NMR-Spektrum (DMSO-D₆, 75 MHz):

$\delta = 168.1$ (C=O), 158.5 (C-1), 150.7 (C-3), 140.6 (C-4a), 130.3 (C-6), 126.6 (C-8),
 125.7 (C-7), 124.6 (C-5), 121.1 (C-8a), 103.0 (C-4).

Massenspektrum: C₁₀H₈N₂O₂

ber.: 188.0586

gef.: 188.0583

Wichtige Fragmente des hochaufgelösten Massenspektrums:

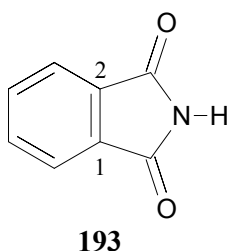
m/z (rel. Int.) = 188 (100.0 %) [M]⁺, 170 (4.7 %) [M-H₂O]⁺, 160 (8.9 %) [M-CO]⁺,
 145 (11.9 %) [M-HNCO]⁺, 144 (8.9 %) [M-H₂NCO]⁺, 117 (19.9 %) [C₈H₇N]⁺,
 116 (37.1 %) [C₈H₆N]⁺, 115 (19.5 %) [C₈H₅N]⁺, 90 (14.6 %) [C₇H₆]⁺,
 89 (35.2 %) [C₇H₅]⁺, 88 (6.7 %) [C₇H₄]⁺, 76 (3.2 %) [C₆H₄]⁺,
 63 (15.1 %) [C₅H₃]⁺, 62 (7.8 %) [C₅H₂]⁺, 50 (7.6 %) [C₄H₂]⁺,
 44 (8.9 %) [H₂NCO]⁺, 39 (10.6 %) [C₃H₃]⁺.

4.13.2 Reaktion von Benzol-1,2-diacetamid mit NaH im Verhältnis 1:6 in DMF bei 100 °C in Gegenwart von getrockneter Luft

1.4 g (58 mmol) NaH werden in 100 mL DMF suspendiert und tropfenweise mit einer Lösung von 1.9 g (9.9 mmol) Benzol-1,2-diacetamid (**187**) in 25 mL DMF versetzt. Dabei nimmt die ursprünglich weiße Reaktionsmischung eine gelbgraue Farbe an. Man rührt den Ansatz in Gegenwart von getrockneter Luft 0.5 Stunden bei Raumtemperatur und beobachtet eine weitere Farbveränderung nach gelb. Die Reaktionsmischung wird anschließend vier Tage auf 100 °C erwärmt und die augenscheinlich nahezu unveränderte Suspension einer DC-Überprüfung unterzogen. Diese zeigt neben einem Startfleck mehrere, teilweise blau fluoreszierende Produktflecken im R_f -Wert-Bereich 0.06-0.89 (Laufmittel: Ether/Hexan 50:1) an. Zur Aufarbeitung destilliert man das DMF unter Wasserstrahlvakuum ab und versetzt den gelbbraunen Rückstand mit 150 mL Eis. Die Neutralisation des Hydrolysegemischs erfolgt durch Zugabe von verd. HCl. Nach Extraktion der wäßrigen Lösung mit insgesamt 350 mL CH_2Cl_2 wird die organische Phase mit MgSO_4 getrocknet und zur säulenchromatographischen Trennung auf 5 g KG aufgezogen (Säule: \varnothing 4.7 cm, 170 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan, 50:1, [ca. 3.6 L], Methanol [ca. 0.4 L]).

Aus der ersten Produktfraktion kristallisieren gelbe Nadeln, die als Phthalsäureimid (**193**) identifiziert werden (R_f -Wert 0.79, Laufmittel: Ether/Hexan 50:1):

Ausbeute: 73 mg (0.5 mmol) (5 %)
Fp.: 223-225 °C (Lit⁽¹¹⁷⁾.: 225-228 °C)



¹H-NMR-Spektrum (DMSO- D_6 , 300 MHz):

δ = 11.33 (s, b, 1H, N-H),
7.83-7.80 (m, 4H, H_{Aryl}).

¹³C-NMR-Spektrum (DMSO- D_6 , 75 MHz):

δ = 169.2 (C=O), 134.3 (C-4, 5), 132.6 (C-1, 2),
122.9 (C-3, 6).

⁽¹¹⁷⁾Ch. Leuenberger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 1219-1234.

Wichtige Fragmente des niederaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 147 (100.0 %) $[M]^{+\bullet}$, 104 (74.4 %) $[M-HNCO]^{+\bullet}$,
 103 (29.1 %) $[M-HNCO-H]^+$, 76 (89.0 %) $[C_6H_4]^{+\bullet}$, 74 (17.9 %) $[C_6H_4-H_2]^{+\bullet}$,
 52 (5.7 %) $[C_4H_4]^{+\bullet}$, 50 (44.8 %) $[C_4H_2]^{+\bullet}$.

Der Rückstand der zweiten Säulenfraktion präsentiert sich als hellgelbes, kristallines Pulver, das nach NMR-spektroskopischer Untersuchung als 3-Hydroxyisochinolin-1-carboxamid (**188**) identifiziert wird (R_f -Wert 0.41):

Ausbeute: 85 mg (0.45 mmol) (5 %)

Fp.: 208-210 °C

Aus dem mit Methanol heruntergewaschenen Säulenrest läßt sich ein weißes Pulver isolieren (R_f -Wert 0.0), das sich durch Mischschmelzpunktbestimmung als nicht umgesetztes Edukt **187** erweist (100 mg). Des weiteren enthält der alkoholische Auszug des Rückstands der eingengten wäßrigen Phase ebenfalls 207 mg Edukt **187**:

Zurückgew. Ed.: 307 mg (1.6 mmol) (16 %)

Fp.: 195 °C (Lit⁽¹⁰¹⁾.: 198 °C)

4.13.3 Reaktion von Benzol-1,2-diacetamid mit NaH im Verhältnis 1:6 in DMF bei maximal 154 °C unter Argon

1.2 g (50 mmol) NaH werden in 80 mL DMF suspendiert und zur feineren Verteilung des Hydrids 0.5 Stunden unter Ultraschalleinwirkung gerührt. Man tropft anschließend eine Lösung von 1.7 g (8.8 mmol) Benzol-1,2-diacetamid (**187**) in 20 mL DMF dazu und erhält eine beigefarbene Reaktionsmischung, die nach weiteren 1.5 Stunden Rühren unter Ultraschalleinwirkung keine Farbveränderung aufweist. Der Ansatz wird drei Tage auf 70 °C Ölbadtemperatur erwärmt und mangels Reaktion (DC-Überprüfung) weitere 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dabei beobachtet man eine Farbvertiefung und erhält am Ende eine violettschwarzgefärbte Reaktionsmischung. Die DC-Kontrolle zeigt neben einem braungefärbten Startfleck mehrere, jedoch nur sehr schwach ausgeprägte Produktflecken (Laufmittel: Ether/Hexan 50:1) an. Zur Aufarbeitung wird das DMF unter Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand mit 100 mL Eis hydrolisiert.

Während der Neutralisation mit verd. HCl fällt ein Niederschlag aus, den man absaugt und trocknet (1.7 g). Das schwarze Substanzgemisch (gleiche Zusammensetzung wie Reaktionsmischung) kann in verschiedenen organischen Lösungsmitteln nur in Spuren aufgenommen werden. Da der Feststoff aber in wäßriger Lauge löslich ist (violettschwarze Färbung), wird letztere mit 300 mL CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und einer DC-Kontrolle unterzogen. Diese zeigt nur einen geringen Produktgehalt an, so daß eine zeitraubende säulenchromatographische Trennung unterbleibt. Da das DC des Methylenchlorid-Auszugs des wäßrigen Filtrats ebenfalls nur intensitätsschwache Substanzflecken aufweist, wird auch diese Phase verworfen.

4.14 Reaktion von Benzol-1,2-diacetimid

4.14.1 Reaktion von Benzol-1,2-diacetimid mit NaH im Verhältnis 1:7 in DMF bei maximal 90 °C in Gegenwart von getrockneter Luft

1.1 g (46 mmol) NaH werden in 70 mL DMF suspendiert und tropfenweise mit einer Lösung von 1.1 g (6.3 mmol) Benzol-1,2-diacetimid (**201**) in 25 mL DMF versetzt. Dabei beobachtet man neben der Gasentwicklung eine rasche Verfärbung der Reaktionsmischung nach hellbraun. Während des nachfolgenden einstündigen Rührens bei Raumtemperatur in Gegenwart von getrockneter Luft erfährt der Ansatz einen Farbwechsel über kirschrot nach braun. Man läßt weitere drei Tage bei Raumtemperatur rühren und erwärmt abschließend 1.5 Stunden auf 90 °C Ölbadtemperatur. Die DC-Überprüfung der zuletzt dunkelbraungefärbten Suspension zeigt neben einem Startfleck mehrere Produktflecken im R_F-Wert-Bereich von 0.29-0.91 (Laufmittel: Chloroform/Methanol/Essigsäure 100:10:1) an. Zur Aufarbeitung wird das DMF unter Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der dunkelbraune Rückstand mit 150 mL Eis versetzt. Man neutralisiert mit verd. HCl und extrahiert die Hydrolysemischung mit insgesamt 300 mL CH₂Cl₂. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ wird die organische Phase auf 5 g KG aufgezogen und einer säulenchromatographischen Trennung unterworfen (Säule: Ø 3.8 cm, 100 g KG, Laufmittel: Chloroform/Methanol/Essigsäure, 100:10:1, [ca. 2.3 L]). Da sich aus den eluierten Säulenfraktionen keine Substanzen in verwertbaren Mengen gewinnen lassen, engt man die verbliebene wäßrige Phase bis zur Trockene ein und kocht den so gewonnenen Rückstand mit Ethanol aus. Die alkoholische Phase wird wiederum eingeengt und man erhält 30 mg einer rotbraunen, verklebten Masse, die keine weitere Bearbeitung rechtfertigt.

4.15 Reaktionen von *N*-(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid

4.15.1 Reaktion von *N*-(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 130 °C unter Argon

5.6 g (22 mmol) *N*-(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid (**90**) werden in 160 mL DMF gelöst und mit 2.7 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (1.6 g [67 mmol] NaH) versetzt (Gasentwicklung). Man erhitzt den Ansatz 14.5 Stunden auf 130 °C Ölbadtemperatur, wobei die anfänglich hellbraune Suspension eine grünbraune Farbe annimmt. Die DC-Überprüfung des Reaktionsgemischs zeigt eine Vielzahl von Produkten an, deren Substanzflecken sich gleichmäßig über den R_f -Wert-Bereich von 0.18-0.9 (Laufmittel: Ether/Pentan/Methanol 10:1:0.27) verteilen. Nach Abdestillieren von DMF unter Vakuum bei 80 °C Ölbadtemperatur verbleibt ein grüngelber Rückstand, der mit 70 mL H₂O versetzt eine gelbbraune Suspension ergibt. Man neutralisiert mit verd. HCl und erhält eine gelbgefärbte Lösung, die mit insgesamt 150 mL CH₂Cl₂ extrahiert wird. Nach Trocknen der organischen Phase mit Na₂SO₄ zieht man dieselbe zur säulenchromatographischen Trennung auf 8 g KG auf (Säule: Ø 4.7 cm, 150 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan/Methanol 10:1:0.27, [ca. 1.7 L], Methanol,[ca. 0.8 L]).

Die erste Produktfraktion (R_f -Wertbereich 0.90-0.56, Laufmittel: Ether/Pentan/Methanol 10:1:0.27) enthält das Diastereomeregemisch von 3,5-Diphenylpiperidin-2,6-dion, welches mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Ether/Hexan/Methanol 10:1:0.27) in die beiden Isomere aufgetrennt wird:

racem-3,5-Diphenylpiperidin-2,6-dion (**63a**) (R_f -Wert 0.80):

Ausbeute: 200 mg (0.75 mmol) (3 %)
Fp.: 170-172 °C

meso-3,5-Diphenylpiperidin-2,6-dion (**63b**) (R_f -Wert 0.71):

Ausbeute: 405 mg (1.53 mmol) (7 %)
Fp.: 174-176 °C

Aus der zweite Säulenfraktion (R_f -Wert 0.31) kristallisieren weiße, feine verfilzte Nadelchen, die ¹H-NMR-spektroskopisch als 3,5-Diphenylpyridin-2-ol (**64**) identifiziert werden:

Ausbeute: 105 mg (0.42 mmol) (2 %)
Fp.: 195-197 °C (Lit⁽¹⁰³⁾.: 202 °C)

Bei den farblosen, silbrigglänzenden Nadeln aus der letzten Fraktion (R_f -Wert 0.20) handelt es sich schließlich gemäß dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum um Phenylelessigsäureamid (**30**):

Ausbeute: 740 mg (5.47 mmol) (25 %)
Fp.: 154 °C (Lit⁽⁸⁶⁾.: 154-155 °C)

4.15.2 Reaktion von *N*-(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei 100 °C unter Argon

5.6 g (22 mmol) *N*-(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid (**90**) werden in 170 mL DMF gelöst und mit 2.7 g einer 60 %igen NaH-Suspension in Weißöl (1.6 g [67 mmol] NaH) versetzt (Gasentwicklung). Innerhalb weniger Minuten schlägt die Farbe von hellgrau nach braun um. Man erwärmt die Reaktionsmischung sechs Stunden auf 100 °C Ölbadtemperatur und beobachtet einen weiteren Farbwechsel nach grünbraun. Bei Einwirken von UV-Licht der Wellenlänge 366 nm läßt sich zusätzlich ein blaue Fluoreszenz erkennen. Die DC-Überprüfung zeigt neben dem Eduktfleck (R_f -Wert 0.06, Laufmittel: Ether/Pentan 10:1) mehrere, teilweise blau fluoreszierende Produktflecken in den R_f -Wert-Bereichen 0-0.14 und 0.59-0.86 an. Zur Aufarbeitung des Ansatzes wird das DMF unter Wasserstrahlvakuum bei einer Ölbadtemperatur von höchstens 80 °C abdestilliert und dem blaugrüne Rückstand 100 mL H₂O zugefügt. Man neutralisiert die Mischung durch Zugabe von verd. HCl, wobei sich ein schmutzigweißer, voluminöser Niederschlag abscheidet. Nach Absaugen und Trocknen wird der Feststoff mit 200 mL CH₂Cl₂ übergossen und die Mischung zum Rückfluß erhitzt. Beim langsamen Abkühlen der braungefärbten Lösung kristallisiert 3,5-Diphenylpyridin-2,6-diol (**62**) in Form von weißgrauen, feinen verfilzten Nadelchen aus, die abgesaugt und getrocknet werden:

Ausbeute: 4 mg (0.02 mmol) (0.1 %)

Das in der CH₂Cl₂ Phase gelöste Produktgemisch wird zur chromatographischen Trennung auf 8 g KG aufgezogen und auf eine Säule verbracht (Säule: Ø 5 cm, 200 g KG, Laufmittel: Ether/Pentan/Methanol 10:1:0.27, [ca. 4.5 L], Methanol, [ca. 0.8 L]).

Aus der ersten Säulenfraktion (R_f -Wert 0.86, Laufmittel: Ether/Pentan/Methanol 10:1:0.27) kristallisiert ein weißer Feststoff aus, der $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch als *racem*-3,5-Diphenylpiperidin-2,6-dion (**63a**) identifiziert wird:

Ausbeute: 193 mg (0.73 mmol) (3 %)

Fp.: 170-172 °C

Die zweite Fraktion (R_f -Wert 0.80) enthält *meso*-3,5-Diphenylpiperidin-2,6-dion (**63b**), ebenfalls in Form eines weißen, kristallinen Pulvers:

Ausbeute: 224 mg (0.84 mmol) (4 %)

Fp.: 174-176 °C

Schließlich präsentiert sich auch der Rückstand der dritten Fraktion (R_f -Wert 0.72) als weißes, feines Kristallpulver, dem gemäß $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Struktur von 3-(3,5-Diphenyl-2,4-dioxopiperidin-3-yl)-2-phenylpropansäureamid (**99**) zugeordnet werden kann:

Ausbeute: 19 mg (0.05 mmol) (0.4 %)

Fp.: 156-158 °C, Zersetzung unter Schaumbildung

4.15.3 Reaktion von *N*-(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in 1,4-Dioxan unter Rückfluß und Argon

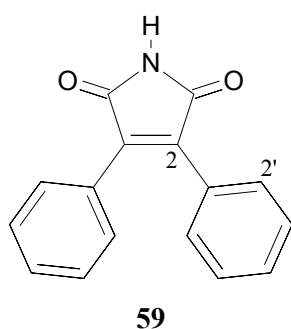
2.9 g (12 mmol) *N*-(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid (**90**) werden zunächst in 80 mL 1,4-Dioxan suspendiert und durch kurzes Erhitzen auf 100 °C gelöst (leichte Gelbtönung). Nach Abkühlen des Gemischs auf 50 °C fügt man 0.9 g (38 mmol) NaH unter heftiger jedoch schnell abklingender Gasentwicklung hinzu und rührt den Ansatz eine Stunde bei 50 °C. Die graugelbe Suspension wird anschließend 65 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei sie innerhalb einer Stunde einen Farbwechsel nach gelb erfährt und gegen Ende der Reaktionszeit schwarzgefärbt ist. Durch Abdestillieren des Lösungsmittels bei 60 torr, erhält man einen grünscharzen Feststoff, der mit 100 mL einer Eis/Wasser-Mischung versetzt wird. Der dabei gebildete grauschwarze Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet (760 mg) und einer dünnschichtchromatographischen Prüfung unterzogen.

Das DC zeigt neben einem intensiven schwarzgefärbten Startfleck nur zwei sehr schwach ausgeprägte Substanzflecken bei $R_f = 0.72$ und 0.88 (Laufmittel: Ether/Hexan 9:1) an. Daher wird das Substanzgemisch verworfen. Das gelbe Filtrat säuert man mit verd. HCl an ($\text{pH} \approx 5$) und saugt den dabei gebildeten weißgelben Niederschlag ab. Dieser wird nach Trocknen in 150 mL CH_2Cl_2 gelöst und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Dabei kristallisieren farblose Nadeln aus, die nach Abfiltrieren und Trocknen durch Mischschmelzpunktbestimmung als nicht umgesetztes Edukt **90** identifiziert werden:

Zurückgew. Ed.: 319 mg (1.26 mmol) (11 %)
 Fp.: 189 °C (Lit⁽⁹¹⁾.: 189-191 °C)

Da das DC der verbliebenen Mutterlauge neben mehreren Substanzflecken im R_f -Wertbereich 0.28-0.82 (Laufmittel: Ether/Hexan 3:1) einen weiteren gelblichen, unter UV-Licht der Wellenlänge 254 nm blau fluoreszierenden Fleck (R_f -Wert 0.77) aufweist, wird der organische Auszug einer präparativen Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Ether/Hexan, 1:2) unterworfen. Die gelbliche Bande (R_f -Wert 0.41) wird abgetrennt, mit Ether extrahiert und die organische Phase eingeeengt. Dabei kristallisiert Diphenylmaleinsäureimid (**59**) in Form von gelbgünen, leicht fluoreszierenden Nadeln aus:

Ausbeute: 11 mg (0.04 mmol) (0.4 %)
 Fp.: 207 °C (Lit⁽¹¹⁸⁾.: 213 °C)



¹H-NMR-Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 7.89$ (s,b, 1H, N-H),
 7.45 (dm, $J_o = 7.7$ Hz, 4H, 2', 6'-H)
 7.39-7.31 (m, 6H, H_{phenyl} -)

¹³C-NMR-Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 170.4$ (C=O), 137.1 (C-2, 3), 130.0 (C-4'),
 129.9 (C-2', 6'), 128.6 (C-3', 5'), 128.4 (C-1').

⁽¹¹⁸⁾Beilstein, *Handbuch der Organischen Chemie*, Springer Verlag Heidelberg, 4. Auflage, 1935, Bd. 21, S. 536.

Massenspektrum: $C_{16}H_{11}NO_2$

ber.: 249.0790

gef.: 249.0793

Wichtige Fragmente des hochaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 249 (100.0 %) $[M]^{+\bullet}$, 230 (7.3 %) $[M-H_2-OH]^+$, 221 (4.0 %) $[M-CO]^{+\bullet}$,
220 (7.5 %) $[M-CO-H]^+$, 206 (6.0 %) $[M-HNCO]^{+\bullet}$,
205 (23.7 %) $[M-HNCO-H]^+$, 178 (79.1 %) $[C_{14}H_{10}]^{+\bullet}$, 176 (13.6 %) $[C_{14}H_8]^+$,
152 (7.9 %) $[C_{14}H_{10}-C_2H_2]^{+\bullet}$, 151 (7.1 %) $[C_{14}H_{10}-C_2H_2-H]^+$,
126 (5.1 %) $[C_{14}H_{10}-C_2H_2-C_2H_2]^{+\bullet}$, 89 (19.2 %) $[C_7H_5]^+$, 76 (20.1 %) $[C_6H_4]^{+\bullet}$,
63 (6.4 %) $[C_5H_3]^+$.

4.15.4 Reaktion von *N*-(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:3 in DMF bei Raumtemperatur unter Argon und Lichteinwirkung (Hg-Mitteldruck)

2 L DMF werden in eine Bestrahlungsapparatur gegeben und mit 5 g (20 mmol) *N*-(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid (**90**), gelöst in 100 mL DMF, versetzt. Danach leitet man zur Entgasung des Flüssigkeitsvolumens eine Stunde einen lebhaften Argonstrom durch die Lösung. Die anschließende Zugabe von 1.4 g (58 mmol) NaH wird von einer heftigen Gasentwicklung sowie einer leichten Gelbfärbung der gebildeten Suspension begleitet. Während der 33stündigen Bestrahlung mit einer Hg-Mitteldrucklampe verfärbt sich die anfänglich rötliche Suspension über gelbgrün nach olivgrau. Die DC-Kontrolle der Reaktionsmischung zeigt neben dem Startfleck fünf unterschiedlich ausgeprägte Produktflecken im R_f -Wertbereich 0.58 bis 1.0 (Laufmittel: Ether/Hexan 5:1) an. Zu Beginn der Aufarbeitung entfernt man das DMF durch Destillation bei höchstens 50 °C Ölbadtemperatur unter Wasserstrahlvakuum. Der olivbraune Rückstand wird anschließend mit 300 mL Eiswasser versetzt und mit verd. HCl neutralisiert. Dabei fällt ein fleischfarbener Niederschlag aus, der abgesaugt und in 250 mL CH_2Cl_2 ausgekocht wird. Das DC des abfiltrierten violettschwarzen Rückstands zeigt unter Anwendung diverser Laufmittelmische nur einen hellbraungefärbten Startfleck, so daß eine säulenchromatographische Reinigung wenig Erfolg verspricht. Da auch mehrere Umkristallisierungsversuche aus verschiedenen Lösungsmitteln scheiterten, wurde der Feststoff verworfen.

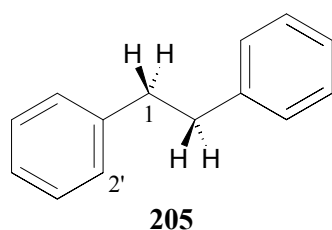
Das rotgefärbte Methylenchlorid-Filtrat hingegen trocknet man mit Na_2SO_4 und zieht es zur säulenchromatographischen Trennung auf 4 g KG auf (Säule: \varnothing 5.3 cm, 275 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 3:1, [ca. 2.4 L]).

Das aus der einzigen verwertbaren Säulenfraktion isolierte gelbliche, kristalline Pulver (24 mg, R_f -Wert 0.48, Laufmittel: Ether/Hexan 3:1) entpuppt sich gemäß $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Substanzgemisch und wird aus CDCl_3 /Ether umkristallisiert. Die gewonnene Substanzmenge reicht jedoch für weitere Charakterisierungsversuche nicht aus.

Die wäßrige Phase wird mit 400 mL CH_2Cl_2 extrahiert und der organische Auszug nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 zur säulenchromatographischen Trennung auf 2 g KG aufgezogen (Säule: \varnothing 3.8 cm, 100 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 3:1, [ca. 1.6 L]).

Die erste Säulenfraktion birgt einen farblosen, kristallinen Feststoff, der sich als 1,2-Diphenylethan (**205**) identifizieren läßt (R_f -Wert 0.95, Laufmittel: Ether/Hexan 3:1):

Ausbeute:	37 mg (0.2 mmol)	(1 %)
Fp.:	52 °C	(Lit ⁽¹¹⁹⁾ : 53 °C)



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 7.30$ (tm, $J_o = 7.2$ Hz, 4H, 3', 5'-H),
 7.20 (d, $J_o = 7.4$ Hz, 4H, 2', 6'-H),
 7.25-7.16 (m, 2H, 4'-H),
 2.94 (s, 4H, Ethylen-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 141.6$ (C-1'), 128.2 (C-2', 6'), 128.1 (C-3', 5'), 125.7 (C-4'), 37.7 (C-1).

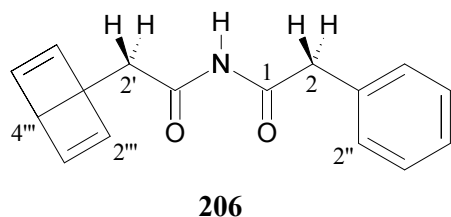
Wichtige Fragmente des niederaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 182 (21.2 %) $[\text{M}]^{+\bullet}$, 91 (100.0 %) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 65 (16.7 %) $[\text{C}_5\text{H}_5]^+$,
 51 (6.0 %) $[\text{C}_4\text{H}_3]^+$, 39 (7.4 %) $[\text{C}_3\text{H}_3]^+$.

⁽¹¹⁹⁾Beyer, Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 21. Auflage, 1988, S. 612.

Aus der zweiten verwertbaren Säulenfraktion gewinnt man ein weißes, kristallines Pulver (R_f -Wert 0.56), das sich nach Umkristallisation aus CDCl_3 /Ether in Form von farblosen, langen Nadeln präsentiert. Diesen kann die Struktur von *N*-(Bicyclo[2.2.0]hexadien-1-ylacetyl)-phenylacessigsäureamid (**206**) zugeordnet werden:

Ausbeute: 51 mg (0.2 mmol) (1 %)



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 8.73$ (s, b, 1H, *N-H*)
 7.29 (t, $J_o = 7.5$ Hz, 2H, 3'', 5''-*H*)
 7.24-7.17 (m, 1H, 4''-*H*)
 7.21 (d, $J_o = 6.6$ Hz, 2H, 2'', 6''-*H*),
 5.94 (dd, $^3J_1 = 9.9$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 2H, 3''', 5'''-*H*),
 5.50 (dd, $^3J_1 = 9.9$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 2H, 2''', 6'''-*H*),
 2.96 (m, 1H, 4'''-*H*),
 2.80 (d, $^4J = 8.1$ Hz, 2H, 2'-*H*),
 2.73 (s, 2H, 2-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 178.8$ (C=O), 175.6 (C=O), 139.1 (C-1''), 132.4 (C-3'''' , 5'''), 129.1 (C-2'' , 6''),
 128.4 (C-3'' , 5''), 126.2 (C-4''), 124.4 (C-2'''' , 6'''), 48.7 (C-1''''), 44.9, 43.4 (C-2 , C-2'),
 37.5 (C-4'''').

Massenspektrum: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

ber.: 253.1103

gef.: 253.1108

Wichtige Fragmente des hochaufgelösten Massenspektrums:

m/z (rel. Int.) = 253 (4.2 %) $[\text{M}]^{+\bullet}$, 210 (1.5 %) $[\text{M-HNCO}]^{+\bullet}$, 195 (1.4 %) $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}]^+$,
 166 (0.5 %) $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}]^{+\bullet}$, 165 (1.3 %) $[\text{C}_{13}\text{H}_9]^+$, 162 (1.1 %) $[\text{M-C}_7\text{H}_7]^+$,
 136 (1.0 %) $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}]^+$, 119 (16.6 %) $[\text{C}_8\text{H}_7\text{O}]^+$, 118 (19.3 %) $[\text{C}_8\text{H}_6\text{O}]^{+\bullet}$,
 92 (10.7 %) $[\text{C}_7\text{H}_8]^{+\bullet}$, 91 (100.0 %) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 65 (11.1 %) $[\text{C}_5\text{H}_5]^+$,
 39 (4.2 %) $[\text{C}_3\text{H}_3]^+$.

4.15.5 Reaktion von *N*-(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid mit NaH im Verhältnis 1:6 in DMF bei Raumtemperatur in Gegenwart von getrockneter Luft

1.7 g (69 mmol) NaH werden in 100 mL DMF suspendiert und zur feineren Verteilung 0.5 Stunden unter Einwirkung von Ultraschall gerührt. Danach gibt man tropfenweise 2.9 g (11 mmol) *N*-(Phenylacetyl)phenylelessigsäureamid (**90**), suspendiert in wenig DMF, dazu, wobei die Reaktionsmischung unter Gasentwicklung eine gelbgrüne Farbe annimmt. Man rührt in Gegenwart von getrockneter Luft 18 Stunden bei Raumtemperatur und unterzieht die zwischenzeitlich gelbe, bei Einwirken von UV-Licht der Wellenlänge 266 nm leicht blau fluoreszierende Reaktionsmischung einer DC-Kontrolle. Diese zeigt vier intensive Produktflecken mit den R_f -Werten 0.06, 0.58, 0.78 und 0.86 (Laufmittel Ether/Hexan 5:1) an, wobei letzterer gelbgefärbt ist und blaues Fluoreszenzlicht abstrahlt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf 150 mL Eis gegossen und daraufhin langsam mit verd. HCl versetzt (pH \approx 5). Dabei scheidet sich ein weißgelber, schleimiger Niederschlag ab. Nach Absaugen und Trocknen erhält man ein weißgelbes, leuchtendes Pulver, das zur weiteren Reinigung einer präparativen Dünnschichtchromatographie (Laufmittelgemisch Ether/Hexan 2:1) unterzogen wird. Die gelbe Bande mit dem R_f -Wert 0.73 wird mit wasserfreiem Ether extrahiert und die organische Phase eingengt. Dabei scheiden sich hellgelbe bis grünliche, watteartig verfilzte Härchen ab, die nach $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer und massenspektrometrischer Untersuchung als Diphenylmaleinsäureimid (**59**) identifiziert werden:

Ausbeute: 367 mg (1.47 mmol) (13 %)
Fp.: 210 °C (Lit⁽¹¹⁸⁾: 213 °C)

Das wäßrige Filtrat wird mit insgesamt 400 mL CH_2Cl_2 extrahiert, mit MgSO_4 getrocknet und zur säulenchromatographischen Trennung auf 5 g KG aufgezogen (Säule: \varnothing 4.7 cm, 250 g KG, Laufmittel: Ether/Hexan 2:1, [ca. 3 L], Ether, [ca. 0.6 L], Methanol, [ca. 1 L]).

Aus der einzigen verwertbaren Säulenfraktion kristallisieren nach Einengen farblose Nadeln, bei denen es sich nach DC-Vergleich und Mischschmelzpunktbestimmung um Benzoesäure (**105**) handelt (R_f -Wert 0.64, Laufmittel: Ether/Hexan 2:1):

Ausbeute: 877 mg (7.18 mmol) (31 %)
Fp.: 118 °C (Lit⁽¹⁰⁴⁾: 121-123 °C)

Anmerkung:

Wird die Reaktionszeit des oben beschriebenen Ansatzes unter gleichen Bedingungen von 18 Stunden auf sieben Tage verlängert, vergrößert sich die Ausbeute an Diphenylmaleinsäureimid (**59**) von 13 auf 19 %.

Ich erkläre hiermit, daß ich die vorgelegte Dissertation selbst verfaßt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfen bedient habe.

Ich erkläre hiermit, daß ich an keiner anderen Stelle ein Prüfungsverfahren beantragt bzw. die Dissertation in dieser oder anderer Form bereits anderweitig als Prüfungsarbeit verwendet oder einer anderen Fakultät als Dissertation vorgelegt habe.

Alexander Lederer