

66. Synthese und Reaktionen des 5-[*p*-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl-3-oxazolins

von Joseph Foricher, François Montavon, Karl-Heinz Pfoertner* und Peter Schönholzer

F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

(27.XII.84)

Synthesis and Reactions of 5-[*p*-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl-3-oxazoline

The title compound **8** has been synthesized in a one-pot reaction of 4'-(dimethylamino)benzoin (**4**) with 2-propanone and NH_3 . The preparation of the intermediate **4** from **3** is the first example of an acid-catalyzed transformation of the stable benzoin **3** into the corresponding less stable benzoin **4**. Structures and yields of various by-products occurring under different reaction conditions during the synthesis of **8** from **4** are given. The O-atom of the 3-oxazoline ring in **8** could be replaced by S from P_2S_5 yielding the 3-thiazoline **14**. Separation of the enantiomers of the racemate **8** could only be performed by transforming them into the trimethylanilinium salts **8b** and **8c** of (–) and (+)-10-camphorsulfonic acid, respectively. Solid NaOAc in boiling toluene caused the precipitation of the 10-camphorsulfonic acids from the quaternary ammonium salts as sodium salts and the removing of the third methyl group from the quaternary ammonium salts as AcOMe to give the enantiomers (–)-(5*S*)-**8** and (+)-(5*R*)-**8**. Their absolute configurations are deduced from an X-ray analysis of **8b**.

1. Einleitung. – Durch Cycloaddition des aus 2,2-Dimethyl-3-phenyl-2*H*-azirin photochemisch erzeugten Benzonitril-isopropylids an *p*-(Dimethylamino)benzaldehyd hatten wir 5-[*p*-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl-3-oxazolin (**8**) erhalten [1]. Letzteres zeigte im Tierversuch eine signifikante Senkung des Blutglucosespiegels, was uns veranlasste, zur Ergänzung der photochemischen Synthese nach einem konventionellen Herstellungsverfahren für **8** zu suchen. In der Literatur sind nur weniger Synthesen für 3-Oxazoline beschrieben: Der obigen photochemischen entspricht die von Huisgen und Mitarbeitern durchgeführte 1,3-dipolare Cycloaddition des aus *N*-(*p*-Nitrobenzyl)benzimidoylchlorid durch HCl-Abspaltung erzeugten Benzonitril-*p*-nitrobenzylids an Benzaldehyd zu **1a** [2] (Tab. 1). Anders verläuft der Umsatz von 2-Hydroxy-3-methyl-2-butanon mit NH_3 bei 125° unter erhöhtem Druck, wobei **1b** aus zwei Molekeln des α -Hydroxyketons gebildet wird [3]. Ersatz einer Molekel des α -Hydroxyketons durch Benzaldehyd bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen, aber in Gegenwart von CaCl_2 und NH_4Cl ergibt **1c** [4]. Zu 3-Oxazolinen führt auch die Methode von Jassmann und

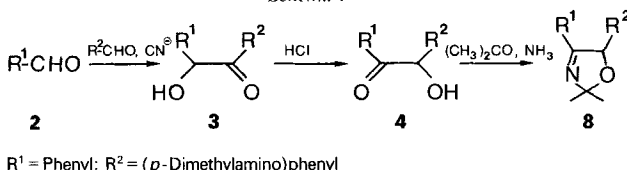
Tab. 1. Übersicht über die wichtigsten, nicht-photochemisch hergestellten 3-Oxazoline 1

2-(<i>p</i> -Nitrophenyl)-4,5-diphenyl-3-oxazolin	1a [2]
2-(1-Hydroxyisopropyl)-2,4,5,5-tetramethyl-3-oxazolin	1b [3]
2-Phenyl-4,5,5-trimethyl-3-oxazolin	1c [4]
2-Methyl-4,5-diphenyl-3-oxazolin	1d [5]
(–)-3-Methyl-2-phenyl-1-oxa-4-azaspiro[4.5]dec-3-en	1e [6]
4-Phenyl-2,2,5,5-tetramethyl-3-oxazolin	1f [7]
4-Amino-2,2,5,5-tetrakis(trifluormethyl)-3-oxazolin	1g [8]

Schultz [5], welche z. B. aus Benzoin, Acetaldehyd und NH_3 in siedendem EtOH **1d** erhielten. Bemerkenswert ist, dass die analoge Herstellung von **1e** aus (–)-Phenylacetylcarbinol, Cyclohexanon und NH_3 ohne Racemisierung verläuft [6]. Auf konventionellem Wege wurde bisher ein 2,2-Dimethyl-3-oxazolin (**1f**) nur durch mit Perchlorsäure katalysierte Ringerweiterung von 2,2-Dimethyl-3-phenyl-2*H*-azirin mit 2-Propanon hergestellt [7]. Dieses Verfahren hat wie das eingangs erwähnte photochemische den Nachteil, dass der 3-Oxazolinbildung die vierstufige Synthese eines 2*H*-Azirins [7] vorausgeht. Besser zugänglich ist ein 3-Oxazolin mit zwei Trifluormethylgruppen in 2-Stellung **1g** [8].

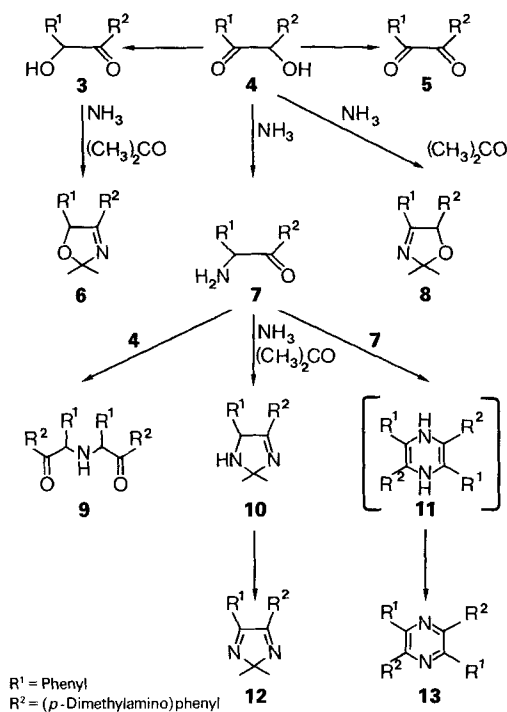
Wir fanden, dass analog [6] Benzoin mit 2-Propanon und NH_3 zur Reaktion gebracht werden kann. Daraus entwickelte sich die in *Schema 1* zusammengefasste Synthese von **8**, welche nachfolgend beschrieben wird.

Schema 1



2. Herstellung von 4'-(Dimethylamino)benzoin (4). – Nach [9] gibt 4-(Dimethylamino)benzaldehyd bei der Benzoinkondensation kein symmetrisches Benzoin. Bei der Reaktion mit Benzaldehyd (**2**) entsteht immer nur **3** und nicht das nach *Schema 1* zur Herstellung des 3-Oxazolins **8** benötigte gemischte Benzoin **4** [10]. Das instabilere Tautomere **4** lässt sich basenkatalysiert in das stabilere Benzoin **3** überführen [10] (vgl. *Schema 2*), ein ebenso direkter Weg von **3** zu **4** ist jedoch nicht bekannt. Deshalb müssen zur Synthese von **4** *Grignard*-Reaktionen wie z. B. die Umsetzung von 4-(Dimethylamino)mandelsäureamid mit Phenylmagnesiumbromid herangezogen werden [11]. Unter stark sauren Bedingungen, d. h. in konzentrierter Salzsäure unter Einleiten von HCl-Gas, ist es uns erstmals gelungen, **3** zu über 80% in **4** umzuwandeln, was die Synthese von **8** wesentlich vereinfacht. Bei dieser Reaktion dürfte die Protonierung der Dimethylamino-gruppe von Bedeutung sein.

3. Synthese des 3-Oxazolins 8 ausgehend von 4. – Die zu [5] analoge Herstellung von **8** aus 4'-(Dimethylamino)benzoin (**4**) Aceton und NH_3 verlief sehr langsam, so dass zur Vermeidung grosser Verluste an NH_3 letzteres im Kreis geführt werden musste. Der dadurch bedingte apparative Aufwand und die trotzdem unbefriedigende Ausbeute an **8** führten zu einer Abänderung des Verfahrens: NH_3 wurde nicht mehr gasförmig eingesetzt, sondern durch Einwirkung von Et_3N auf NH_4OAc *in situ* erzeugt. Das dabei entstehende Et_3NHOAc beschleunigte zusätzlich die in *Schema 2* zusammengefassten basenkatalysierten Reaktionen. Letzteres geht daraus hervor, dass bei Verwendung von NH_4Cl an Stelle von NH_4OAc praktisch keine Reaktion beobachtet wurde. Wie *Tab. 2* zeigt, spielte auch die Wahl des Lösungsmittels eine wesentliche Rolle. Zusatz von MeOH lieferte die höchste Ausbeute an **8**, während BuOH die Bildung des 3-Imidazolins **10** begünstigte. *Schema 2* enthält auch einige Dehydrierungsschritte wie die Oxidation des Benzoins **4** zum Benzil **5**, des Imidazolins **10** zum 2*H*-Imidazol **12** sowie der nicht gefassten Verbindung **11** zum Pyrazin **13**. Diese Oxidationsreaktionen konnten durch Ausschluss von O_2 nicht vollständig unterdrückt werden. Wichtig ist auch die Reaktions-

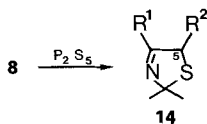


Lösungs- mittel	Im Reaktionsgemisch enthaltene Verbindungen [%] ^{a)}										
	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	weitere ^{b)}
Wasser	15,9	11,9	8,6	0,5	14,8	22,3	–	18,7	5,3	0,5	1,5
Methanol	7,4	11,7	3,4	–	5,1	53,2	–	13,1	3,7	0,4	2,0
Butanol	9,2	2,2	3,0	0,7	5,3	42,1	0,5	30,5	3,8	0,2	2,5

b) Hier wurden 0,4-0,5% des gesamten Reaktionsgemisches als 2,2-Dimethyl-5-[*p*-(methylamino)phenyl]-4-phenyl-3-oxazolin [1] identifiziert.

4. Umwandlung des 3-Oxazolins 8 in das 3-Thiazolin 14. – Durch Einwirkung von P_2S_5 auf **8** in siedendem Benzol entsteht **14** in 68% Ausbeute. Die Substitution an C(5) des 3-Oxazolins hat einen entscheidenden Einfluss auf diesen mechanistisch interessanten Ersatz des im Fünfring gebundenen O-Atoms durch S. Der Austausch gelingt weder bei **6** mit gegenüber **8** vertauschten Substituenten R^1 und R^2 (vgl. *Schema 2*) noch bei C(5)-disubstituierten 3-Oxazolinen.

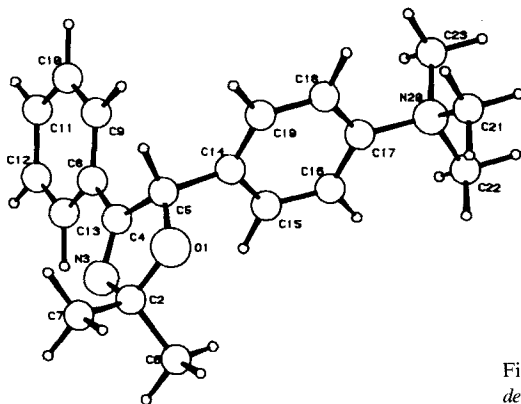
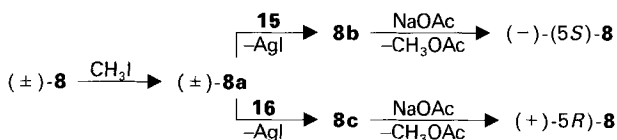
Schema 3



5. Hydrolyse von 8. – Wird **8** bei Raumtemperatur in 4proz. Salzsäure gerührt, so ist die Verbindung nach 15 min vollständig gelöst. Bei anschliessender Neutralisation der Lösung fällt das Benzoin **4** aus. Da **4** einen Rückschluss auf den zugrunde liegenden Heterofünfring erlaubt, ist die saure Hydrolyse schon früher zur Absicherung der Struktur photochemisch hergestellter 3-Oxazoline benutzt worden [12].

6. Trennung und absolute Konfiguration der Enantiomeren von 8. – Verbindung **8** ist nicht basisch genug, um mit optisch aktiven Säuren gut kristallisierende und damit zur Enantiomerentrennung geeignete Salze zu bilden. Wir haben daher die Dimethylamino-Gruppe des 5-[(*p*-Dimethylamino)phenyl]restes von **8** mit MeI in das entsprechende Trimethylammoniumiodid **8a** umgewandelt und dann durch Einwirkung der Silbersalze optisch aktiver Campher-10-sulfonsäuren das Iodid-Ion gegen chirale Anionen ausgetauscht. Nach Umsetzung von **8a** mit dem Silbersalz **15** von (–)-Campher-10-sulfonsäure kristallisierte das aus dem (–)-(5*S*)-**8**-Enantiomeren gebildete Trimethylaniliniumsalz **8b**. Das bei Behandlung des Racemates **8a** mit der äquimolaren Menge **15** ebenfalls entstandene Trimethylaniliniumsalz **8c** des zugrunde liegenden Enantiomeren (+)-(5*R*)-**8** liess sich aus der Mutterlauge nicht isolieren, da teilweise Racemisierung eintrat, welche vermutlich durch noch in Spuren vorhandene Ag- oder I-Ionen katalysiert wurde. Zur Herstellung von **8c** musste daher umgekehrt verfahren werden: **8a** wurde mit dem Silbersalz **16** der (+)-Campher-10-sulfonsäure in **8c** übergeführt, welches nach Abtrennung von AgI kristallisierte.

Schema 4



Zur Freisetzung der Enantiomeren (–)-(5*S*)-**8** und (+)-(5*R*)-**8** wurden **8b** bzw. **8c** zusammen mit fein pulverisiertem, wasserfreiem NaOAc in Toluol erhitzt. Dabei fielen die Natriumsalze der entsprechenden chiralen Campher-10-sulfonsäuren aus, und die zur Quaternisierung des substituierten Dimethylanilins eingeführte CH₃-Gruppe wurde in Form von AcOMe wieder abgespalten. Die bekannte Methode, durch thermische Spaltung eines Trimethylaniliniumsalzes Methylester von Carbonsäuren herzustellen [13], wurde hier also dazu benutzt, das Dimethylanilin-Derivat aus seinem quaternären Salz zu regenerieren. Phasentransfer-Katalysatoren beschleunigten diese heterogene Reaktion nicht. Möglicherweise bewirken die Trimethylaniliniumsalze **8b** und **8c** selbst den Phasentransfer zwischen dem festen NaOAc und ihren Toluollösungen.

Unter den in [1] angegebenen Prüfungsbedingungen wurde kein signifikanter Unterschied in der hypoglykämischen Wirkung von (–)-(5*S*)-**8** und (+)-(5*R*)-**8** beobachtet.

Die absolute Konfiguration von (–)-(5*S*)- und (+)-(5*R*)-**8** wurde mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse von **8b** bestimmt (s. *Fig. 1* und *Exper. Teil*).

Für experimentelle Mitarbeit danken wir den Herren B. Stehle, F. Koch, A. Ritter und H. Ryser, für die HPLC-Messungen Herrn K. Schmidt, für die IR-, ¹H-NMR- und Massenspektren Frau Dr. M. Grosjean, Herrn Dr. W. Arnold und Herrn W. Meister, ausserdem dem Mikroanalytischen Laboratorium unserer Firma (Leitung: Dr. A. Dirscherl) für die Elementaranalysen.

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Bemerkungen. – Für **3**, **4** und **8** (*Schema 1*), für **14**, für die Referenzsubstanzen (*Schema 2*) **7** und **13** sowie für die bei der Enantiomerentrennung von **8** auftretenden Verbindungen **8a-c**, (–)-(5*S*)-**8**, (+)-(5*R*)-**8**, **15** und **16** werden die Ausbeuten an isolierten Substanzen angegeben. Die mit HPLC bestimmten Ausbeuten aller bei der Herstellung von **8** aus **4** auftretenden Produkte (*Schema 2*) finden sich in *Tab. 2*. HPLC an LiChrosorb Si 60 (5 µm, Merck), Säulenlänge 50 cm, Innendurchmesser 0,3 cm, Druck 90 atü, Fluss 0,8 ml/min. UV-Detektor 254 nm, Hexan/CH₂Cl₂/MeOH/*i*-PrNH₂ 93:6:1:0,05, int. Standard *o*-Nitrophenol (2,4 g/l Eluens), eingespritzte Menge 2 µl. IR-Daten (KBr) in cm^{–1}. ¹H-NMR-Spektren: Chemische Verschiebungen in ppm relativ zu TMS als internem Standard (= 0 ppm). Massenspektren (MS): bei 70 eV; CI-MS: Reagenzgas NH₃, Ionenquellentemp. bei beiden Ionisationsmethoden 250°. Angegeben sind nur die signifikanten Signale in *m/z* (rel. Intensität in % bzgl. Basis-Signal = 100%). Das Abdampfen der Lsgm. erfolgte i. RV. bei 25–30°/12 Torr. Kristalline Substanzen wurden im allgemeinen bei Temp. von 50–30° unterhalb ihres Schmp., teils bei 12 Torr, teils bei 10^{–2} Torr, getrocknet.

2. Synthese von 8. – 2.1. 4-(Dimethylamino)benzoin (**3**). Eine Lsg. von 106,1 g (1 mol) Benzaldehyd (*p. a. Fluka*) und 149,2 g (1 mol) *p*-(Dimethylamino)benzaldehyd (*p. a. Fluka*) in 400 ml EtOH wurde mit 30 g KCN und 200 ml H₂O versetzt und bei Rückflusstemp. 5 h intensiv gerührt. Der sich dabei bildende zähflüssige Brei wurde noch warm abgenutscht und der Rückstand auf der Nutsche mit 600 ml EtOH/H₂O 1:1, dann mit 600 ml H₂O gewaschen: 158 g (61,9%) **3**, Schmp. 164–165° ([9]: 163–164°).

2.2. 4'-(Dimethylamino)benzoin (**4**). In eine Lsg. von 158 g (0,66 mol) **3** in 300 ml HCl (37proz., *p. a. Merck*) wurde 10–20 min HCl-Gas eingeleitet. Nach 48 h Stehen bei RT. wurde sie durch Abdestillieren von ca. 200 ml HCl/H₂O i. V. bei 60° eingengt, mit 500 ml Eiswasser verdünnt und unter Kühlung mit 250 ml NaOH-Lsg. (28proz.) auf pH 11 gestellt. Da der sich hierbei bildende Niederschlag neben **4** auch **3** enthielt, wurde er durch Zugabe von 1,5–1,8 l CH₂Cl₂ unter Rühren wieder aufgelöst. Die abgetrennte org. Phase wurde auf ca. 380 ml eingengt und unter Rühren langsam auf 10° abgekühlt. Das Kristallisat wurde auf der Nutsche mit 300 ml EtOH und 150 ml Et₂O gewaschen: 100,3 g **4**. Die mit den Waschflüssigkeiten vereinigte Mutterlauge wurde zur Trockne eingedampft. Mit dem Rückstand wurde das ganze Verfahren nochmals wiederholt: 26,8 g **4**, insgesamt 127,1 g (80,4%) **4**. Schmp. 162–164° ([9]: 160–162°).

2.3. 5-[*p*-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl-Δ³-1,3-oxazolin (**8**). Zu einer auf 45° erwärmten, intensiv unter N₂ gerührten Suspension von 127,5 g (0,5 mol) **4** in 750 ml (12,9 mol) 2-Propanon wurde innert 5 h

tropfenweise eine Lsg. von 114 g (1,48 mol) NH_4OAc in 625 ml MeOH gegeben. Gleichzeitig wurden 210 ml (1,51 mol) Et_3N eingetropft. Danach wurde das Gemisch weitere 17 h bei 45° unter N_2 gerührt. Dann wurde die Reaktionslg. unter Rühren in 2 l EtOH /1 l H_2O /1 l EtOH /600 ml HCOOH (5proz.) gegossen. Der sich innert 15 min bildende Niederschlag wurde abgenutscht und mit 500 ml H_2O , dann mit 500 ml H_2O /EtOH 1:1 gewaschen: 77 g (52,4%). 8, Schmp. 120–121° ([1]: 122,6°).

3. Identifizierung der Nebenprodukte von 8 (Schema 2). – 3.1. 4-(Dimethylamino)benzil (5). Chromatographie der eingedampften Reaktionslg. an Kieselgel (CH_2Cl_2 /Aceton 95:5), Umkristallisation aus Hexan/ Et_2O . Schmp. 115–116° ([9]: 115–116°).

3.2. 4-[p-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-5-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin (6). Im HPLC des Reaktionsgemisches durch Vergleich mit der authentischen Verbindung [14] bestimmt.

3.3. α -Amino-4-(dimethylamino)-deoxybenzoin (7). Für seine Identifikation im HPLC des Reaktionsgemisches wurde 7 durch Umsetzung von 13 g (51 mmol) 4 mit 40 g (519 mmol) NH_4OAc (p. a. Fluka) in 100 ml AcOH (100proz., p. a. Merck) bei 70° (2,5 h) hergestellt. Verdünnung mit H_2O , Extraktion mit CH_2Cl_2 , Abtrennung der org. Phase, welche ihrerseits mit 6N HCl extrahiert wurde, Eindampfen der salzsauren Lsg. zur Trockne und Umkristallisation des Rückstandes aus MeOH/ Et_2O ergaben 1,2 g 7·HCl (7,2% bzgl. 4). Schmp. 238–239°. IR: 2600, 2440 (–N(CH₃)₂H⁺); 1704 (konj. Keton); 1605 (–NH₃⁺); 1552, 1485 (Aromat); 814 (p-disubst. Benzol); 757, 706 (monosubst. Benzol). ¹H-NMR (80 MHz, (D₆)DMSO): 2,97 (s, (CH₃)₂N); 6,16 (d, H–C(2)); 6,72, 7,94 (Zentren von AA'BB'); 7,51 (m, 5 arom. H); 9,09 (br. NH₃⁺); 11,69 (br. (CH₃)₂NH⁺). MS: 254 (1,2, M⁺), 149 (12), 148 (100), 106 (23), 105 (5), 36 (10, HCl). Anal. ber. für C₁₆H₁₈N₂O·2HCl (327,25): C 58,72, H 6,16, N 8,56; gef.: C 58,79, H 6,05, N 8,49.

3.4. 4,4'-Bis(dimethylamino)- α,α' -iminodi(deoxybenzoin) (9). Das unter Verwendung von BuOH an Stelle von MeOH analog 2.3 erhaltene Rohprodukt liess sich in siedendem EtOH nicht vollständig lösen. Der Rückstand wurde 2mal aus 1,4-Dioxan umkristallisiert. Schmp. 218–219°. IR: 3357 (H–N); 1655 (Keton, konj.); 1598, 1548, 1531 (Aromat); 809 (p-disubst. Benzol); 737, 703 (monosubst. Benzol). ¹H-NMR (80 MHz, (D₆)DMSO): 2,98 (s, (CH₃)₂N); 5,19 (H–C(α,α')); 6,54, 7,80 (Zentren von AA'BB'); 7,37 (m, 5 arom. H, NH). CI-MS: 492 (3, (M + H)⁺), 474 (2, (M + H)⁺–H₂O), 402 (2), 341 (11), 255 (18), 253 (100), 240 (37), 148 (46). Anal. ber. für C₃₂H₃₃N₃O₂ (491,64): C 78,18, H 6,77, N 8,55; gef.: C 77,85, H 6,74, N 8,51.

3.5. 4-[p-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-5-phenyl-3-imidazolin (10). Die Benzol-Lsg. des Rohproduktes aus 2.3 wurde mit 10proz. AcOH und dann mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, eingengt und an Aluminiumoxid (Akt. I, sauer) chromatographiert (Et_2O /Heptan 1:1). Nachdem alles 8 eluiert war, wurde mit EtOH nachgewaschen, die EtOH-Lsg. eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Aceton/ Et_2O 1:4). Umkristallisation aus Et_2O . Schmp. 151–153°. IR: 3360 (H–N); 2822 (CH₃N-Alkyl); 1616 (C=N); 1554, 1532, 1496 (Aromat); 804 (p-disubst. Benzol); 760, 701 (monosubst. Benzol). ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): 1,49, 1,61 (2s, (CH₃)₂C); 1,94 (s, NH); 2,95 (s, (CH₃)₂N); 5,45 (s, H–C(4)); 6,56, 7,57 (Zentren von AA'BB'); 7,33 (fast s, arom. H). Anal. ber. für C₁₉H₂₃N₃ (293,41): C 77,78, H 7,90, N 14,32; gef.: C 77,56, H 7,93, N 14,22.

Wegen der leichten Oxidierbarkeit von 10 zu 12 wurde 10 zwecks Charakterisierung im MS mit Ac₂O/Pyridin acetyliert: MS: 335 (37, M⁺), 320 (55, M⁺–CH₃), 278 (29), 237 (17), 189 (6), 147 (29), 146 (100).

3.6. 4-[p-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-5-phenyl-2H-imidazol (12). Das Reaktionsgemisch aus 2.3 wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit siedendem Heptan extrahiert. Nach dem Eindampfen des Extraktes wurde der Rückstand an Aluminiumoxid (Akt. I, sauer) chromatographiert. Das Benzol-Eluat enthielt 8, das Et_2O -Eluat rohes 12, welches an Kieselgel chromatographiert wurde (Et_2O). Umkristallisation aus Hexan/ Et_2O . Schmp. 116–117°. IR: 2824 (CH₃N-Alkyl); 1619 (C=N); 1584, 1525, 1490 (Aromat); 825 (p-disubst. Benzol); 771, 697 (monosubst. Benzol). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,63 (s, (CH₃)₂C); 2,96 (s, (CH₃)₂N); 6,58, 7,43 (Zentren von AA'BB'); 7,42 (m, arom. H). MS: 291 (36, M⁺), 188 (43, M⁺–C₆H₅CN), 147 (29), 146 (20), 145 (100), 104 (39). Anal. ber. für C₁₉H₂₁N₃ (291,40): C 78,32, H 7,26, N 14,42; gef. C 78,20, H 7,34, N 14,52.

3.7. 2,5-Bis[p-(Dimethylamino)phenyl]-3,6-diphenylpyrazin (13)¹⁾. Synthese als Referenzsubstanz zur HPLC-Identifikation im Reaktionsgemisch aus 2.3: Zu einer Suspension von 16,3 g (64 mmol) 4 und 14,5 g (191 mmol) NH_4OAc in 200 ml MeOH wurden unter Rühren bei 40° innert 10 min 38,3 ml (281 mmol) Et_3N getropft. Das Gemisch wurde noch 2 h bei 40° unter N_2 gerührt, eingedampft und mit Toluol extrahiert. Der nach Abziehen des Toluols verbleibende Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (Et_2O). Die relevanten Fraktionen wurden eingengt und auf –10° abgekühlt: 1 g (3,3%). Schmp. 248–250°. IR: 2812 (CH₃N-Alkyl); 1610 (C=N); 1560, 1528,

¹⁾ Verbindung 13 ist in [15] erwähnt. Jedoch kann die dort angegebene Struktur weder nach der Herstellungsmethode, nämlich aus p-(Dimethylamino)benzoesäure und NH_4OAc in AcOH, noch aufgrund des Schmp. (> 260°) mit 13 identisch sein.

1482 (Aromat, Heteroaromat); 827, 811 (*p*-disubst. Benzol); 780, 700 (monosubst. Benzol). $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 2.99 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 6.65, 7.63 (Zentren von $AA'BB'$); 7.56 (*m*, arom. H). MS: 470 (100, M^+), 469 (37), 468 (6), 453 (4), 220 (9), 205 (4), 110 (4), 83 (4), 69 (6), 57 (8), 43 (6), 32 (3). Anal. ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_4$ (470.62): C 81.67, H 6.43, N 11.91; gef.: C 81.43, H 6.50, N 11.75.

4. Umwandlung 8 in 5-[*p*-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-thiazolin (14). – Eine Lsg. von 26,5 g (90 mmol) **8** und 58,5 g (263 mmol) P_2S_5 in 240 ml Benzol wurde unter Ar 4 h bei Rückflusstemp. gehalten. Danach wurde unter Eiskühlung mit 275 ml 28proz. NaOH und dann mit 1 l H_2O versetzt. Extraktion mit Benzol. Das nach Abziehen des Lsgm. zurückbleibende Rohprodukt wurde an Aluminiumoxid (Akt. I, sauer) chromatographiert (Et_2O). Umkristallisation aus Hexan/ Et_2O : 19,1 g (68,3%) **14**. Schmp. 116–117°. IR: 2802 (CH_3 -N-Alkyl); 1627, 1614 ($\text{C}=\text{N}$); 1579, 1522, 1485 (Aromat); 816 (*p*-disubst. Benzol); 769, 728, 689 (monosubst. Benzol). $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 1.83, 1.91 (2*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 2.90 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 6.10 (*s*, H-C(5)); 6.60, 7.08 (Zentren von $AA'BB'$); 7.32 (*m*, arom. H). MS: 310 (42, M^+), 207 (29, $M^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$), 192 (30), 164 (5), 146 (12), 145 (100), 134 (10), 111 (3), 104 (46), 103 (7), 77 (6), 69 (8), 57 (10), 43 (9), 41 (11). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$ (310.46): C 73.51, H 7.14, N 9.02; gef.: C 73.47, H 7.04, N 8.90.

5. Trennung der Enantiomere von 8. – 5.1. [*p*-(2,2-Dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin-5-yl)phenyl]-trimethylammonium-iodid (**8a**). Zu einer auf 60° erwärmten Lsg. von 20 g (68 mmol) **8** in 400 ml Nitromethan wurden unter Rühren 10 g (70 mmol) MeI in 100 ml Nitromethan getropft. Erneuter Zusatz von 2,5 g (18 mmol) MeI nach 5 h und weitere 10 h Rühren bei 60°. Dann Abkühlung auf –10° und Et_2O -Zugabe bis zur beginnenden Kristallisation. Umkristallisation 2mal aus Aceton/MeOH/ Et_2O : 25,1 g (84,7%) **8a**. Schmp. 177–178°.

5.2. Silbersalz **15** von (–)-2-Oxo-10-bornansulfonsäure. In einer Aufschlämmung von 122,8 g (530 mmol) frisch gefälltem Ag_2O in 1 l H_2O wurden 175 g (752 mmol) (–)-2-Oxo-10-bornansulfonsäure (= (–)-Campher-10-sulfonsäure; freigesetzt aus 187,5 g ihres Ammoniumsalzes (Aldrich)) gelöst. Das Gemisch wurde 24 h bei RT. gerührt, filtriert, eingedampft und der Rückstand in 5 l siedendem MeOH gelöst. Die MeOH-Lsg. wurde filtriert, eingedampft und der Rückstand aus 1,5 l Aceton kristallisiert: 176 g **15** (69% bzgl. Sulfonsäure).

Analog, jedoch unter Verwendung von (+)-2-Oxo-10-bornansulfonsäure-monohydrat (Fluka), wurde das Silbersalz **16** der (+)-2-Oxo-10-bornansulfonsäure hergestellt: 253 g (71,8%) **16**.

5.3. (–)-[*p*-(2,2-Dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin-5-yl)phenyl]trimethylammonium-[2-oxo-10-bornansulfonat] (**8b**). Eine Lsg. von 111,6 g (329 mmol) **15** in 250 ml H_2O wurde unter Rühren tropfenweise mit einer Lsg. von 137 g (214 mmol) **8a** in 1,2 l MeOH versetzt und die Mischung noch 30 min bei RT. gerührt. Nach Abtrennung des ausgefallenen AgI wurde eingedampft, der ölige Rückstand in 1 l CH_2Cl_2 gelöst, filtriert, wieder eingedampft und der Rückstand aus 300 ml Aceton kristallisiert. Umkristallisation aus EtOH/Aceton: 50,5 g (36,5%) **8b**. Schmp. 121–122°. $[\alpha]_{589} = -100,4^\circ$ (H_2O , $c = 1,0$).

Zur Herstellung von (+)-[*p*-(2,2-Dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin-5-yl)phenyl]trimethylammonium-[2-oxo-10-bornansulfonat] (**8c**) wurde analog verfahren: 52 g (38,1%) **8c**. Schmp. 122°. $[\alpha]_{589} = +106,5^\circ$ (H_2O , $c = 1,0$).

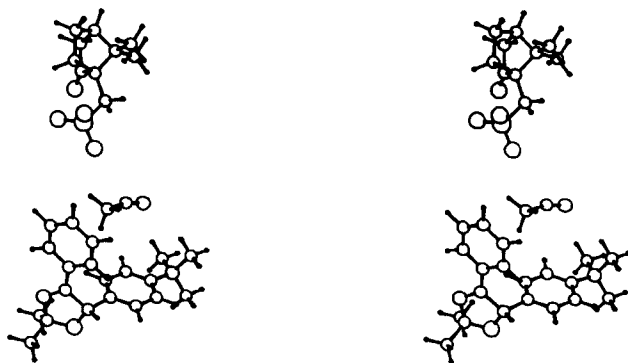


Fig. 2. PLUTO-Stereoprojektion [16] von **8b**²⁾

²⁾ Weitere Daten können bei der Redaktion oder im Cambridge Crystallographic Data Centre angefordert werden.

5.4. (5*S*)-5-[p-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin((+)-(5*S*)-**8**). Eine Lsg. von 46,6 g (86,2 mmol) **8b** in 870 ml Toluol wurde mit 116,5 g (142 mmol) fein pulverisiertem, wasserfreien NaOAc versetzt und 5 h am Rückfluss erhitzt. Abkühlung, Zugabe von 1000 ml H₂O/Et₂O 1:1, Abtrennung der org. Phase, Waschen mit 500 ml H₂O und Trocknen über MgSO₄. Nach dem Abziehen des Lsgm. wurde der ölige Rückstand an Aluminiumoxid (neutral, Akt. I) chromatographiert (Et₂O). Umkristallisation aus EtOH: 13,4 g (52,8%) (–)-(5*S*)-**8**. Schmp. 133–134°. $[\alpha]_{589} = -152,6^\circ$ (CHCl₃, $c = 1,0$).

Bei Anwendung der gleichen Methode zur Herstellung von (5*R*)-5-[p-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin((+)-(5*R*)-**8**) wurden aus 48 g (88,8 mmol) **8c** 16,5 g (63,1%) (+)-(5*R*)-**8** erhalten. Schmp. 133–134°. $[\alpha]_{589} = +152,6^\circ$ (CHCl₃, $c = 1,0$).

6. Röntgenstrukturanalyse. – Kristalle entsprechender Grösse wurden durch langsame Kristallisation von **8b** aus MeCN gewonnen und enthielten das Lsgm. im Kristallgitter im Molverhältnis 1:1 (C₂₀H₂₅N₂O · C₁₀H₁₅O₄S · C₂H₃N, $M = 581,77$).

Kristallkonstanten von (–)-[p-(2,2-Dimethyl-4-phenyl- Δ^3 -1,3-oxazolin-5-yl)phenyl]trimethylammonium-[2-oxo-10-bornansulfonat] (**8b**). Raumgruppe $P2_1$ (monoklin, $z = 2$). Gitterkonstanten: $a = 15,774$ (3), $b = 8,447$ (3), $c = 12,418$ (3) Å; $\beta = 101,17$ (3)°; $V = 1623,39$ Å³. Berechnete Dichte = 1,19 g/cm³, $\mu = 1,02$ cm^{–1}, ($\lambda = 0,71069$ Å; $R = 0,072$). Aufgrund der bekannten absoluten Konfiguration der (–)-Campher-10-sulfonsäure konnte abgeleitet werden, dass das aus **8b** freigesetzte **8** in (–)-(5*S*)-Konfiguration vorliegt (vgl. Fig. 2).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. H. Pfoertner, K. Bernauer, F. Kaufmann, E. Lorch, *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68, 584.
- [2] R. Huisgen, H. Stangl, H. J. Sturm, H. Wagenhofer, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 31; K. Bunge, R. Huisgen, R. Raab, H. Stangl, *Chem. Ber.* **1972**, 105, 1279.
- [3] J. R. Gaines, D. D. Liddel, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1032.
- [4] J. R. Gaines, G. R. Hansen, *J. Heterocycl. Chem.* **1964**, 1, 96.
- [5] E. Jassmann, H. Schulz, *Pharmazie* **1963**, 18, 527.
- [6] G. Kirchner, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1959**, 628, 92.
- [7] N. J. Leonard, B. Zwanenburg, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4456.
- [8] W. J. Middleton, D. Metzger, K. B. Cunningham, C. G. Krespan, *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, 7, 1045.
- [9] H. Staudinger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, 46, 3530.
- [10] W. S. Ide, J. S. Buck, in 'Organic Reactions', John Wiley, New York, 1948, Vol. IV.
- [11] S. S. Jenkins, J. S. Buck, L. A. Bigelow, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52, 4495; *ibid.* **1930**, 52, 5198.
- [12] H. Giezendanner, H. Heimgartner, B. Jackson, T. Winkler, H.-J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **1973**, 56, 2611.
- [13] I. Gan, J. Korth, B. Halpern, *Synthesis* **1973**, 4, 494.
- [14] F. Montavon, unveröffentlicht.
- [15] Gevaert, *Photo-Producten, N.V.*, Belg. Patent No. 595'696 (1.2.61).
- [16] W. D. S. Motherwell, Cambridge Crystallographic Data Centre.