

Cer(IV) Oxidationen, 10. Mitt.^{1,2)}:Oxidation von ω -Phenylalkyldicarbonyl- und dicarbonyl-analogen VerbindungenUlrike Holzgrabe^{+)*}, Jürgen Reinhardt und Gabriele Zlotos

Pharmazeutisches Institut der Universität, Kreuzbergweg 26, 53115 Bonn

Eingegangen am 9. November 1993

Die Oxidation der ω -Phenylalkylmalonsäurederivate **1a-f** führt nicht nur zu Cyclisierungsprodukten **2**, sondern auch zu offenkettigen Nitro-, Alkohol- und Acetoxyderivaten **3-7**. Es wird eine empfindliche Abhängigkeit der Produktverteilung von Reaktionstemp. und Wassergehalt des Reaktionsmediums sowie der Natur der Carbonylgruppen beobachtet. Das während der Reaktion entstehende Ce^{3+} -Ion ist für die Entstehung offenkettiger Nebenprodukte verantwortlich.

Der Aufbau von C-C-Bindungen stellt eine der wichtigsten Aufgaben in der präp. org. Chemie dar. Eine Möglichkeit, dieses Ziel zu erreichen, ist die oxidative C-C-Verknüpfung mit Hilfe von Übergangsmetallreagenzien. Die ersten Beispiele dafür waren die Phenoloxidationen mit $Fe(III)$, die große Bedeutung besonders bei der Alkaloidsynthese gewonnen haben³⁾. Daneben wurden noch weitere Reagenzien, wie $Mn(III)$ - und $Ce(IV)$ -Verbindungen gefunden, die oxidative Cyclisierungen ermöglichen⁴⁾.

Unser Augenmerk richtete sich dabei vor allem auf die Cyclisierung von vielseitig substituierten *N*-Benzyl- β -aminoketonen zu pharmakologisch interessanten Tetrahydroisochinolininen mit dem System $Ce(IV)$ -sulfat/ H_2SO_4 ^{1,5)}. Durch detaillierte Untersuchung des Reaktionsverlaufes am Beispiel von *N*-Benzyl-4-piperidonon und offenkettigen *N*-Benzyl- β -aminoketonen konnte ein radikalischer Mechanismus über α -Oxoalkyldikale $R-\dot{C}(C=O)_2$ plausibel gemacht werden⁶⁾. Die Entstehung von hydroxylierten, ringgeschlossenen Produkten bei der $Ce(IV)$ -sulfat-induzierten Cyclisierung wurde ebenfalls über radikalische Zwischenstufen erklärt. Indiz dafür ist ein im ESR-Spektrum nachgewiesenes Peroxyradikal, welches über verschiedene Wege zum beobachteten Alkohol reagieren könnte⁶⁾. Um die Möglichkeiten und Grenzen der durch $Ce(IV)$ -Salze induzierten Cyclisierungsreaktionen abzustecken, wurden Ringschlußreaktionen an analogen, stickstofffreien Edukten untersucht. Wie wir kürzlich zeigen konnten²⁾, verläuft die Reaktion von 3-Phenylpropylmalonsäurediethylester (**1b**) (Schema 1) mit $Ce(IV)$ -ammoniumnitrat (CAN) in Eisessig komplexer als erwartet: Es wurde eine empfindliche Abhängigkeit des Reaktionsverlaufes sowohl vom Wassergehalt als auch von der Reaktionstemp. beobachtet. Neben dem erwarteten cyclischen Produkt wurden offenkettige Nebenprodukte, darunter eine Nitroverbindung isoliert.

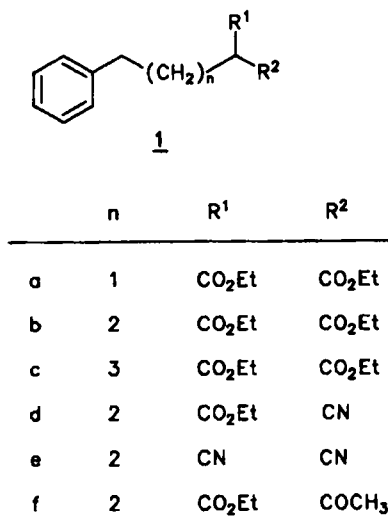
Dies steht im Widerspruch zu Untersuchungen von *Citterio et al.*⁷⁾ ebenfalls an 3-Phenylpropylmalonsäurediethylester mit CAN/Essigsäure; hier wird als stickstoffhaltiges Nebenprodukt ausschließlich ein Nitrat beschrieben, dessen Bildung durch Ligandenaustausch mit dem Reagenz erklärt wird. *Baciacchi et al.*⁸⁾ finden dagegen bei der CAN-induzierten Cyclisierung von Dimethyl-4-pentenylmalonaten in Essigsäure sowohl ein Nitrat als auch - in absol. Essigsäure - ein Nitroderivat.

^{+) Herr Prof. Dr. H.J. Roth zum 65. Geburtstag gewidmet.}

Cerium(IV) Oxidations, X^{1,2)}: Oxidation of ω -Phenylalkyldicarbonyl- and Dicarbonyl-analogous Derivatives

Oxidations of the ω -phenylalkylmalonate derivatives **1a-f** afford cyclization products **2** as well as nitro-, alcohol and acetoxy compounds **3-7**. The distribution of products depends sensitively on the temp. and on the water content of the reaction medium and as well on the chemical nature of the carbonyl functions. Ce^{3+} -ion formed during the reaction is responsible for the observed ring-opened side products.

Um zu einem besseren Verständnis dieser Reaktionen zu kommen, haben wir systematische Untersuchungen zum Reaktionsverlauf durchgeführt. Ausgehend von den Edukten **1a-f** (Schema 1) wurde der Einfluß vom Wassergehalt des Lösungsmittels, von Reaktionstemp. und Reaktionszeit auf die Produktverteilung untersucht.



Schema 1: Ausgangsprodukte für die CAN-Oxidation

Synthese der Edukte

Die Substanzen **1a-c** lassen sich durch Reaktion der entspr. ω -Phenylalkylbromide mit Malonsäurediethylester in Ethanolatlösung in guten Ausb. darstellen⁹⁾. Wenn als CH-acide Komponente Cyanessigsäureethylester bzw. Acetessigester eingesetzt werden, erhält man die Verbindungen

1d und 1f. Die Synthese des Dinitrils **1e** geht von 2-Cyano-5-phenyl-valeriansäureethylester aus, der mit konz. Ammoniak in das entspr. Säureamid überführt und durch Zusatz von POCl_3 zu der Zielverbindung dehydratisiert wird¹⁰⁾.

Ergebnisse

Produktverteilung

Die nach Umsetzung der Ausgangsverbindungen **1a-f** in Essigsäure mit CAN entstehenden Produkte sind in Schema 2 zusammengefaßt.

Es zeigt sich, daß nur die Malonesterderivate **1a** und **1b** sowie das Cyanoesterredukt **1d** und das Dinitril **1e** cyclisieren. Bei den stickstofffreien Derivaten **1a-c** wird zusätzlich die Bildung der entspr. Alkohol-, Acetoxy- und Nitroderivate **3-5** beobachtet. Bei der Umsetzung von **1c** wurde eine weitere Acetoxyverbindung gefunden, deren Acetoxygruppe in Benzylstellung eingeführt ist. Da dieses Derivat nicht isoliert werden konnte, wurde die Struktur nur aus den Massenspektren abgeleitet (Exp. Teil).

Bei den Cyano-Derivaten **1d** und **1e** wurden nur die cyclischen Produkte **2d** und **2e** eindeutig identifiziert. In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen traten eine Vielzahl von Nebenprodukten auf, die nicht gereinigt und identifiziert werden konnten. Die gc Analyse dieser Reaktionsansätze deutet auf eine Zersetzung der Ausgangssubstanzen hin.

Auch bei der Oxidation der Verbindung **1f** bilden sich, unabhängig von den Reaktionsbedingungen, viele Komponenten. Es konnten nur die Nitroverbindung **6f** und die Dinitroverbindung **7f** isoliert werden.

Bei keiner der untersuchten Ausgangssubstanzen wurde eine Nitratbildung wie bei Citterio *et al.*⁷⁾ beobachtet. Die Strukturen aller isolierten Substanzen wurden durch ^1H -NMR, ^{13}C -NMR-, IR- und massenspektroskopische Befunde belegt (Exp. Teil).

Einfluß der Reaktionszeit

Sauerstoff- und stickstoffhaltige Derivate zeigen stark divergierende Reaktionszeiten: während **1a-c** und **1f** bei 80°C nach max. 30 min vollständig umgesetzt sind, haben die Edukte **1d** und **1e** erst nach 8 h vollständig reagiert.

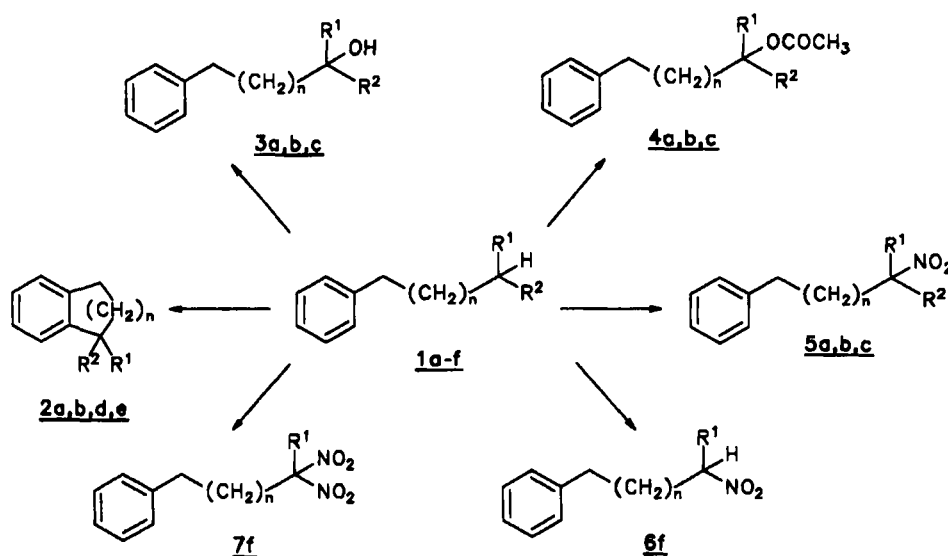
Einfluß der Temp. und des Wassergehaltes

Da die Untersuchungen an **1b** eine deutliche Abhängigkeit der Produktzusammensetzung von Temp. und der Qualität der eingesetzten Essigsäure zeigten²⁾, wurden analoge Experimente mit den Substanzen **1a-e** durchgeführt (Abb. 1).

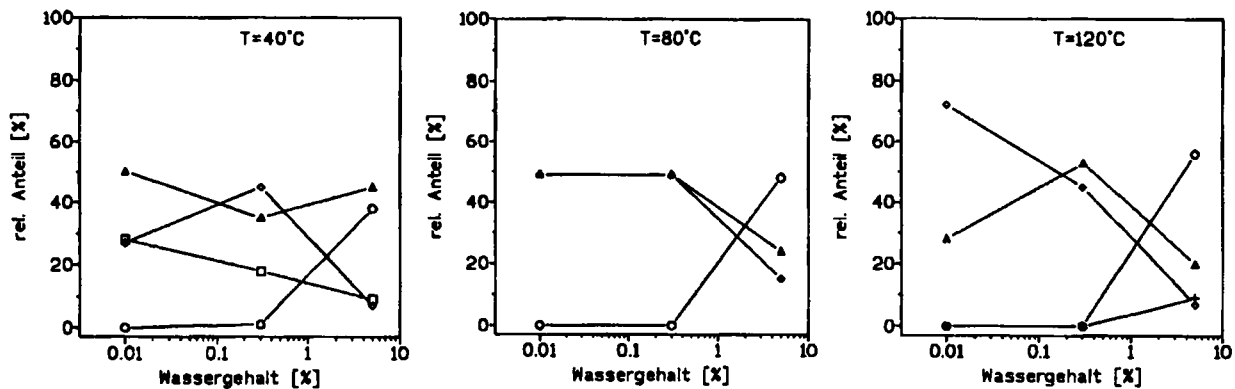
Dazu wurden die Ausgangssubstanzen im molaren Verhältnis CAN:Substrat = 2:1 in Essigsäure mit 0.01%, 0.3% und 5% Wassergehalt bei 40°C, 80°C und 120°C umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 180 min abgebrochen und die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches nach Aufarbeitung gc bestimmt. Die Daten in den Grafiken stellen Mittelwerte aus Doppel- bzw. Vierfachbestimmungen dar. Schwankungen von $\pm 5\%$ des relativen Anteils liegen im Bereich der Standardabweichung. Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit ist die Abszisse logarithmisch skaliert.

Substanz **1a** wird nur bei höheren Temp. vollständig umgesetzt. Unabhängig von der Reaktionstemp. wird erst bei einem Wassergehalt von 5% das cyclische Produkt **2a** beobachtet. Das hydroxylierte Derivat **3a** wird durch einen erhöhten Wasseranteil diskriminiert. Auch die Bildung des Nitroderivates **5a** wird bei höherem Wassergehalt und einer Reaktionstemp. von 120°C unterdrückt. Nebenprodukte werden nur bei hohen Temp., das acetoxylierte Produkt **4a** wird nicht beobachtet (Abb. 1.1).

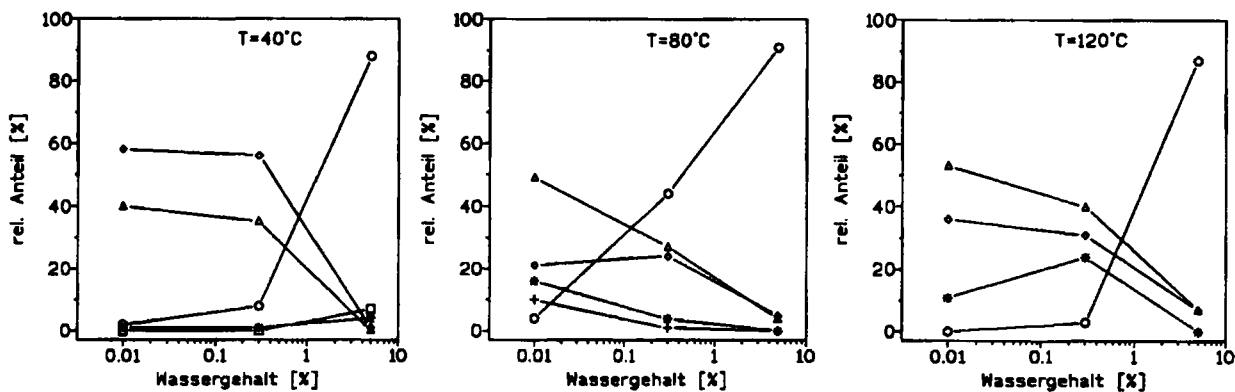
Bei der Umsetzung von **1b** zeigte sich ein deutlicher Trend (Abb. 1.2): das cyclische Produkt **2b** bildet sich bevorzugt bei einem Wassergehalt von 5%, unabhängig von der Reaktionstemp. Im Gegenzug verringert sich der Anteil



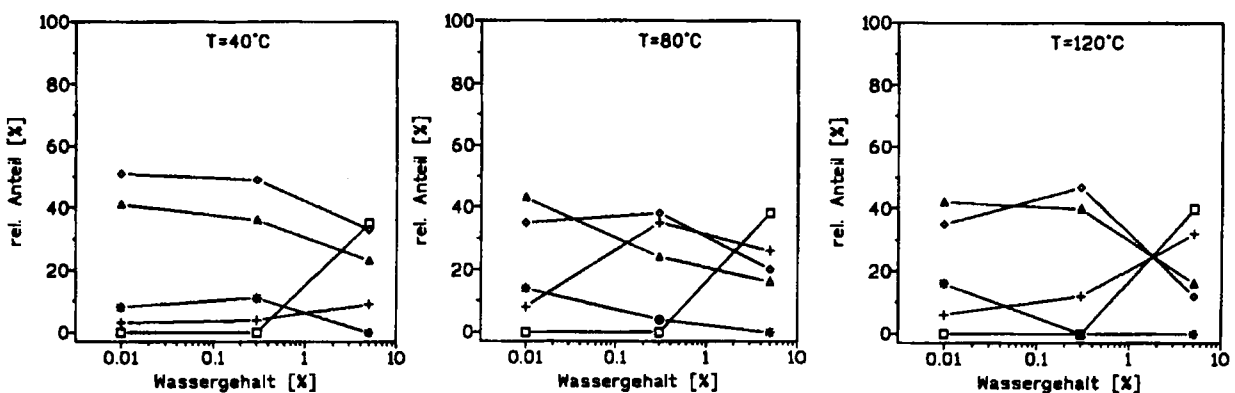
Schema 2: Oxidationsprodukte der ω -Phenylalkyldicarbonyl- bzw. carbonylanalogen Verbindungen.



1.1: Produktverteilung versus Wassergehalt Edukt 1a



1.2: Produktverteilung versus Wassergehalt Edukt 1b



1.3: Produktverteilung versus Wassergehalt Edukt 1c

Edukte und Produkte: □ :1; ○ :2; ◇ :3; * :4; Δ :5; + :Andere

Abb. 1: Fortsetzung

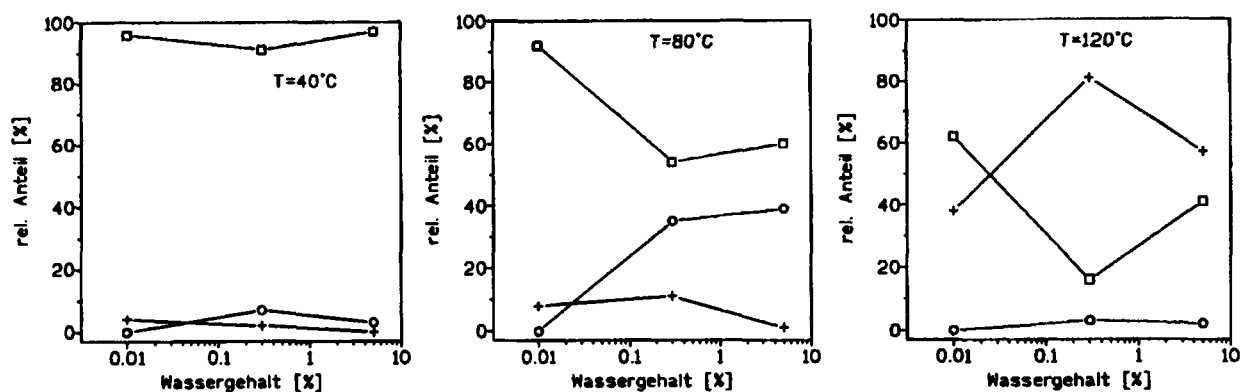


Abb. 1.4: Produktverteilung versus Wassergehalt Edukt 1d

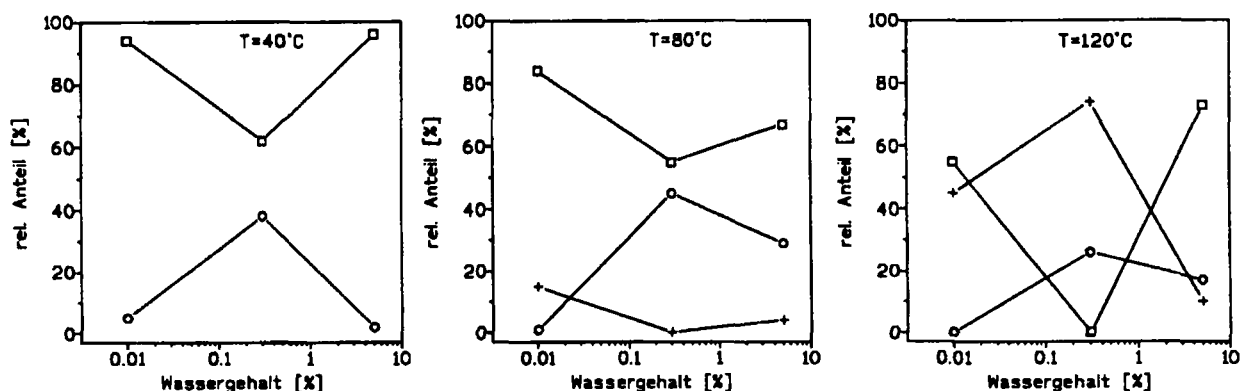


Abb. 1.5: Produktverteilung versus Wassergehalt Edukt 1e

Edukte und Produkte: $\square$:1; $\circ$:2; $\diamond$:3; $*$:4; Δ :5; $+$:Andere

Abb. 1: Produktverteilung der Reaktion von 1a-e in Abhängigkeit vom Wassergehalt des Lösungsmittels und der Reaktionstemp.

der Nebenprodukte 3b, 4b und 5b. Diese bilden sich bevorzugt bei niedrigen Wassergehalten und niedrigen Temp.²⁾

Das Edukt 1c bildet unter keinen der untersuchten Reaktionsbedingungen ein 7-gliedriges, cyclisches Produkt. Der Einfluß der Reaktionstemp. auf die Produktzusammensetzung ist nicht so deutlich wie im Fall der Edukte 1a und 1b. Interessanterweise führt ein erhöhter Wasseranteil zu einer unvollständigen Umsetzung des Eduktes, ein Verhalten, das sich deutlich von dem der Edukte 1a und 1b unterscheidet. Bei niedrigen Temp. wird die Bildung des Alkohols 3c und der Nitroverbindung 5c bevorzugt. Die Bildung der Acetoxyverbindung 4c wird durch niedrige Wassergehalte und Temp. gefördert. Zusätzlich treten in relativ hohen Anteilen (10-30%) Nebenprodukte auf, die weder isoliert noch deren Struktur geklärt werden konnte. Bei einer dieser Substanzen könnte es sich um eine Verbindung handeln, bei der eine Acetoxymfunktion in α -Position zum Aromaten eingeführt worden ist (Abb. 1.3).

Wie erwähnt, werden bei der Oxidation des Nitrils 1d deutlich höhere Temp. zur vollständigen Umsetzung benötigt: während bei 40°C fast keine Reaktion in 180 min zu beobachten ist, erhält man bei 80°C bereits einen relativen Anteil von 40% Tetralinderivat 2. Durch Steigerung der Temp. auf 120°C wird dieser Anteil nicht weiter vergrößert, statt dessen tritt Zersetzung der Ausgangsprodukte ein (Abb. 1.4).

Das Dinitril 1e reagiert bevorzugt bei einem Wassergehalt von 0.3% zu dem Tetralin 2e. Ein Wasseranteil von 5% führt nicht zu einer Steigerung des cyclischen Anteils. Bei höheren Temp. sinkt der Anteil an Edukt, dafür beobachtet man auch hier eine deutliche Zersetzung von 1e (Abb. 1.5).

Bei den Edukten 1d und 1e kann bei einem Wassergehalt von 5% und einer Reaktionszeit von 8 h ein Anteil von > 80% an cyclischem Produkt erreicht werden (Tab. 1, Exp. Teil).

Diskussion

Die Untersuchungen zum Verhalten unterschiedlicher Substrate bei oxidativen Cyclisierungsreaktionen mit CAN in Eisessig zeigen zum einen eine hohe Empfindlichkeit des Reaktionsverlaufs insbesondere vom Wassergehalt des Reaktionsmediums. Auf der anderen Seite spielt die Struktur der oxidierten Substrate eine wichtige Rolle: stark elektronenziehende Substituenten unterstützen die Bildung eines α -Oxoalkylradikals, so daß sich nur entspr. substituierte Derivate cyclisieren lassen. Die Beobachtung, daß die Monocarbonylverbindung 1-Phenylhexan-1-on nicht cyclisiert werden konnte, bestätigt dies¹¹⁾. Die Bildung von 7-Ringen durch Addition eines Radikals an das aromatische System scheint ebenfalls nicht möglich. Bei allen Ausgangsverbindungen (mit Ausnahme von **1c** und **1f**) führt ein höherer Wasseranteil zu höheren Ausb. an cyclischem Produkt. Dabei sollte eine Temp. von ca. 80°C eingehalten werden, um eine vollständige Umsetzung zu erreichen. Bei keinem der charakterisierten Produkte handelt es sich um Zwischenprodukte. Durch unabhängige Experimente konnte gezeigt werden, daß sich **3-7** nicht durch erneute Reaktion mit CAN/Eisessig ineinander und nicht in **2** überführen lassen.

Einen Vorschlag zum Mechanismus der Reaktion gleicher oder ähnlicher Substrate machen Citterio *et al.*⁷⁾ (Schema 3).

Danach verläuft die Reaktion mit hoher Wahrscheinlichkeit über ein oxidativ gebildetes α -Oxoalkylradikal **I**, das mit dem aromatischen System ein ringgeschlossenes Radikal **II** bilden kann. Durch Umsetzung dieser Zwischenstufe mit CAN entsteht - unter Abspaltung eines Protons - das Indan- bzw. Tetralinderivat.

Dies entspricht dem von uns vorgeschlagenen Mechanismus für die Umsetzung von *N*-Benzyl- β -aminoketonen mit Cer(IV)-Salzen⁶⁾.

Der von uns beobachtete geringe Anteil an cyclischen Produkten bei niedrigen Wassergehalten kann mit der schlechten Löslichkeit des CAN in trockener Essigsäure, die einer hohen Umsetzung nach obigem Schema entgegensteht, erklärt werden. Somit steht in nahezu wasserfreiem Medium noch genügend Edukt zur Bildung der Nebenprodukte **3-5** zur Verfügung. Die Entstehung der Nebenprodukte wird in^{7,12)} durch die Reaktion der radikalischen Zwischenstufe **I** mit Lösungsmittelmolekülen (Bildung der

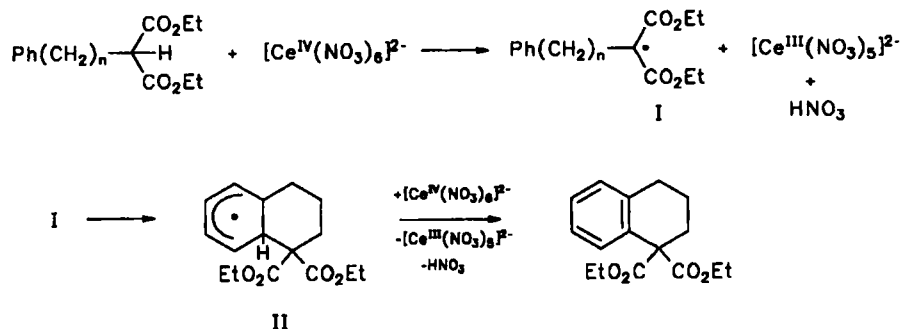
Acetoxyverbindung) oder Ligandenaustauschprozessen zwischen dem Radikal und CAN erklärt, bei dem es erneut zu einer Reduktion des Zentralatoms kommt. Nach⁷⁾ stabilisiert sich das α -Oxoalkylradikal durch Koordinierung mit einem Cer(III)-Ion. Der so gebildete Komplex läge im Gleichgewicht mit einem Cer(IV)-enolat vor:



Kinetische Studien der CAN-induzierten Addition von Malonylradikalen an Styrene¹²⁾ deuten dagegen *nicht* auf die Beteiligung von metallkoordinierten Radikalen als Zwischenstufen hin. Die Bildung der Nitroderivate **5** ließe sich aber auch unter der Annahme verstehen, daß sich in trockener Essigsäure durch Autoprotolyse der während der Reaktion frei werdenden HNO_3 Nitryl-Ionen NO_2^+ bilden¹³⁾, die ebenfalls mit dem Radikal **I** reagieren. Als wasserentziehendes Reagenz fungiert Acetanhydrid, das in geringer Menge in trockener Essigsäure vorliegt. Bei hohem Wasseranteil des Lösungsmittels entfällt diese Reaktionsmöglichkeit, so daß - wie beobachtet - die Nitrierung diskriminiert und die Ringschlußreaktion bevorzugt wird. Wird die Reaktion in Essigsäure mit max. 5% Acetanhydrid durchgeführt, beobachtet man die gleiche Produktzusammensetzung, wie bei absol. Essigsäure. Wird der Gehalt an Acetanhydrid erhöht, wird dieses bevorzugt durch CAN oxidiert und das Edukt nicht mehr umgesetzt.

Um diese These zu prüfen und zu klären, ob Ce(IV) oder Ce(III) an der Nitrierung beteiligt sind, wurde **1b** in Gegenwart von $\text{Ce}(\text{OH})_4$, Cer(III)ammoniumnitrat, CeCl_3 und HNO_3 /Eisessig ohne Cer-Reagenz umgesetzt:

1. Bei der Reaktion von **1b** mit Cer(IV)hydroxyd (Verhältnis 1:2, $T = 80^\circ\text{C}$) in wäßriger Essigsäure entsteht ausschließlich das cyclische Produkt **2b**. Wegen der schlechten Löslichkeit dieses Salzes wird allerdings nur wenig **1b** umgesetzt.
2. Setzt man Cer(III)ammoniumnitrat ein, beobachtet man sowohl die Bildung des Alkohols **3b** als auch der Nitroverbindung **5b**. Das gleiche Ergebnis liefert die Umsetzung in einer HNO_3 /Eisessig-Mischung in Gegenwart von Cer(III)chlorid.
3. Wird die letzte Umsetzung ohne Cer(III)-Verbindungen durchgeführt, tritt keine Reaktion ein.



Schema 3: Reaktionsverlauf der oxidativen Cyclisierung von ω -Phenylalkylmalonsäurederivaten nach⁷⁾.

Damit stellt sich der Reaktionsverlauf komplexer dar, als bislang angenommen: Auf der einen Seite verläuft die Cyclisierungsreaktion durch *radikalische* Substitution an den Aromaten. Auf der anderen Seite kann die Bildung der Nitroprodukte über einen *nicht-radikalischen* Mechanismus erklärt werden, bei dem möglicherweise Nitrat- und/oder Nitryl-Ionen über eine Cer(III)-koordinierte Zwischenstufe mit dem Substrat reagieren.

Da die stickstoffhaltigen Derivate **1d** und **1e** keine "passenden" Koordinierungsstellen besitzen, also eine Reaktion mit Cer(III)salzen hier nicht auftreten kann, entstehen keine Alkohol- und Nitroverbindungen, sondern nur cyclische Produkte, deren Bildung, wie beobachtet, unabhängig vom Wassergehalt des Reaktionsmediums ist.

Unklar bleibt die Bildung der hydroxylierten Produkte **3** und der Acetate **4**. Auch hier scheint aufgrund des Einflusses von Cer(III)-Salzen ein nicht-radikalischer Mechanismus wahrscheinlich. Ein radikalischer Mechanismus müßte weitgehend unabhängig vom Lösungsmittel ablaufen. Da separat durchgeführte Umsetzungen von **1b** in Methanol und Acetonitril aber jeweils nur zum cyclischen Produkt **2b** und nicht zum Alkohol **3b** führten (bei deutlich herabgesetzter Reaktionsgeschwindigkeit), ist die Abhängigkeit der Alkoholbildung vom Lösungsmittel belegt; somit scheint die Annahme eines Reaktionsverlaufes ohne radikalische Zwischenstufen plausibel. Die Bildung der Acetoxyderivate ist wiederum mit einem radikalischen Mechanismus vereinbar, bei dem **1** zum Carbeniumion oxidiert wird und dann mit der Essigsäure reagiert. Die Tatsache, daß bei der Umsetzung mit Cer(III)-Verbindungen keine Acetate nachgewiesen werden konnten, stützt diese These. Möglicherweise spielen bei dieser Reaktion auch Cer-Komplexe, wie das in CAN/Essigsäure nachgewiesene $\text{Ce}(\text{NO}_3)_4(\text{CH}_3\text{COOH})_2$ ¹⁴⁾ eine Rolle.

Zusammenfassend belegen unsere Untersuchungen, daß die oxidative Cyclisierung mit CAN/Eisessig eine interessante Möglichkeit zur Synthese derivatisierter Indan- und Tetralinderivate darstellt. Durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen lassen sich die cyclisierten Verbindungen in guten Ausb. herstellen (Tab. 1, Exp. Teil). Dagegen liegt noch keine endgültige Erklärung des Reaktionsmechanismus vor. Bei der Reaktion in Eisessig muß von zwei prinzipiell unterschiedlichen Reaktionen ausgegangen werden:

- der oxidativen Bildung eines Radikals und dessen Addition an den Aromaten. Durch Umsetzung dieses Radikals mit dem Lösungsmittel nach Oxidation bilden sich die entspr. Acetoxyderivate.
- der Umsetzung einer Cer(III)-Spezies mit nicht verbrauchtem Edukt. Diese führt auf wahrscheinlich nicht-radikalischem Weg zu den Nitro- und Alkoholderivaten.

Über die Bildung der hydroxylierten Derivaten kann bislang nur spekuliert werden: Entscheidend ist die Herkunft des OH-Sauerstoffs. Darüber könnten Experimente mit ¹⁸O-markierter Essigsäure Auskunft geben. Geplant sind weitere Untersuchungen, insbesondere kinetische Studien zur Komplexbildung von Cer(III)-Verbindungen mit Carbonyl- und Nitril-Gruppen, um einen tieferen Einblick in den Reaktionsablauf zu erhalten.

Die Autoren danken dem Fond der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung sowie Frau S. Paszkiet und M. Schneider für NMR-Spek-

tren, Herrn Dr. G. Eckhardt, Chemische Institute der Universität Bonn, und Herrn Dr. M. Neugebauer für Massenspektren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Schmelzpunktapparat nach Dr. Tottoli (Büchi), unkorrt.- IR-Spektren: Perkin Elmer 298.- ¹H-NMR-Spektren: Varian XL 300 (299.956 MHz), ¹³C-NMR-Spektren: Varian XL300 (75.433 MHz).- Massenspektren (70 eV): Kratos MS 50.

Die Essigsäure (Riedel-de Haen) (0.3% Wasser) wird durch Zugabe von 10 g P₄O₁₀ (Fluka) auf 100 g Säure und anschließende Destillation getrocknet (0.01% Wasser). Der Wassergehalt der Essigsäure wurde mit einem Methrom Karl-Fischer Titrator E551 und die Produktzusammensetzung mittels gc Analysen bestimmt: **1a**, **1b**: Gaschromatograph Packard Modell 428, Säule Glas, 2 m · 2 mm, SE-30, Silicon Gum-Rubber, 3.8% auf Chromosorb W-AW, DMCS 80-100 mesh. Injektortemp. 180°C, Detektortemp. 280°C (FID), Säulentemp. 160°C. Trägergas H₂, Vordruck 0.85 at.- **1c**, **1d**: Gaschromatograph Varian Modell 3700, Säule DB-5, Fused Silica, 30 m, 0.25 mm i.D., 0.25 µm Filmdicke. Injektortemp. 180°C, Detektortemp. 280°C (FID), Säulentemp. 160°C. Trägergas H₂, Vordruck 0.85 at.- GC/MS-Messungen: Finnigan/MAT 1020 B (70 eV). Kapillarsäule DB-5, Fused-Silica, 30 m, 32 µm i.D., 0.25 µm Filmdicke.

Chemikalien

CAN (99%): Merck; CeCl₃ · 7 H₂O (98%): Fluka; Ce(OH)₄: Aldrich; 2 · NH₄NO₃ · Ce(NO₃)₃ · 4 H₂O wurde nach Wolff¹⁵⁾ synthetisiert.

Reaktionsbedingungen der Oxidation

0.6 mMol der Cerverbindung werden in 20 mL Essigsäure bei 80°C gelöst, die Lösung wird 60 min mit N₂ gespült. Anschließend wird die Reaktionstemp. eingestellt, dann werden 0.3 mMol Edukt zugegeben. Nach Beendigung der Umsetzung wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 10 mL Wasser aufgenommen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 10 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wird mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (Merck) 0.040-0.063 mm mit Dichlormethan/Cyclohexan = 70:30 getrennt.

Die Umsetzung von **1b** in Methanol und Acetonitril erfolgt analog. Allerdings wird eine Reaktionstemp. von 40°C eingehalten. Die Umsetzungen mit Cer(III)chlorid, Cer(III)ammoniumnitrat und HNO₃ (65%)/Essigsäure wurden wegen des Wassergehaltes der Reagenzien in trockener Essigsäure (0.01%) durchgeführt. Der Cer(IV)gehalt im Reaktionsansatz wurde durch Titration mit essigsaurer Hydrochinonlösung gegen Ferroin bestimmt¹⁶⁾. Analytische und spektroskopische Daten siehe Tab. 2. Bei der MS-Messung der Nitroderivate in Tab. 2.4 und 2.5 mußte

Tab. 1: Optimierte Reaktionsbedingungen zur Cyclisierung der Verbindungen **1a**, **1b**, **1d** und **1e**

	rel. Anteil 2 [%] [*]	Wassergehalt [%]	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%] ^{**}
1a	83	20	80	3	67
1b	91	5	80	1	88
1d	86	5	80	8	60
1e	94	5	80	8	65

^{*} nach gaschromatographischer Analyse

^{**} nach chromatographischer Reinigung

Tab. 2: Analytische und spektroskopische Daten der Verbindungen 2-7 (NMR (CDCl₃), IR (NaCl-Film), MS (70 eV))

Tab. 2.1: Verbindungen 2a, 2d, 2e

	Summenformel MG HR-MS*	Ausbeute [%]	Smp. [°C]	¹ H-NMR (δ (ppm))	¹³ C-NMR (δ (ppm))	MS (m/z)	IR (cm ⁻¹)
2a	C ₁₅ H ₁₈ O ₄ (262.1) 262.1205 (±0.0)	67	Öl	1.26 (t, J = 7 Hz, 6H, 2-CH ₃ Ethyl), 2.71 (t, J = 7 Hz, 2H, CH ₂), 3.04 (t, J = 7 Hz, 2H, CH ₂), 4.22 (q, J = 7 Hz, 4H, 2-CH ₂ Ethyl), 7.21- 7.60 (m, 4H, CH _{arom})	170.5 (CO), 144.2 u. 139.1 (C _{arom}), 128.4, 126.5, 126.4 u. 124.4 (CH _{arom}), 65.7 (CR ₂), 61.6 (2-CH ₂ Ethyl), 34.1 u. 30.9 (2-CH ₂), 14.1 (2-CH ₃ Ethyl)	262 (M ⁺ , 80%), 189 (95), 188 (80), 143 (55), 133 (55), 115 (100)	2920, 1725, 1445, 1220, 740
2d	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ (229.2) 229.1106 (+0.4)	60	38	1.33 (t, J = 7 Hz, 3H, CH ₃ Ethyl), 1.91-2.12 (m, 2H, CH ₂), 2.35-2.54 (m, 2H, CH ₂), 2.86 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH ₂), 4.31 (q, J = 7 Hz, 4H, CH ₂ Ethyl), 7.15-7.41 (m, 4H, CH _{arom})	168.6 (CO), 136.4 u. 129.7 (C _{arom}), 129.9, 128.7, 128.3 u. 126.7 (CH _{arom}), 120.0 (CN), 63.1 (CH ₂ Ethyl), 47.7 (CR ₂), 32.8, 28.5 u. 19.3 (3-CH ₂), 14.0 (CH ₃ Ethyl)	229 (M ⁺ , 0%), 157 (90), 156 (75), 130 (40), 129 (100)	(KBr) 2930, 2240, 1735, 1440, 1230, 755
2e	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ (182.1) 182.0844 (±0.0)	65	68	2.07-2.15 (m, 2H, CH ₂), 2.52-2.57 (m, 2H, CH ₂), 2.91 (t, 2H, J = 6.5 Hz, CH ₂), 7.15-7.41 (m, 4H, CH _{arom})	135.6 u. 126.6 (C _{arom}), 130.3, 130.1, 128.7 u. 127.6 (CH _{arom}), 116.1 (CN), 35.6 (CR ₂), 33.9, 27.7 u. 19.1 (3-CH ₂)	182 (M ⁺ , 55%), 155 (90), 154 (30), 104 (100)	(KBr) 2940, 2240, 1445, 765

* Abweichungen in Millimassen in Klammern.

bei hohem Dampfdruck gemessen werden, um einen Molpeak zu erhalten. Daher treten (M + 1)⁺-Ionen auf¹⁷⁾. Daten der Verbindungen 2-5b siehe²⁾. Da die Acetoxyverbindungen 4a-c nicht isoliert werden konnten, wurden sie aus den Alkoholen 3a-b durch Umsetzung mit Acetanhydrid synthetisiert¹⁸⁾. Die Massenspektren der synthetisierten und der durch GC-MS-Messungen identifizierten Substanzen sind identisch. Präp. Ausbeuten wurden nur für die cyclischen Verbindungen 2 ermittelt. Alle anderen Substanzen wurden nur zu analytischen Zwecken gereinigt.

Literatur

8. Mitt.: U. Holzgrabe, E. Inkmann, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1993**, 326, 209-215.
9. Mitt.: U. Holzgrabe, J. Reinhardt, E. Stoll, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1993**, 326, 985-987.
- O.P. Dhingra in *Oxidations in Organic Chemistry*, Part D (Ed.: W.S. Trahanovsky), Academic Press, New York **1982**, Kap. 3, S. 207ff.
- A. Citterio, R. Santi in *Free Radicals in Synthesis and Biology* (Ed.: F. Minisci), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1989**, S. 187-212.
- U. Holzgrabe, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, 320, 647-654.
- U. Holzgrabe, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1989**, 322, 137-140.
- A. Citterio, M. Nicolini, R. Sebastiano, M.C. Carvajal, S. Cardani, *Gazz. Chim. Ital.* **1993**, 123, 189-195.
- E. Baciocchi, A.B. Paolobelli, R. Ruzziconi, *Tetrahedron* **1992**, 48, 4617-4622.
- L.F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen*, G. Thieme Verlag, New York **1991**, S. 497.
- J.K. Williams, E.L. Martin, W.A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 919-922.
- U. Holzgrabe, J. Reinhardt, unveröffentlichte Ergebnisse.
- E. Baciocchi, B. Giese, H. Farshchi, R. Ruzziconi, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5688-5691.
- J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1985**, S. 468ff.
- T.W. Martin, J.M. Burk, A. Henshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1097-1104.
- H. Wolff, *Z. Anorg. Chem.* **1905**, 45, 97-99.
- G.P. Rao, A.R.V. Murthy, *Z. Anal. Chem.* **1960**, 177, 86-89.
- G. Eckhardt, persönliche Mitteilung.
- W. Steglich, G. Höfle, *Synthesis* **1972**, 619-621.

Tab. 2.2: Verbindungen 3a und 3c

	Summenformel MG HR-MS*	Smp. [°C]	¹ H-NMR (δ (ppm))	¹³ C-NMR (δ (ppm))	MS (m/z)	IR (cm ⁻¹)
3a	C ₁₅ H ₂₀ O ₅ (280.3) M ⁺ +1: 281.1382 (-0.7)	Öl	1.28 (t, 6H, J = 7 Hz, 2-CH ₃ Ethyl), 2.37 (m, 2H, CH ₂), 2.69 (m, 2H, CH ₂), 3.89 (s, 1H, OH), 4.23 (q, 4H, J = 7 Hz, 2-CH ₂ Ethyl), 7.16-7.32 (m, 5H, CH _{arom})	170.2 (CO), 140.9 (ipso- C _{arom}), 128.4 u. 125.9 (CH _{arom}), 78.5 (C-OH), 62.5 (CH ₂ Ethyl), 36.4 u. 29.5 (CH ₂), 14.1 (CH ₃ Ethyl)	281 (M ⁺ +1, 0.29%), 189 (45), 176 (95), 148 (50), 133 (50), 120 (55), 105 (60), 91 (100), 47 (60)	3490, 2980, 1730, 1220, 1120, 1015, 750, 700
3c	C ₁₇ H ₂₄ O ₅ (308.3) 308.1624 (± 0.0)	Öl	1.26 (t, J = 7 Hz, 6H, 2-CH ₃ Ethyl), 1.39 (m, 2H, CH ₂), 1.65 (m, 2H, CH ₂), 2.06 (m, 2H, CH ₂), 2.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH ₂), 3.75 (s, 1H, OH), 4.24 (q, J = 7 Hz, 4H, 2-CH ₂ Ethyl), 7.13-7.30 (m, 5H, CH _{arom})	170.4 (CO), 142.1 (ipso-C arom), 128.1 u. 125.6 (CH arom), 78.9 (C-OH), 62.4 (CH ₂ Ethyl), 35.6, 34.4, 31.3 u. 22.7 (CH ₂), 14.1 (CH ₃ Ethyl)	308 (M ⁺ , 5%), 262 (20), 189 (40), 161 (100), 117 (70), 91 (95)	3490, 2920, 1740, 1450, 1320, 1025, 750, 700

Tab. 2.3: Verbindungen 4a und 4c

	Summenformel MG	Smp. [°C]	¹ H-NMR (δ (ppm))	¹³ C-NMR (δ (ppm))	MS (m/z)	IR (cm ⁻¹)
4a	C ₁₇ H ₂₂ O ₆ 322.4	Öl	1.28 (t, J = 7 Hz, 6H, 2- CH ₃ Ethyl), 2.15 (s, 3H, OCOCH ₃), 2.53 (m, 2H, CH ₂), 2.66 (m, 2H, CH ₂), 4.25 (m, 2-CH ₂ Ethyl), 7.13-7.31 (5H, CH _{arom})	169.4 (CO Acetyl), 166.4 (CO Ester), 140.2 (ipso- C _{arom}), 128.8-126.2 (CH _{arom}), 82.6 (C-OCOCH ₃), 62.3 (CH ₂ Ethyl), 36.0 (CH ₂), 29.9 (CH ₂), 20.7 (CH ₃ Acetyl), 14.0 (CH ₃ Ethyl)	322 (M ⁺ , 1%), 277 (0.5), 262 (3), 218 (31), 176 (100), 91 (23), 43 (48)	2970, 1750, 1430, 1510, 1250, 1090, 850, 800, 750, 700
4c	C ₁₉ H ₂₆ O ₆ 350.4	Öl	1.25 (t, J = 7 Hz, 6H, 2-CH ₃ Ethyl), 1.36 (m, 2H, CH ₂), 1.64 (m, 2H, CH ₂), 2.15 (s, 3H, OCOCH ₃), 2.2 (m, 2H, CH ₂), 2.6 (m, 2H, CH ₂), 4.2 (m, 2-CH ₂ Ethyl), 7.13- 7.31 (5H, CH _{arom})	169.4 (CO Acetyl), 166.5 (CO Ester), 141.8 (ipso-C arom), 128.3 u. 125.7 (CH arom), 82.9 (C-OCOCH ₃), 62.2 (CH ₂ Ethyl), 35.4 (CH ₂), 43.3 (CH ₂), 31.0 (CH ₂), 22.9 (CH ₂), 20.7 (CH ₃ Acetyl), 14.0 (CH ₃ Ethyl)	350 (M ⁺ , 7%), 308 (7), 277 (4), 262 (8), 216 (48), 170 (26), 161 (24), 143 (18), 127 (33), 117 (61), 91 (79), 43 (100)	2960, 1750, 1450, 1520, 1260, 1100, 1030, 850, 800, 750, 700

Tab. 2.4: Verbindungen 5a und 5c

	Summenformel MG HR-MS*	Smp. [°C]	¹ H-NMR (δ (ppm))	¹³ C-NMR (δ (ppm))	MS (m/z)	IR (cm ⁻¹)
5a	C ₁₅ H ₁₉ NO ₆ (309.3) M ⁺ +1: 310.1285 (-1.7)	Öl	1.35 (t, J = 7 Hz, 6H, 2·CH ₃ Ethyl), 2.69 (m, 2H, CH ₂), 2.89 (m, 2H, CH ₂), 4.37 (q, J = 7 Hz, 4H, 2·CH ₂ Ethyl), 7.20- 7.35 (m, 5H, CH _{arom})	162.4 (CO), 139.8 (ipso-C _{arom}), 128.5 u. 126.4 (CH _{arom}), 96.9 (C-NO ₂), 63.7 (CH ₂ Ethyl), 36.3 u. 30.5 (CH ₂), 13.9 (CH ₃ Ethyl)	310 (M ⁺ +1, 0.17%), 263 (45), 218 (50), 216 (50), 173 (90), 171 (85), 145 (55), 135 (60), 127 (85), 115 (65), 104 (85), 91 (100)	2980, 1750, 1560, 1255, 1015, 860, 750, 700
5c	C ₁₇ H ₂₃ NO ₆ (337.4) M ⁺ +1: 338.1610 (+0.6)	Öl	1.30 (t, 6H, J = 7 Hz, 2·CH ₃ Ethyl), 1.53-1.76 (m, 4H, 2·CH ₂), 2.41 (m, 2H, CH ₂), 2.64 (t, 2H, J = 7.5 Hz, CH ₂), 4.33 (q, 4H, J=7Hz, 2·CH ₂ Ethyl), 7.14-7.31 (m, 5H, CH _{arom})	162.5 (CO), 141.7 (ipso- C _{arom}), 128.2 u. 125.7 (CH _{arom}), 97.1 (C-NO ₂), 63.5 (CH ₂ Ethyl), 35.4, 34.2, 31.4 u. 23.7 (CH ₂), 13.8 (CH ₃ Ethyl)	338 (M ⁺ +1, 0.01%), 1(15), 245 (20), 199 (65), 173 (70), 131 (50), 127 (80), 117 (70), 91 (100)	2980, 1750, 1565, 1255, 1030, 860, 750, 700

* Abweichungen in Millimassen in Klammern.

Tab. 2.5: Verbindungen 6f und 7f

6f	C ₁₃ H ₁₇ NO (251.3) M ⁺ +1: 252.1190 (-4.6)	Öl	1.30 (t, J = 7 Hz, 6H, CH ₃ Ethyl), 1.72 (m, 2H, CH ₂), 2.25 (m, 2H, CH ₂), 2.71 (m, 2H, CH ₂), 4.27 (q, J = 7 Hz, 4H, 2·CH ₂ Ethyl), 5.1 (dd, J = 9.8, 5.6 Hz, 1H, CH- NO ₂), 7.15-7.35 (5H, CH _{arom})	164.3 (CO), 140.5 (ipso- C _{arom}), 128.4 u. 126.1 (CH _{arom}), 87.9 (C-NO ₂), 62.9 (CH ₂ Ethyl), 34.9, 29.8 u. 27.3 (CH ₂), 13.9 (CH ₃ Ethyl)	252 (M ⁺ +1, 1%), 204 (7), 131 (37), 104 (99), 91 (100)	2920, 1750, 1555, 1450, 1370, 1290, 1260, 1190, 1015, 855, 745, 700
7f	C ₁₃ H ₁₇ N ₂ O ₆ (296.3) MS-Cl (Isobutan): 297	Öl	1.35 (t, J = 7 Hz, 2·CH ₃ Ethyl), 1.95 (m, 2H, CH ₂), 2.67 (m, 2H, CH ₂), 2.73 (t, J = 7 Hz, 2H, CH ₂), 4.42 (q, J = 7 Hz, 4H, 2·CH ₂ Ethyl), 7.1-7.4 (5H, CH _{arom})	158.3 (CO), 139.8 (ipso- C _{arom}), 128.6-126.4 (4·CH _{arom}), 118.1 (C- NO ₂), 65.0 (CH ₂ Ethyl), 35.0, 34.2 u. 25.1 (CH ₂), 13.5 (CH ₃ Ethyl)	(EI 70eV) 250 (M ⁺ -NO ₂ , 21%), 204 (1), 146 (25), 117 (38), 105 (52), 91 (100)	2920, 1770, 1590, 1360, 1090, 1010, 860, 750, 700

* Abweichungen in Millimassen in Klammern.