Prom. Nr. 3611

Darstellung eines Zwischenproduktes zur Synthese von Vitamin B_{12}

Von der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften
genehmigte

PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von

URS LOCHER

dipl. Ing.-Chem. ETH

von Speicher (Kt. Appenzell-Ausserrhoden)
und Volketswil (Kt. Zürich)

Referent: Herr Prof. Dr. A. Eschenmoser
Korreferent: Herr Prof. Dr. D. Arigoni

Juris-Verlag Zürich
1964

Seite Leer /
Blank leaf

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Seite Leer /
Blank leaf

Meinem sehr verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. A. Eschenmoser,

unter dessen Leitung ich die vorliegende Promotionsarbeit ausführen konnte, danke ich herzlich für die vielen wertvollen Ratschläge und Anregungen und die unermüdliche Hilfe, die er mir jederzeit zuteil werden liess.

Seite Leer /
Blank leaf

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung 9

THEORETISCHER TEIL 12

Synthese von cis^{1,2}-cis^{1,5}-1,5-Dimethyl-2-(2'-carbomethoxy-äthyl)-3,7-diketo-4-aza-6-oxa-bicyclo[3,3,0]-octan 12

Anhang 45

EXPERIMENTELLER TEIL 57

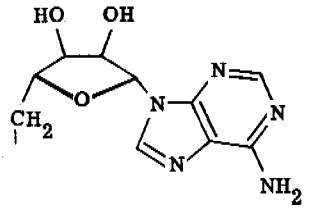
Zusammenfassung 80

Seite Leer /
Blank leaf

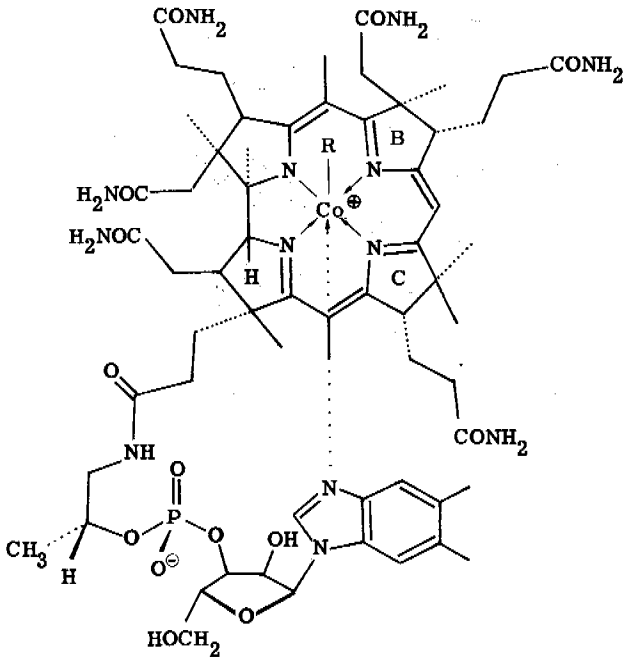
Einleitung

Die Struktur des im Jahre 1948 erstmals aus Leberextrakten in reiner Form isolierten Vitamin B_{12} (I) wurde im Jahre 1955 durch Röntgenanalyse aufgeklärt [1]. Heute weiss man, dass das 1922 als "anti-pernicious anaemia factor" erkannte Vitamin B_{12} in der Natur vorwiegend in seiner Coenzym-Form (II) auftritt. Das charak-

R = CN (I)

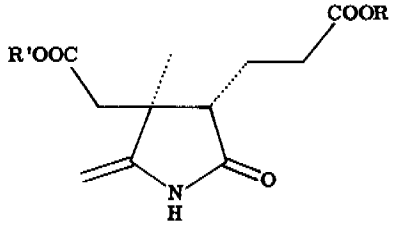


(II)

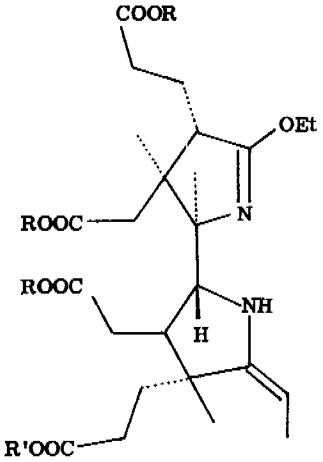


1) D.D.Hodgkin, J.Kamper, J.Lindsey, M.McKay, J.Pickworth, J.H.Robertson, C.B.Shoemaker, J.G.White, R.J.Prosen, K.N.Trueblood, Proc.Roy.Soc. London, A 242, 228 (1957).

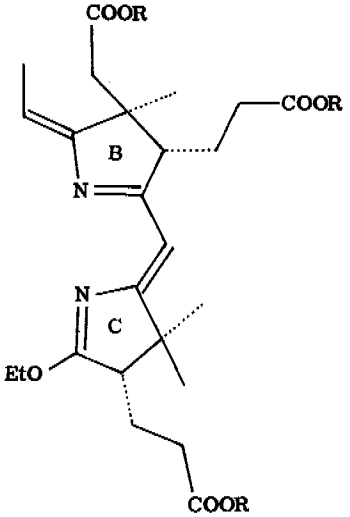
teristische strukturelle Merkmal des Vitamin B_{12} ist das neuartige Auftreten eines von einem Kobaltion komplexierten, ungesättigten Ringsystems, dessen Gerüst in der Folge als Corrin[2)] bezeichnet wurde. Der durch milde Hydrolyse gewonnene Nucleotidteil setzt sich aus 1-Aminopropanol-(2), Phosphorsäure, Ribofuranose und 5,6-



III



IV



V

2) I.U.P.A.C. "Nomenclature of Organic Chemistry 1957", Butterworths, London (1958), S. 58.

Dimethyl-benzimidazol zusammen. Angesichts der Tatsache, dass zur Strukturaufklärung des Vitamin B_{12} eine rein physikalische Methode herangezogen wurde, ist die Chemie des makrocyclischen Ringsystems grösstenteils unbekannt geblieben[3) 4)]. Aus diesem Grunde, sowie der grossen biologischen Bedeutung des Vitamin B_{12} wegen, ist die synthetische Erschliessung dieser neuartigen Naturstoffklasse ein aktuelles Problem der synthetischen organischen Naturstoffchemie. In diesem Zusammenhang ist am hiesigen Laboratorium am Beispiel der Synthese des 1,8,8,13,13-Pentamethylcorrins ein allgemeiner synthetischer Zugang in die Verbindungsklasse der Corrine eröffnet worden[5)]. Im Rahmen des dabei zur Anwendung gelangten Konzepts würde sich für eine Synthese des Vitamins B_{12} selbst die Aufgabe der Darstellung und Vereinigung der beiden Komponenten IV und V stellen.

Die beim stereospezifischen Aufbau von IV und V zu erwartenden Schwierigkeiten werden trotz dem Vorhandensein von 9 asymmetrischen Kohlenstoffatomen im Ringsystem des Vitamin B_{12} durch die Tatsache vermindert, dass die hochsubstituierten Fünfringe in Bezug auf Konfiguration und Substituenten verwandt sind. Eine entsprechende Ausnützung aller struktureller Gegebenheiten könnte dann in den konfigurativ eindeutigen Aufbau eines zentralen Zwischenproduktes einmünden, aus dem sich alle vier Ringe durch chemische Umwandlungen bereiten liessen. Eine diese Anforderungen möglicherweise erfüllende Verbindung bietet sich im substituierten Enamid der Struktur III an, das in dieser Form bereits den Ring B des Vitamin B_{12} verkörpert und von dem aus versucht werden könnte, sowohl den Ring C als auch die Ringe A und D der Komponente IV darzustellen.

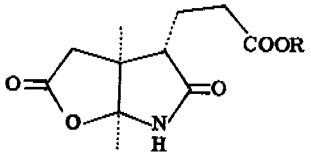
---

3) R. Bonnett, Chem.Revs. 63, 573 (1963).
4) K. Bernhauer, O. Müller, F. Wagner, Angew. Chem. 75, 1145 (1963).
5) E. Bertele, H. Boos, J. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribi, H. Gschwend, F. Meyer, M. Pesaro, R. Scheffold, Angew. Chem. 76, 393 (1964).

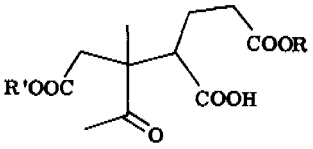
THEORETISCHER TEIL

Synthese von cis^{1,2}-cis^{1,5}-1,5-Dimethyl-2-(2'-carbomethoxyäthyl)-3,7-diketo-4-aza-6-oxa-bicyclo[3,3,0]-octan (VI)

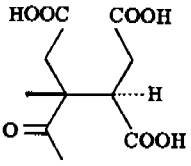
Eine Vorstufe des in der Einleitung erwähnten Ringes B des Vitamin B_{12} stellt das Lactam VI dar, das die gleiche Oxydationsstufe wie die trisubstituierte Lävulinsäure VII aufweist und sich aus dieser leicht bereiten lassen sollte. Das Hauptproblem



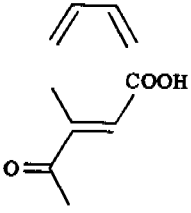
VI



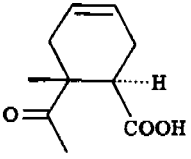
VII



VIII



X

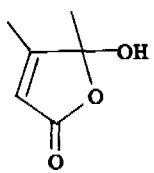


IX

der Darstellung dieser Verbindung ist sterischer Natur und legt unter besonderer Berücksichtigung der 1,2-Anordnung der beiden asymmetrischen Zentren die Verwendung eines Reaktionstyps nahe, der sich in ähnlichen Fällen wiederholt bewährt hat, nämlich der DIELS-ALDER-Addition. Als erstes wichtiges Zwischenprodukt wäre dann das trisubstituierte Cyclohexen-Derivat IX in Betracht zu ziehen. Das nach einer

oxydativen Spaltung der Doppelbindung resultierende Tricarbonsäure-Derivat VIII sollte sich dann durch spezifischen Einbau einer C-1-Einheit in die substituierte Lävulinsäure VII umwandeln lassen. Die trans-Anordnung von Acetyl- und Carboxylgruppe im Dienaddukt IX macht dabei die Verwendung von trans-β-Methyl-β-acetylacrylsäure X als Dienophil bei der Addition an Butadien erforderlich.

Bei der Betrachtung der zur Darstellung von trans-β-Methyl-β-acetyl-acrylsäure möglichen Reaktionen[6] schien uns eine Aldolkondensation von Glyoxylsäure mit Butanon-(2) am geeignetsten zu sein. "β-Methyl-β-acetyl-acrylsäure" ist in einem Patent[7] schon im Jahre 1910 beschrieben worden, doch dürfte es sich bei der aus β-Methyllävulinsäure durch Bromierung und anschliessende Dehydrobromierung erhaltenen Verbindung um ein cis-trans-Gemisch handeln. Auf Grund von Untersuchungen, welche von H. Haeussler und W. Schacht[8] zur Abklärung der Frage, an welcher Stelle Kondensationsreaktionen bei unsymmetrisch substituierten Ketonen erfolgen, unternommen wurden, geht hervor, dass in unserem Falle nur eine Säure als Kondensations-Katalysator in Frage kommt. In einer einheitlich verlaufenden Reaktion konnte Glyoxylsäure-monohydrat mit Butanon-(2) und konz. Salzsäure bei 40° in nahezu quantitativer Ausbeute zu einem öligen, deshalb nicht analysenrein erhaltenen Produkt kondensiert werden, dessen Mikrotitration den für Carbonsäuren abnormal hohen pK^*_{MCS}-Wert von 9,14 ergab. Offensichtlich handelt es sich bei der auf diese Weise gewonnenen Säure um die Pseudosäure XI, deren Struktur im NMR.-, wie auch im IR.-Spektrum vollauf bestätigt wird.



XI

6) Die experimentelle Durchführung gewisser hier diskutierter Reaktionen ist das Resultat eines "team-works" mit J. Wild und ist in der Diss. J. Wild ETH, 1963 beschrieben worden.
7) Farbenfabriken vorm. Bayer & Co., Elberfeld, DRP 242 612 (1910).
8) H. Haeussler, W. Schacht, Chem. Ber. 83, 129 (1950).

Das IR.-Spektrum zeigt u.a. Banden bei 1730 cm^{-1} und 1650 cm^{-1}, die der Streckschwingung der Carbonylgruppe bzw. der konjugierten Doppelbindung zugeordnet werden können. Erfahrungsgemäss geben γ-Pseudosäuren im IR.-Spektrum Anlass zu Absorption bei ca. 1770 - 1780 cm^{-1}; doch durch die Konjugation der Doppelbindung mit der Carboxylgruppe, was sich auch im Absorptionsmaximum bei 218 mμ (ε = 7350) im UV.-Spektrum äussert, wird diese hier nach tieferen Wellenzahlen verschoben. Im Protonenresonanzspektrum erscheint die olefinische Methylgruppe, durch die long range-Aufspaltung mit dem Vinylproton (δ = 5,77) bedingt, bei δ = 2,1 als Dublett (J = 1,5 Hz), während die aus der Acetylgruppe hervorgegangene Methylgruppe bei δ = 1,67 als Singlett sichtbar ist. Diese konstitutionelle Zuordnung steht in guter Uebereinstimmung mit Untersuchungen von R. E. Lutz et al. [9) 10)], die mittels Ultraviolettspektroskopie gefunden haben, dass cis-α-Methyl- und cis-β-Methyl-β-aroylacrylsäuren in alkoholischer Lösung als Pseudosäuren vorliegen.

Eine weitere Stütze der cis-Konfiguration der Doppelbindung lieferte der mit Kaliumhypojodit bei Zimmertemperatur in 80-proz. Ausbeute durchgeführte Haloformabbau zu einer Säure XIII, die sich in jeder Beziehung mit authentischer Citraconsäure als identisch erwies.

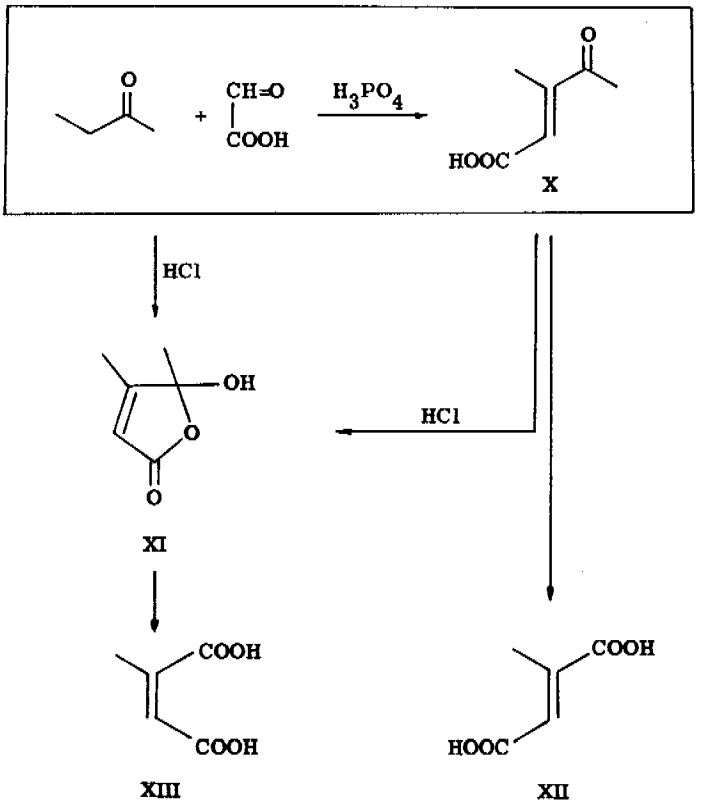
Um zur trans-β-Methyl-β-acetyl-acrylsäure X zu gelangen, mussten entweder andersartige Reaktionstypen oder aber andere, ebenfalls saure Kondensationsmittel herangezogen werden. Nachdem weder eine REFORMATZKY-Reaktion, eine KNOEVENAGEL-Kondensation noch eine WITTIG-Synthese zum erwarteten Erfolg geführt hatten, entschloss man sich, die eingangs erwähnte Aldolkondensation unter anderen Bedingungen durchzuführen. Als besonders günstig erwies sich in unserem Falle die Verwendung von 85-proz. Phosphorsäure, welche uns erlaubte, Glyoxylsäuremonohydrat und Butanon-(2) bei 80° in einer Ausbeute von 82 % direkt zur gewünschten trans-β-Methyl-β-acetyl-acrylsäure umzusetzen [6)]. Das IR.-Spektrum dieser bei 71 - 72° schmelzenden Verbindung lässt u.a. Banden bei 1705 (Schulter, COOH), 1689 ($COCH_3$) und 1639 cm^{-1} (C=C) erkennen. Im NMR.-Spektrum erscheinen die durch das Vinylproton aufgespaltenen 3 Protonen der olefinischen Methylgruppe bei δ = 2,24 als Dublett (J = 1,5 Hz), die Acetylgruppe als Singlett bei δ = 2,42. Das Quadruplettsignal bei δ = 6,60 kann dem Vinylproton, das Singlettsignal bei δ = 11,30

---

9) R. E. Lutz, P. S. Bailey, Chi-Kang Dien, J. W. Rinker, J. Amer. chem. Soc. 75, 5039 (1953).
10) R. E. Lutz, G. W. Scott, J. org. Chem. 13, 284 (1948).

dem an der Carboxylgruppe sitzenden Proton zugeordnet werden. Auch das UV.-Spektrum ist mit der angenommenen Struktur vereinbar (λ_{max} = 232 mμ, ε = 11'600), während die Titration einen relativ tiefen pK^{*}_{MCS}-Wert von 5,43 ergab, was mit dem acidificierenden Einfluss sowohl der Acetylgruppe, als auch der Doppelbindung im Zusammenhang steht. Ferner lieferte die Mikrotitration ein Aequivalentgewicht von 128 (theor. 128). In Analogie zur Pseudosäure XI wurde auch hier die Konfiguration der Doppelbindung durch Haloformabbau des mit konz. Phosphorsäure erhaltenen Kondensationsproduktes zu Mesaconsäure (XII) bestätigt (Ausbeute 95 %).

Schema 1



Zur Beantwortung der Frage, welchen Einfluss die von uns verwendeten Protonendonatoren auf die Geometrie der Kondensationsprodukte ausüben, wurde versucht, die beiden isomeren Säuren unter Einhaltung der zu ihrer Darstellung gewählten Reaktionsbedingungen ineinander überzuführen. Zu diesem Zwecke wurde die Pseudosäure XI während 15 Std. mit konz. Phosphorsäure in Dioxan auf 80° erwärmt. Während in diesem Falle auf Grund des IR.-Spektrums (u.a. Banden bei 1730, 1650, 940, 890, 855 cm^{-1}) unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen wurde, liess sich das trans-Isomere X unter der Einwirkung von konz. Salzsäure bei 40° während 60 Std. zur Pseudosäure XI isomerisieren (Ausbeute 70 %). Eine Interpretation der Resultate dieser Aequilibrierungsversuche lässt die Vermutung aufkommen, dass von den beiden Isomeren die Pseudosäure XI das thermodynamisch stabilere Isomere darstellt. Der Unterschied der beiden Kondensationsmittel würde dann wahrscheinlich darin bestehen, dass die Reaktion mit konz. Salzsäure einer thermodynamischen Kontrolle unterworfen ist, die Reaktion mit konz. Phosphorsäure hingegen aus bisher nicht näher untersuchten Gründen kinetisch kontrolliert wird.

Der folgende Abschnitt befasst sich nun mit der Addition von trans-β-Methyl-β-acetyl-acrylsäure an Butadien. Die Anwesenheit von stark elektronenanziehenden Gruppen im Dienophil, wie sie die Acetyl- und Carboxylgruppe darstellen, sollte eine erhöhte Reaktivität bei Additionen vom Typus der DIELS-ALDER-Reaktion zur Folge haben. Neben der leichten Polarisierbarkeit der π-Elektronen der Dienophilmehrfachbindung sollte nach J. Sauer[11] vor allem die Stabilisierung von Partialladungen im Uebergangszustand durch induktive und mesomere Substituenteneinflüsse eine wesentliche Rolle spielen. Eine durch die konjugative Wechselwirkung der elektronegativen Liganden mit der C=C-Doppelbindung bewirkte Aktivierung sollte dann maximal sein, wenn das mesomere System eine koplanare Anordnung einnehmen kann. Wie aus der Betrachtung von Stuart-Kalottenmodellen hervorgeht, ist im Falle der trans-β-Methyl-β-acetyl-acrylsäure X, im Gegensatz zur hypothetischen, nicht in der Pseudoform vorliegenden cis-β-Methyl-β-acetyl-acrylsäure, eine solche Koplanarität erfüllt. Andererseits sollte aber die Reaktivität der trans-Säure nicht nur durch die elektronenspendende Wirkung der olefinischen Methylgruppe, sondern vor allem durch deren sterische Abschirmung im Uebergangszustand vermindert sein. Dieser steri-

---

11) J. Sauer, Kinetik und Mechanismus der DIELS-ALDER-Reaktion, Habilitationsschrift, München, 1963.

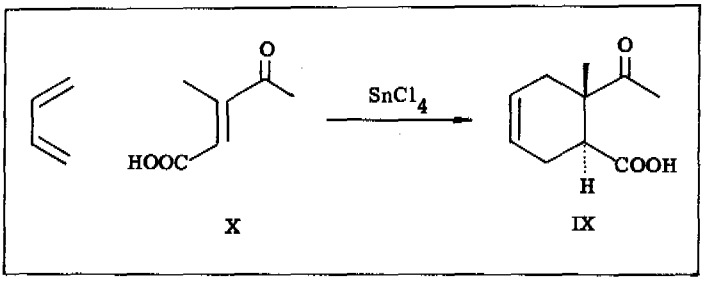
sche Faktor kommt in der von J. Sauer gemachten Feststellung zum Ausdruck, dass sich α-Methacrylsäuremethylester bzw. Nitril 5- bis 7-mal langsamer an 9,10-Dimethylanthracen addieren als die methylfreien Dienophile, während die Anlagerungsgeschwindigkeit bei Crotonsäuremethylester auf etwa 1/140 des Wertes von Acrylsäuremethylester abgesunken ist.

Wider Erwarten gelang es uns nicht, trans-β-Methyl-β-acetyl-acrylsäure trotz 48-stündigem Erhitzen auf 150° an in grossem Ueberschuss eingesetztes Butadien anzulagern. Mit grosser Wahrscheinlichkeit kann dabei angenommen werden, dass durch das Ausbleiben einer Reaktion nicht in erster Linie die elektronischen, sondern in hohem Masse die sterischen Einflüsse überwiegen müssen. Von ganz besonderem Interesse war nach diesem Misserfolg die von P. Yates und P. Eaton[12] bei DIELS-ALDER-Additionen an Anthracen gefundene katalytische Wirksamkeit von Lewissäuren, welche gewisse solche Additionen sowohl unter wesentlich milderen Bedingungen, als auch in bedeutend kürzerer Reaktionszeit ablaufen lassen. Während auf Grund IR.-spektroskopischer Untersuchungen die Addition von Maleinsäureanhydrid an Anthracen mit äquimolarer Menge Aluminiumchlorid in Methylenchlorid schon nach 1,5 Min. beendet ist, würden ohne Verwendung eines Katalysators für einen 95-proz. Umsatz 4800 Std. benötigt werden. Ein weiterer Punkt von Bedeutung stellt die Tatsache dar, dass die katalysierte Addition von Fumarsäuredimethylester unter Beibehaltung der Konfiguration der beiden Methoxycarbonylgruppen vor sich geht, d.h. dass die erste sterische Auswahlregel von K. Alder[13] auch in diesem Falle seine Gültigkeit findet. Aehnliche Resultate konnten kurze Zeit später auch von G. I. Fray und R. Robinson[14] erbracht werden. Nach Angaben dieser Autoren ist aber der Anwendung solcher Katalysatoren eine Grenze gesetzt, indem diese nicht nur die Addition eines Dienophils an ein Dien beschleunigen, sondern auch die Polymerisation des Diens katalysieren können. Mit Methylvinylketon und 2,3-Dimethylbutadien bzw. Cyclopentadien in Gegenwart von Titantetrachlorid konnten nur Dimere und Polymere gefasst werden.

---

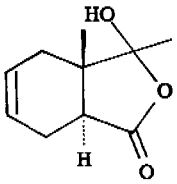
12) P. Yates, P. Eaton, J. Amer. chem. Soc. 82, 4436 (1960).
13) K. Alder, Marianne Schumacher, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 10, 1 (1953);
vgl. auch J. G. Martin, R. K. Hill, Chem. Revs. 61, 537 (1961).
14) G. I. Fray, R. Robinson, J. Amer. chem. Soc. 83, 249 (1961).

Die Voraussetzungen zur Verwendung von Lewissäuren als Katalysatoren bei der Addition von trans-β-Methyl-β-acetyl-acrylsäure an Butadien schienen also auf Grund der von den genannten Autoren gesammelten Erfahrungen äusserst vielversprechend zu sein. Bei der Wahl des Katalysators wurde dem flüssigen, in relativ reiner Form erhältlichen Zinntetrachlorid gegenüber Aluminiumchlorid der Vorzug gegeben, da auf diese Weise, im Unterschied zu Aluminiumchlorid, ein homogenes Reaktionssystem vorliegt. Nach viertägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur konnte dann in einer Ausbeute von 73,5 % ein kristallines Addukt $C_{10}H_{14}O_3$ vom Smp. 105 - 106° isoliert werden. Dabei wurde das Butadien in ca. 12-fachem Ueberschuss eingesetzt, während als Lösungsmittel Benzol verwendet wurde.

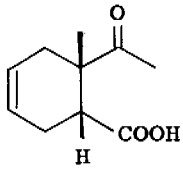


Charakteristisch für die konstitutionelle Zuordnung im Sinne der Formel IX sind neben dem Fehlen eines Absorptionsmaximums im UV.-Spektrum das IR. - und NMR. -Spektrum. Durch das Verschwinden des chromophoren Systems erleidet die Absorption der Acetylgruppe im IR. -Spektrum eine Verschiebung von 19 cm^{-1} nach höheren Wellenzahlen. Das IR. -Spektrum zeigt u.a. Banden bei 1700^{s} (COOH) und 1658^{w} cm^{-1} (C=C). Die Daten des NMR. -Spektrums sind mit der angenommenen Struktur ebenfalls vereinbar: Neben den Singlettsignalen der Methylgruppe (δ = 1,29) und der Acetylgruppe (δ = 2,21) erkennt man ein Multiplettsignal bei δ = 5,67, welches seiner Lage und Intensität nach den beiden Vinylprotonen entspricht, während das Säureproton bei δ = 11,5 als breites Singlett erscheint. Eine thermoelektrische Molekulargewichtsbestimmung des Methylesters lieferte ein Molekulargewicht von 194 (theor. 195). Die Mikrotitration in Methylcellosolve ergab ein Aequivalentgewicht von 183 (ber. 182) und einen pK^{*}_{MCS}-Wert von 7,14, was neben dem Fehlen einer

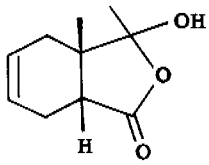
Absorptionsbande im IR.-Spektrum bei ca. 1780 cm^{-1} (Pseudosäure) eine wichtige Stütze der in Formel IX wiedergegebenen trans-Konfiguration von Acetyl- und Carboxylgruppe darstellt. In Analogie zu α,α,β-Trimethyllävulinsäure[15] dürfte hier erwartet werden, dass sich bei cis-Konfiguration der genannten Substituenten ein Gleichgewicht zwischen offenkettiger Säure XVa und Pseudosäure XVb einstellen sollte, was eine Erhöhung des pK^*-Wertes zur Folge hätte.



XIV



XVa



XVb

Dass die trans-Säure IX nicht als Pseudosäure XIV *) vorliegt, dürfte seine Erklärung in der im Vergleich zur cis-Säure VII geringeren Stabilität des auf diese Weise gebildeten bicyclischen Systems finden **). Die weiteren Ueberlegungen, die zur Annahme einer trans-Anordnung von Acetyl- und Carboxylgruppe führten, basieren auf der von K. Alder[13] entdeckten Gesetzmässigkeit, wonach bei unkatalysierten DIELS-ALDER-Reaktionen die Konfiguration weder im Dienophil, noch im Dien geändert wird (sterische Auswahlregeln). Eine der katalysierten Addition vor-

---

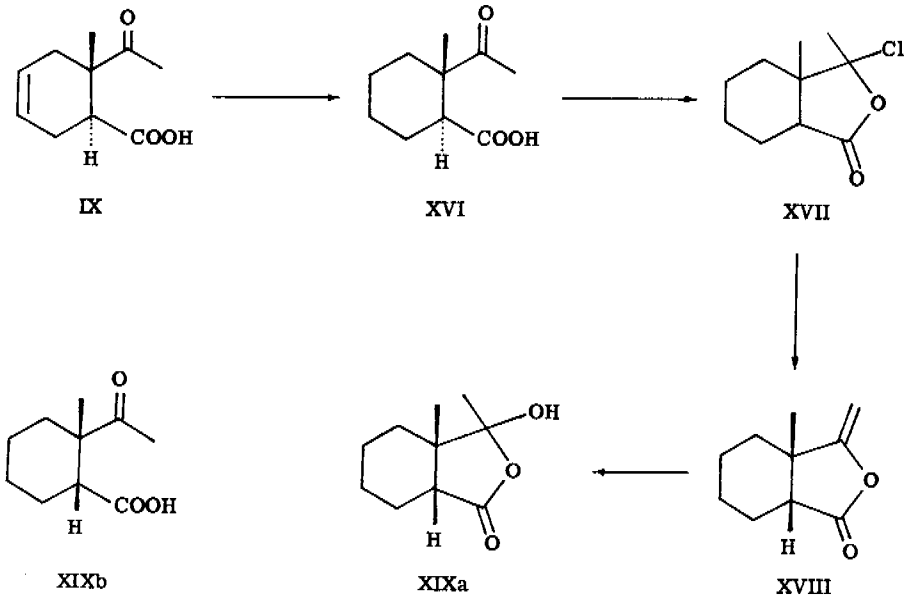
15) C. Pascual, Dorothée Wegmann, U. Graf, R. Scheffold, P. F. Sommer, W. Simon, Helv. 47, 213 (1964).

*) Das von J. Wild (Diss. ETH, 1963) beschriebene Amid dieser Säure liegt ebenfalls nicht in der Pseudoform vor.

**) Als Beispiel sei hier die unterschiedliche Reaktivität von 1,2-Cyclohexan-diolen bei der Bildung von Acetoniden genannt, wo nur das cis-Isomere eine derartige Reaktion eingeht.
(J. Böeseken, D. G. Derx, Rec.trav.chim. 40, 529 (1921)

angehende Isomerisierung des Dienophils darf aber nicht a priori ausgeschlossen werden, da unsere Kenntnisse über den sterischen Verlauf derartiger Reaktionen noch unvollkommen sind.

Einen Beweis für die trans-Konfiguration der Acetyl- und Carboxylgruppe im Dien-Addukt IX erbrachte in der Folge die Umwandlung der trans-Säure in das nur in der Pseudosäureform vorliegende cis-Isomere XIXa. Auf Grund der durch die Anwesenheit der Doppelbindung im Cyclohexenderivat IX gebotenen Möglichkeit zu Nebenreaktionen (wie z.B. Lactonisierung) wurden unsere Untersuchungen am Dihydroderivat XVI vorgenommen. Wir gingen dabei von der Vorstellung aus, dass die erwähnte Umwandlung vorteilhaft über ein leicht isomerisierbares, bicyclisches Zwischenprodukt (z.B. ein Enollacton) führt, von dem einerseits bekannt ist, dass das Isomere mit cis-Verknüpfung der beiden Ringe im Vergleich zum trans-Isomeren wesentlich stabiler sein und aus dem sich andererseits die entsprechende Säure schon unter milden Bedingungen bereiten lassen sollte.

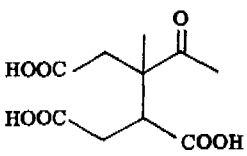


Die Hydrierung des Dien-Adduktes IX in Essigester lieferte in Gegenwart von 10-proz. Palladium-Kohle die Dihydrosäure XVI vom Smp. 110 - 111°. Der pK^*_{MCS}-Wert von 7,42 (Aequiv. Gew. 188, ber. 184), sowie das IR.- (1698 cm^{-1}) und NMR.-Spektrum mit den Singlettsignalen der beiden Methylgruppen bei $\delta = 1,27$ und 2,21 liessen das Vorliegen des Hydrierungsproduktes XVI in der offenen Form als wahrscheinlich erscheinen. Dieses ging nach einstündigem Kochen in Thionylchlorid quantitativ in ein 64:36-Gemisch zweier isomerer Pseudosäurechloride XVII (IR.-Spektrum: 1790 cm^{-1}) über, dessen Verhältnis im NMR.-Spektrum auf Grund der Integration der Singlettsignale der angulären Methylgruppe bei $\delta = 1,06$ (trans) und 1,34 (cis) ermittelt wurde. Das Singlettsignal der Acetylgruppe bei ca. $\delta = 2,2$ ist verschwunden und an dessen Stelle treten bei $\delta = 1,95$ (trans) und 1,89 (cis) die Singlettsignale der dem Chloratom benachbarten Methylgruppe. Durch milde Hydrolyse des öligen Pseudosäurechloridgemisches mit Natriumcarbonat in Dioxan/Wasser bei Zimmertemperatur konnte in 51-proz. Ausbeute die trans-Cyclohexansäure XVI zurückgewonnen werden, womit dem Hauptprodukt des Isomerengemisches die trans-Anellierung der beiden Ringe zugeordnet werden muss. 12-Stündiges Erhitzen des rohen Chloridgemisches in Collidin auf 180 - 200° bewirkte nicht nur die Elimination von Chlorwasserstoff, sondern gleichzeitig die quantitative Isomerisierung zum thermodynamisch stabileren cis-Enollacton XVIII. Charakteristisch für dessen Struktur ist neben den Absorptionsmaxima im IR.-Spektrum bei 1785, 1660 und 845 cm^{-1} das NMR.-Spektrum, wo bei $\delta = 4,30$ und 4,65 die beiden Dublettsignale ($J_{AB} = 2,5$ Hz) der Protonen der exocyclischen Doppelbindung in Erscheinung treten, während die anguläre Methylgruppe bei $\delta = 1,33$ nunmehr als einziges Singlettsignal erkannt werden kann. Nach einer Reaktionsdauer von 1 Std. wurde unter gleichen Bedingungen ein cis-trans-Isomerengemisch erhalten, welches noch ca. 24 % trans-Enollacton enthielt. Bei der Behandlung des cis-Enollactons XVIII mit 1 n Natronlauge in Dioxan bei Raumtemperatur ging dieses in eine kristallisierbare Säure vom Smp. 96° über, der auf Grund folgender spektroskopischer Daten die Struktur XIXa zugeordnet werden muss. Im IR.-Spektrum erscheint neben der scharfen, mittelstarken Absorptionsbande der nicht assoziierten Hydroxylgruppe bei 3590 cm^{-1} das intensive Absorptionsmaximum der Lactongruppierung bei 1763 cm^{-1} mit der für Pseudosäuren typischen schwachen Bande bei 1700 cm^{-1}. Im NMR.-Spektrum werden die beiden Methylgruppen bei $\delta = 1,21$ und 1,58 als scharfe Singlettsignale sichtbar, während das breite Singlettsignal bei $\delta = 4,48$ dem Proton am Sauerstoffatom entsprechen dürfte. In

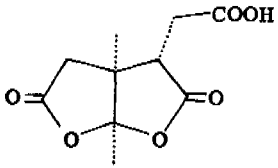
Uebereinstimmung mit der angenommenen Struktur steht auch der relativ hohe pK^*_{MCS}-Wert von 8,30 *) mit dem daraus resultierenden Aequivalentgewicht von 183 (ber. 184).

Angesichts der einfachen Darstellung der racemischen 6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure (IX) erschien uns eine Auftrennung in Antipoden auf der Stufe des Dien-Adduktes als günstig. Von den zur Verfügung stehenden optisch aktiven Basen wählte man zunächst Brucin und Cinchonin, doch liess sich in keinem Falle ein kristallines Salz gewinnen. Diese Schwierigkeiten fanden ihre Ueberwindung schliesslich in der Verwendung von (-)-α-Phenyläthylamin, indem durch fraktionierte Kristallisation aus Methylenchlorid/Hexan ein kristallines Salz vom Smp. 148 - 150° mit einer Drehung von $[\alpha]_D = +53,2^o$ erhalten wurde. Die aus der Spaltung dieses Salzes mit 2 n Salzsäure resultierende optisch aktive Säure ($[\alpha]_D = +85,7^o$) konnte auch nach einer Hochvakuumdestillation nicht kristallin gefasst werden. Dies gelang erst durch Impfen mit zuvor kristallin gewonnener hydrierter (+)-Säure, was einen Schmelzpunkt von 51 - 52° ergab. Bei dreimaligem Umkristallisieren des (+)-Salzes blieb der Drehwert der daraus gewonnenen (+)-Säure mit $[\alpha]_D = +85,4^o$ konstant. Aus der Mutterlauge des (+)-Salzes liess sich das (-)-Antipode (Smp. 49 - 51°, $[\alpha]_D = -81,2^o$) mit (+)-α-Phenyläthylamin über das (-)-Salz bereiten, das nach zweimaligem Umkristallisieren den konstanten Drehwert von $[\alpha]_D = -46,5^o$ (Smp. 148 - 150°) aufwies. Die Lösung des Problems der Chiralitätsbestimmung stellten wir zunächst zurück in der Hoffnung, die Verknüpfung eines entsprechend abgewandelten Endproduktes der Synthese mit einem Abbauprodukt von natürlichem Vitamin B_{12} zu erreichen. Für den weiteren Verlauf der Synthese wurde in der Folge racemisches Material verwendet.

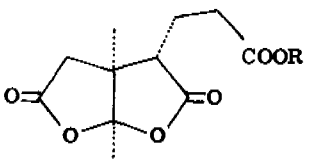
Als nächstes Problem stellte sich die oxydative Spaltung der Doppelbindung des Dien-Adduktes IX zur Tricarbonsäure VIII. Von dieser hat man annehmen dürfen, dass sie in einem Gleichgewicht mit einem Dilacton der Struktur XX stehen würde.



VIII



XX



XXI

*) Der pK^*_{MCS}-Wert von α, α,β-Trimethyllävulinsäure beträgt 8,24.

Auf die Möglichkeit der Ausbildung einer derartigen Keto-Lactol-Tautomerie bei mit einer Keton- oder Aldehydfunktion entsprechend substituierten Dicarbonsäuren wiesen schon H. Meerwein et al.[16] hin, die zeigen konnten, dass die Dicarbonsäure XXII teilweise als Dilacton XXIII vorliegt. Diese Verbindung kann in Wasser als eher schwache Säure mit einer Dissoziationskonstanten von $4,4 \cdot 10^{-6}$ titriert werden *).

XXII XXIII

In unserem Falle würde die Bildung des Dilactons XX die Möglichkeit einer selektiven Kettenverlängerung nach ARNDT-EISTERT zur Homosäure XXI in sich schliessen, womit das Skelett der angestrebten Verbindung hinsichtlich der Zahl der Kohlenstoffatome vorgebildet wäre.

Experimentell erwies sich die Ozonolyse der Doppelbindung im Dien-Addukt IX mit beträchtlichen Schwierigkeiten verbunden, indem trotz verschiedenartigen Nachoxydationen des Ozonids in nur geringer Ausbeute ein Oel isoliert werden konnte, dessen Titration jedoch nur eine "Stufenlänge" von maximal 30 % der zu erwartenden ergab[6]. Aehnliche negative Ergebnisse zeitigten Ozonolysen, sowie eine alkalische Kaliumpermanganatoxydation des aus dem Dien-Addukt IX über das Säurechlorid hergestellten Amids. Das Gelingen einer derartigen Oxydation hätte den Vorteil gehabt, dass eines der Hauptprobleme, nämlich die spezifische Einführung eines Stickstoffatomes, bereits im Anfangsstadium der Synthese gelöst worden wäre.

Diese unerwarteten Schwierigkeiten, vermutlich auf Nebenreaktionen wie Aldolkondensationen bei der Nachoxydation des Ozonids zurückzuführen, veranlassten uns, nach andersartigen Reaktionsfolgen Ausschau zu halten. Eine erfolgreiche direkte Oxydation der Doppelbindung im Dien-Addukt (IX) konnte in der Folge mit Chromsäure

---

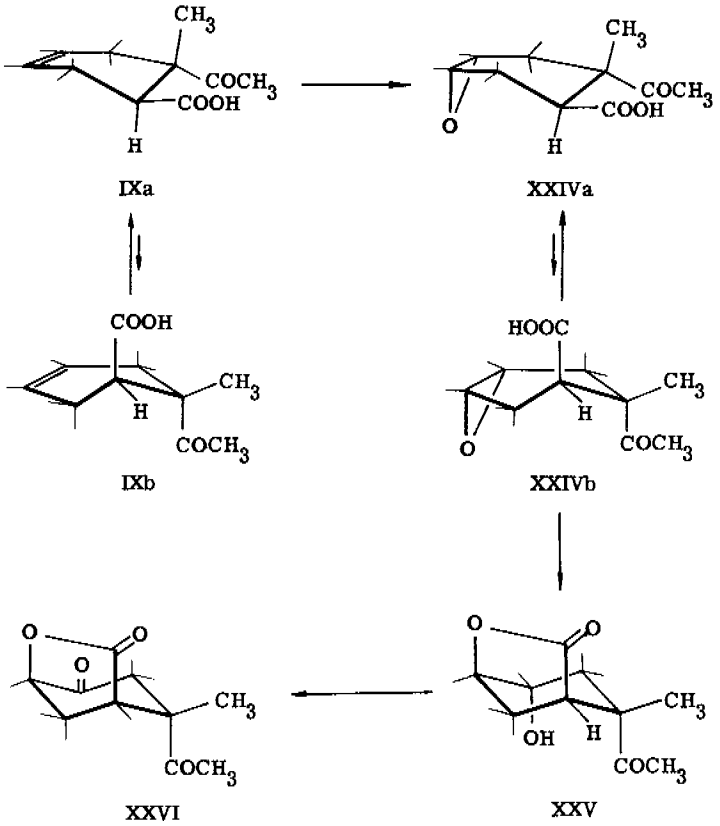
16) H. Meerwein, H. Broke, W. Komont, H. Morschel, J. prakt. Chem. 116, 229 (1927).

*) Die Dissoziationskonstante der ersten Stufe der unsubstituierten Malonsäure in Wasser beträgt $1,4 \cdot 10^{-3}$.

verwirklicht werden. Diese Reaktion wird jedoch in einem späteren Abschnitt speziell behandelt. Eine naheliegende Möglichkeit, die Doppelbindung schrittweise abzubauen, bestand in der Epoxidierung derselben über das Epoxid XXIV zum Hydroxylacton XXV, das dann leicht zum Ketolacton XXVI oxydiert werden kann.

Als erstes Teilproblem behandeln wir die Ueberführung der Cyclohexensäure IX in das Hydroxylacton XXV.

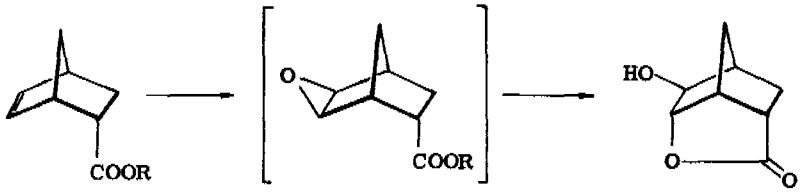
Schema 2



Eine nähere Betrachtung des Konformationsgleichgewichtes von 6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure lässt den Schluss zu, dass von den beiden Konformationen IXa und IXb diejenige mit diäquatorialer Lage der voluminösen Acetyl- und Carboxylgruppe (IXa) bevorzugt sein sollte. Da sich diese beiden Liganden in ihrer Raumbeanspruchung nicht wesentlich unterscheiden, spielt somit lediglich die im thermodynamisch stabileren Konformeren IXa eine axiale Lage einnehmende Methylgruppe für den Angriff des Epoxidierungsreagens eine Rolle. Dieser Angriff sollte dann grösstenteils von der, der Methylgruppe abgewandten Seite der Molekel (α-Angriff) erfolgen. Es ist bekannt[17], dass die Konfiguration von Epoxiden in Cyclohexanderivaten wesentlich von der Art der Substituenten in 3-Stellung zur Doppelbindung beeinflusst wird. Relativ grosse Gruppen wie Phenyl, Alkoxycarbonyl und Hydroxy- bzw. Acetoxymethyl führen fast ausschliesslich zu "trans-Epoxiden", während Hydroxy- und Nitrilfunktionen Anlass zu Gemischen geben. Ein Epoxid der Struktur XXIVa würde seinerseits wieder in einem konstellativen Gleichgewicht mit der allerdings gegenüber XXIVa weniger stabilen Form XXIVb stehen. Die in XXIVb axiale Carboxylgruppe sollte nun durch intramolekulare Substitution befähigt sein, das Epoxid entsprechend der Fürst-Plattner'schen Regel[18] diaxial zu öffnen. Ein derartiger Reaktionsverlauf würde dann direkt die Bildung eines Hydroxylactons der Struktur XXV in Aussicht stellen. Dass die Partizipationstendenz von Carboxylgruppen in solchen Fällen sehr gross sein kann, illustrierten H. B. Henbest und B. Nicholls[17] am Beispiel des endo-5-Hydroxycarbonyl-bicyclo[2,2,1]-2-heptens XXVII (R = H). Bei der Epoxidierung mit Benzoepersäure gelang es diesen Autoren wohl, das Epoxid XXIX IR.-spektroskopisch nachzuweisen, doch trat bereits beim Versuch, diese Säure durch Kristallisation von Benzoesäure zu trennen, spontane Lactonisierung zum Hydroxylacton XXXI ein. Interessant ist ferner, dass bei Verwendung von Ameisensäure und Wasserstoffperoxyd nicht nur die Säure XXVII (R = H), sondern auch deren Methylester (XXVIII, R = CH_3) in guter Ausbeute direkt zu XXXI umgesetzt werden können.

---

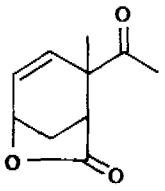
17) H. B. Henbest, B. Nicholls, J.chem.Soc. 1959, 221.
18) A. Fürst, Pl. A. Plattner, Helv. 32, 275 (1949).



R = H XXVII R = H XXIX XXXI

R = CH_3 XXVIII R = CH_3 XXX

Eine mögliche Nebenreaktion bei der Epoxidierung von IX würde die Oxydation des Methylketons nach BAEYER-VILLIGER darstellen. Um diese weitgehend zu eliminieren, entschieden wir uns vorerst für die milde, jeweils frisch vor Gebrauch hergestellte Monoperphthalsäure in ätherischer Lösung. Als vorteilhaft erwies sich dabei die Verwendung eines 50-proz. Ueberschusses an Persäure, was nach 112-stündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur die Isolierung einer öligen Substanz ermöglichte, deren IR.-Spektrum (u.a. Banden bei 1770^m, 1695^s und 1200 - 1250^m cm^{-1}) wohl die Abwesenheit einer aus einer BAEYER-VILLIGER-Oxydation hervorgegangenen Acetatgruppierung, nicht ohne weiteres aber das Vorliegen einer Epoxidstruktur erkennen liess. Die schwache Absorption bei 1770 cm^{-1} deutet mit grösster Wahrscheinlichkeit auf eine geringe Bildung des gewünschten Hydroxylactons XXV hin. Dieses liess sich dann in kristalliner Form aus dem rohen Epoxidierungsprodukt, bei dem es sich möglicherweise um ein Gemisch stereoisomerer Epoxide handelt, durch Erhitzen in Benzol mit oder ohne Zusatz von p-Toluolsulfonsäure gewinnen. Eine unter diesen Bedingungen befürchtete Folgereaktion der Lactonisierung hätte in der Wasserabspaltung zum ungesättigten Lacton XXXII



XXXII

bestanden, doch konnte diese IR.-spektroskopisch ausgeschlossen werden (u.a. Bande in der OH-Region). Die besten Resultate wurden durch einstündiges Rückflussieren in Benzol in Gegenwart katalytischer Mengen p-Toluolsulfonsäure erzielt; allerdings überstieg die Ausbeute an aus dem Neutralteil gewonnenem Material den Wert von 53 % nie *).

Diese Tatsachen liessen die Verwendung eines stärkeren Epoxidierungsmittels wie Peressigsäure als ratsam erscheinen. Bei einer derartigen Epoxidierung musste dann andererseits eine, durch die in geringer Menge in der Peressigsäure vorhandene konz. Schwefelsäure **) katalysierte Spaltung des Epoxidrings zu einem Diol oder Hydroxyacetat erwogen werden. Eine solche konnte aber durch Pufferung mit Natriumacetat stark unterdrückt werden, indem es gelang, die Cyclohexensäure IX bei Zimmertemperatur ohne Isolierung des Epoxids XXIV in 69-proz. Ausbeute direkt ins Hydroxylacton XXV überzuführen. Eine analoge, jedoch ohne Pufferung mit Natriumacetat durchgeführte Reaktion hatte ein Absinken der Ausbeute auf 52 % zur Folge. Sehr aufschlussreich ist die Carbonylregion im IR.-Spektrum dieser bei 94° schmelzenden Verbindung: Neben der mittelstarken Absorptionsbande der sekundären Hydroxylgruppe bei 3480 cm^{-1} ist die starke Absorption des 5-Ring-Lactons bei 1778 cm^{-1} charakteristisch, während eine Bande bei 1696 cm^{-1} vermutlich der Absorption des durch Wasserstoffbrückenbildung mit der Hydroxylgruppe nach tieferen Wellenzahlen verschobenen Maximums der Acetylfunktion entspricht. Im NMR.-Spektrum sind die Signale der Vinylprotonen bei $\delta = 5,67$ verschwunden. Dafür treten neu bei $\delta = 4,50$ - 4,75 das Multiplettsignal des an der sauerstofftragenden Verknüpfungsstelle der Lactongruppierung mit dem Cyclohexanring sitzenden Wasserstoffatoms und bei $\delta = 4,09$ das degenerierte Triplettsignal (J = 4,5 Hz) des der Hydroxylgruppe benachbarten Protons auf. Die Lage des Protons an der Hydroxylgruppe wurde durch Ansäuern mit Trifluoressigsäure bei $\delta = 3,66$ - 3,90 erkannt ***). Die chemische Verschiebung der Methyl- und Acetylgruppe hat sich gegenüber dem Edukt IX nur unwesentlich verändert ($\delta = 1,32$ und 2,28).

---

*) Vgl. experimenteller Teil, S. 66.

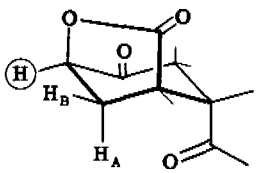
**) Zusammensetzung der Peressigsäure: Peressigsäure 40 %, Essigsäure 46 %, Wasserstoffperoxyd 3 %, Wasser 10 %, Schwefelsäure 1 %.

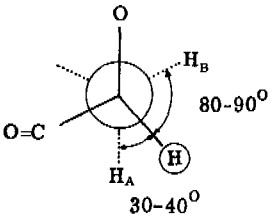
***) In einer angesäuerten Probe tritt dieses Proton bei $\delta = 4,40$ als scharfes Singlett in Erscheinung.

Als nächstes Teilproblem stellte sich die Ueberführung des Hydroxylactons XXV in das Ketolacton XXVI. Die aus der diaxialen Epoxidöffnung resultierende axiale Lage der Hydroxylgruppe dürfte eine hohe Oxydationsgeschwindigkeit erwarten lassen: Auf Grund der am hiesigen Institut gesammelten Erfahrungen über die Chromsäureoxydation von alicyclischen sekundären Alkoholen[19] sollte der beim Uebergang einer sp^3- in eine sp^2-Geometrie des Reaktionszentrums frei werdende Spannungsabfall zu einer merklichen sterischen Beschleunigung der Reaktion führen.

Von den verschiedenen zur Verfügung stehenden Methoden bot diejenige von E. R. H. Jones et al.[20] eingeführte Oxydation mittels Chromsäure in siedendem Aceton die besten Aussichten. Als optimal erwies sich neben der Verwendung eines 20-proz. Ueberschusses an Chromsäure eine 15-minütige Reaktionsdauer, was eine Reinausbeute von ca. 83 % an kristallinem Ketolacton XXVI (Smp. 115°) ergab[6].

Im IR.-Spektrum zeigt das Fehlen einer Bande bei 3000 - 3600 cm^{-1} das Verschwinden der Hydroxylgruppe an. Sehr gut vereinbar mit der angenommenen Struktur XXVI sind die Absorptionsmaxima in der Carbonylgegend bei 1785, 1738 und 1708 cm^{-1}. Für ein 6-gliedriges Ringketon würde man a priori eine Absorption bei ca. 1715 cm^{-1} annehmen, doch kann das Maximum bei 1738 cm^{-1} mit grosser Sicherheit dem in α-Stellung durch die elektronegative Lactongruppierung substituierten Sechsringketon zugeschrieben werden. Im NMR.-Spektrum erscheinen die Methyl- und Acetylgruppe im erwarteten Bereich bei $\delta = 1,46$ bzw. 2,24. Interessant ist ein Dublettsignal bei $\delta = 4,60$ (J = 6 Hz), das auf Grund der starken Abschirmung dem an der Lactonverknüpfungsstelle sitzenden, der cyclischen Ketogruppe benachbarten Proton zugeordnet werden muss. Allerdings würde man durch die Aufspaltung der beiden mit A und B bezeichneten Protonen eher eine Triplettstruktur erwarten, doch zeigt eine Betrachtung der dihedralen Winkel H-C-C-$H_{A,B}$ anhand von DREIDING-Modellen, dass diese nicht 60°, sondern 30 - 40° bzw. 80 - 90° betragen.

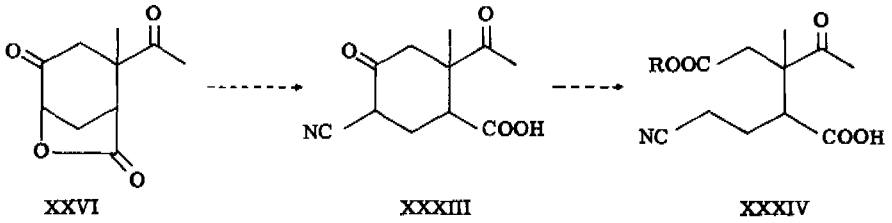




19) J. Schreiber, A. Eschenmoser, Helv. 38, 1529 (1955).
20) E. R. H. Jones, K. Bowden, I. M. Heilbron, B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. 1946, 39.

Diese Ergebnisse scheinen die von M. Karplus[21] berechnete Winkelabhängigkeit der Spin-Spin-Kopplungskonstanten zu bestätigen, indem diese bei einem dihedralen Winkel von ca. 80° minimal, d.h. Null wird, während die Maxima bei 0 und 180° liegen. Der Wert von 6 Hz für einen Winkel von 30° stimmt ebenfalls sehr gut mit der Theorie überein.

Mit dem relativ leicht zugänglichen Ketolacton XXVI stand uns eine Verbindung zur Verfügung, deren strukturelle Merkmale eine ganze Fülle verschiedenartigster Reaktionsfolgen in sich birgt. Eine attraktive, im Hinblick auf das Ziel der Synthese vielversprechende Möglichkeit, ist zweifellos eine Oeffnung des Lactonringes mit Cyanidionen. Unter der Annahme, dass die Cyanid-Anionen keine Sekundärreaktionen wie Addition an Carbonylgruppen eingehen, oder aber dass der Angriff nicht an der Lactoncarbonylgruppe stattfindet, hätte eine derartige Substitutionsreaktion zu einer Säure XXXIII führen müssen, die nach einer Claisenspaltung eine Verbindung XXXIV vom Typus VII ergeben hätte. Ueber diese jedoch nicht zum Ziele führenden

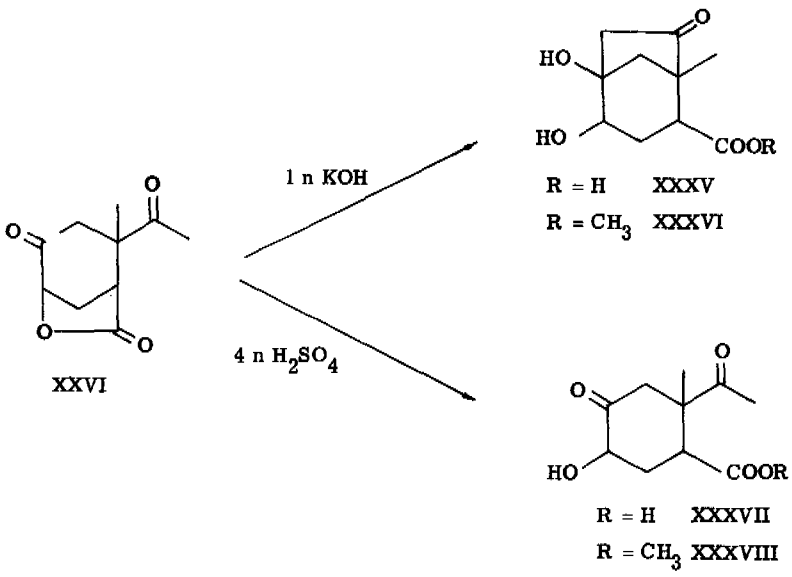


Untersuchungen wird im Anhang ausführlich berichtet.

Ausgehend vom Ketolacton XXVI käme für die Weiterführung der Synthese auch eine hydrolytische Spaltung des Lactonringes in Frage, um dadurch über das Hydroxyketon XXXVII durch eine anschliessende Oxydation Zugang zum Dilacton XX zu schaffen. Nach 14-stündigem Behandeln des Ketolactons XXVI bei Raumtemperatur mit 1 n Kaliumhydroxyd in Methanol liess sich in einer Ausbeute von 45 % eine ölige, in Chloroform schlecht lösliche Säure (IR.-Spektrum in Chloroform u.a. Banden bei 3500^m, 1780^m, 1700^s cm^{-1}) isolieren, die zur besseren Charakterisierung mit

21) M. Karplus, J.chem.Phys. 30, 11 (1959).

Diazomethan in deren Methylester übergeführt wurde. Im IR.-Spektrum dieser ebenfalls öligen Verbindung liessen sich u.a. Banden bei 3600, 3500, 1785 und 1725 cm^{-1} erkennen, wobei das Maximum mittelstarker Intensität bei 1785 cm^{-1} zunächst noch unverständlich blieb. Eine Klärung in dieser Richtung brachte das NMR.-Spektrum: Als wichtigstes Merkmal muss dabei das Fehlen eines Signals im Absorptionsbereich der Acetylgruppe bei $\delta = 2,1 - 2,3$ gewertet werden, d.h. die Acetylgruppe könnte unter der Einwirkung der Base eine Reaktion vom Typus einer Aldolkondensation eingegangen sein. Für eine intramolekulare Kondensation dieser Art wären die Voraussetzungen durch das Vorliegen der sterisch leicht zugänglichen alicyclischen Carbonylgruppe in 4-Stellung zur Acetylfunktion gegeben, was dann nach einer primären Oeffnung des Lactonringes zu einem Diol der Struktur XXXV hätte führen müssen. Das Verschwinden der Sechsringcarbonylgruppierung manifestiert sich nicht nur im IR.-Spektrum, sondern wird auch durch den negativen Verlauf eines empfindlichen, auf enolisierbare α-Hydroxyketone ansprechenden Farbtests[22)] mittels o-Dinitrobenzol und Natriummethylat in Methanol erhärtet. Da eine Violettfärbung im Falle des Methylesters vollständig ausblieb, darf die Struktur XXXVI als gesichert gelten.

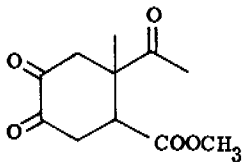


22) F. Feigl, Spot Tests in Organic Analysis, 6. Auflage (1960), S. 254.

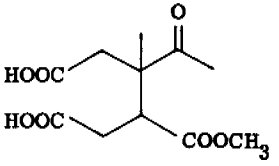
Zur gewünschten Hydroxysäure führte dann eine in saurem Medium realisierte Oeffnung des Lactonringes. Die Ausbeute an XXXVII betrug 89 % nach dreitägigem Stehenlassen des Ketolactons XXVI bei Zimmertemperatur in 4 n Schwefelsäure mit Dioxan als Lösungsmittel. Diese Verbindung fiel allerdings nur als farbloses Oel an, was aber auf Grund der unter diesen Bedingungen möglichen Enolisierung des Acyloinsystems und anschliessender Isomerisierung als durchaus plausibel erschien. Im IR.-Spektrum äussert sich die Struktur u.a. durch Banden bei 3500 (OH), 1745 (Sechsringketon), 1710 ($COCH_3$) und 1700 cm^{-1} (COOH). Der durch Mikrotitration ermittelte pK^*_{MCS}-Wert von 6,44 hat im Vergleich zur Cyclohexensäure IX (7,14) durch die Häufung elektronenanziehender Substituenten eine geringfügige Aenderung erfahren. Das auf diese Weise gefundene Aequivalentgewicht von 213 steht in guter Uebereinstimmung mit dem berechneten (214). Im Gegensatz zum Diol zeigte hier der Farbtest mit o-Dinitrobenzol eine intensive Violettfärbung an und bestätigte dadurch das Vorliegen einer Acyloinstruktur. Die Hydroxysäure XXXVII wurde durch Umsetzung mit Diazomethan quantitativ in den entsprechenden Methylester übergeführt. Sehr deutlich sind im IR.-Spektrum die OH-Streckschwingung bei 3500 cm^{-1} und das Absorptionsmaximum des in α-Stellung eine Hydroxylgruppe tragenden Ringketons bei 1750 cm^{-1} erkennbar, während Banden bei 1723 und 1708 cm^{-1} den Carbonylstreckschwingungen der Ester- bzw. der Acetylgruppe zugeordnet werden müssen. Im NMR.-Spektrum lassen nur die drei Methylgruppen eine eindeutige Interpretation zu: Die Singlettsignale der Methyl- und Acetylgruppe erscheinen normal bei $\delta = 1,27$ und $\delta = 2,27$; neu ist das Singlettsignal bei $\delta = 3,69$, das die drei Protonen der Estergruppierung repräsentiert. Eine leicht gelbliche Probe dieser Verbindung wurde im Kugelrohr bei 165 - 170° einer Hochvakuumdestillation unterworfen, doch liess sich auf diese Weise auf Grund des nach der Destillation aufgenommenen NMR.-Spektrums kein Reinigungseffekt erzielen.

Mit überschüssiger Chromsäure (2,3 Aequiv.) in Aceton gelang es dann, den rohen Hydroxyester XXXVIII bei Raumtemperatur in 73-proz. Ausbeute zu einer kristallisierbaren Säure vom Smp. 147° zu oxidieren. Bei Einhaltung kürzerer Reaktionszeiten, sowie Verwendung eines geringeren Ueberschusses an Chromsäure liess sich aus dem Neutralteil eine ölige Verbindung isolieren, die mit Eisen-III-chlorid eine gelb-braune Färbung ergab und deren IR.-Spektrum mit Banden u.a. bei 1745 cm^{-1} auf das intermediär gebildete α-Diketon XXXIX schliessen liess. Eine analoge Nachoxydation dieses neutralen Körpers lieferte in der Folge ebenfalls

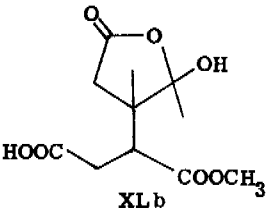
die erwähnte Säure. Ueberraschenderweise zeigte die Mikrotitration des sauren Oxydationsproduktes nebst einem relativ tiefen pK^*_{MCS}-Wert von 5,95 das Vorhandensein



XXXIX



XLa



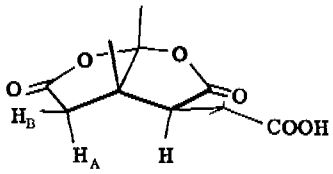
XLb

einer Monocarbonsäurefunktion an, womit die Bildung der erwarteten Reaktionsprodukte XLa bzw. XLb ausgeschlossen werden muss. Da XLa eine substituierte, offenkettige Säure vom Lävulinsäuretypus darstellt, hätte man a priori mit grosser Wahrscheinlichkeit den Uebergang in eine Pseudosäure der Struktur XLb annehmen dürfen.

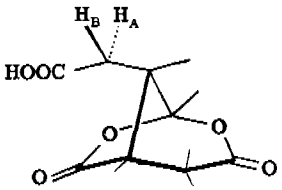
Weitere Hinweise in Bezug auf die Struktur des Oxydationsproduktes lieferte dann das NMR.-Spektrum: Von ganz speziellem Interesse ist das Fehlen eines der Absorption einer Methylestergruppierung zuzuschreibendes Singlettsignal bei ca. $\delta = 3,7$, während das bis anhin bei ca. $\delta = 2,2 - 2,3$ erscheinende Singlettsignal der Acetylgruppe einen beträchtlichen Shift nach höherem Feld ($\delta = 1,72$) erleidet. Neben dem Singlettsignal der angulären Methylgruppe bei $\delta = 1,31$ erkennt man ein von einem Multiplettsignal überlagertes AB-Spektrum ($\delta = 2,87$ bzw. 3,22, $J_{AB} = 18$ Hz).

Eine Interpretation des Kernresonanzspektrums führt also eindeutig zum Schluss, dass im Oxydationsprodukt sowohl die Carbomethoxygruppierung als auch die Acetylgruppe entweder verschwunden bzw. eine Folgereaktion eingegangen ist. Als solche käme dann eine unter Beteiligung der Esterfunktion ablaufende Lactonisierung von XLb zu dem bereits bei der Oxydation von 6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure (IX) angestrebten Dilacton XX in Betracht. Die Annahme einer cis-Anellierung der beiden Lactonringe basiert auf folgenden Ueberlegungen: Von den beiden bekannten cis-trans-isomeren Bicyclo[3,3,0]-octanen weist das cis-Isomere eine um 6 Kcal/Mol geringere Verbrennungswärme als die entsprechende trans-Verbindung auf[23]. Dieser

23) E. E. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, Mc Graw-Hill, New York 1962, S. 273.



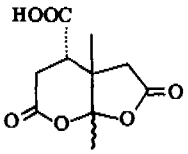
XX



XLI

Unterschied sollte nun durch die Einführung von sowohl zwei trigonalen Kohlenstoffatomen, als auch von zwei Sauerstoffatomen als Ringglieder dieses bicyclischen Systems noch erhöht werden, d.h. das trans-Isomere sollte im Vergleich zum cis-Isomeren eine noch höhere Spannung aufweisen. Unter der Annahme, dass auch die aus Kohlenstoffatom 3 der Cyclohexensäure IX resultierende Carboxylgruppe einen Ringschluss zu einem allerdings auf Grund unserer Erfahrungen unstabileren 6-gliedrigen Lactol eingehen kann, würde eine Partizipierung der Estergruppe in diesem Falle zu einem überbrückten bicyclischen System der Struktur XLI führen *). Eine strukturelle Zuordnung zugunsten einer dieser beiden Säuren $C_{10}H_{12}O_6$ ist auf Grund des NMR.-Spektrums nicht ohne weiteres möglich, da beide Strukturen neben einem komplexeren ABC-System ein AB-Spektrum mit dem für die Spin-Spin-Kopplung geminaler Wasserstoffatome charakteristischen Wert von 18 Hz aufweisen. Eine diesbezügliche Klärung sollte hingegen das IR.-Spektrum (in Nujol) bringen, da sich die beiden Isomeren lediglich in der Grösse des Lactonringes unterscheiden. Von einem

*) Eine dritte Möglichkeit würde das Dilacton



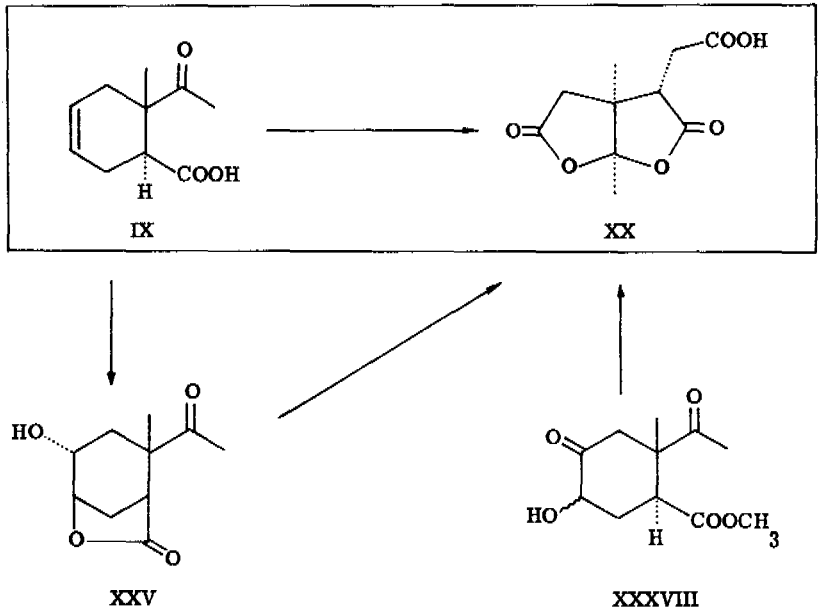
darstellen. Die Tatsache, dass die freie Carboxylgruppe durch saure Hydrolyse der sterisch stark gehinderten Methylestergruppierung im Hydroxyketon XXXVIII entstehen sollte, sowie das Fehlen eines dem Sechsringlacton zuzuordnendes Absorptionsmaximums im IR.-Spektrum lassen eine derartige Struktur jedoch als wenig wahrscheinlich erscheinen.

δ-Lacton hätte man in der Carbonylgegend bei ca. 1735 - 1750 cm^{-1} ein Absorptionsmaximum erwarten müssen, das sowohl durch Ringspannung, als auch durch die Anwesenheit einer zweiten Lactongruppierung eine Verschiebung nach höheren Wellenzahlen erfahren sollte. Neben der Absorption der bei Carbonsäuren naturgemäss assoziierten Hydroxylgruppe bei 2300 - 3400 cm^{-1} macht sich bei 1795 cm^{-1} eine relativ breite Bande bemerkbar, deren Intensität diejenige der Carboxylgruppe bei 1708 cm^{-1} wesentlich übertrifft. Wohl deutete die Lage des zweier γ-Lactongruppierungen zuzuordnende Maximum bei 1795 cm^{-1} auf XX hin, doch könnte die Absorptionsbande eines Sechsringlactons von einer solchen des γ-Lactons überlagert sein. Zwecks weiterer IR.-spektroskopischer Daten führte man die Säure mit Diazomethan in den Methylester $C_{11}H_{14}O_6$ über, der zunächst als farbloses Oel, später jedoch als kristalline Verbindung vom Smp. 84° gewonnen wurde. Während eine undestillierte Probe neben der Absorption des AB-Systems (δ = 2,62 bzw. 3,20, J_{AB} = 18,5 Hz) Anlass zu scharfen Singlettsignalen bei δ = 1,22 (anguläre Methylgruppe) und δ = 1,69 gibt, erscheinen bei einer bei 163°/0,001 mm destillierten Probe neben den Singlettsignalen der Methylgruppen (δ = 1,20/1,8 H und δ = 1,68/1,6 H) bei δ = 1,33 (1,1 H) und δ = 1,73 (1,4 H) zwei neue Singlettsignale, die möglicherweise auf eine bei der Destillation stattfindende Aequilibrierung zurückzuführen sind. Interessant ist jedoch die Tatsache, dass sich der destillierte Ester im Dünnschichtchromatogramm als einheitlich erweist (Rf-Wert = 0,56 in Essigester/Benzol 4:1) und somit nicht ohne weiteres aufgetrennt werden kann. Im IR.-Spektrum einer undestillierten Probe liessen sich in der Carbonylgegend wiederum nur zwei Maxima bei 1795 (γ-Lacton) und 1740 cm^{-1} (Methylester) erkennen, womit eine Zuordnung im Sinne der Formel XLI als unwahrscheinlich angesehen werden darf.

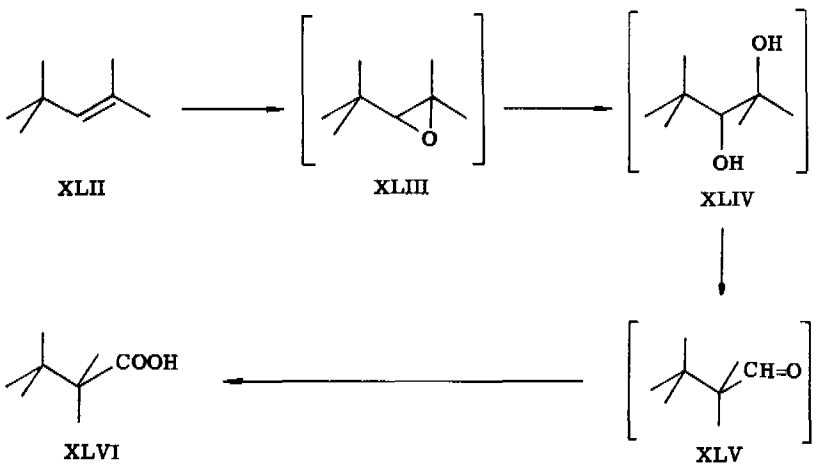
Einer näheren Betrachtung der beiden Strukturen XX und XLI ist zu entnehmen, dass sich bei XX das AB-System in einem fixierten Ringsystem befindet, während es im Falle XLI einer frei drehbaren Essigsäure-Seitenkette angehört. Diese freie Rotation hofften wir nun durch eine Variation der Temperatur im Kernresonanzspektrum entsprechend zu beeinflussen, indem das AB-System im Falle XLI einer Temperaturabhängigkeit unterworfen sein sollte, während sich bei XX lediglich das ABC-Spektrum ändern, das AB-System aber hinsichtlich chemischer Verschiebung und Kopplungskonstante erhalten bleiben sollte. Leider liess aber ein Vergleich zweier bei Zimmertemperatur und - 40° aufgenommener Spektren der Säuren keine eindeutige Interpretation zu, weshalb wir eine derartige Zuordnung erst nach erfolgter Kettenverlängerung nach ARNDT-EISTERT als ratsam erachteten.

Bevor wir uns jedoch einer derartigen Kettenverlängerung zuwandten, beschäftigte uns die Frage, ob das Hydroxylacton XXV nicht unter den gleichen, zur Oeffnung des Lactonrings benötigten Bedingungen eine direkte Oxydation zum Dilacton XX erfahren könnte. Zu diesem Zwecke wurde das Hydroxylacton XXV in wenig Aceton mit 1,3 Aequiv. Chromtrioxyd in 4 n Schwefelsäure während 10 Tagen bei Raumtemperatur umgesetzt, wobei in 86-proz. Ausbeute eine Säure vom Smp. 148° erhalten wurde, die sich in jeder Hinsicht mit authentischem Dilacton XX als identisch erwies. In der Hoffnung, eine derartige Oxydation auch im Falle des Dien-Adduktes (IX) realisieren zu können, behandelte man dieses während 65 Std. bei Zimmertemperatur mit 2,1 Aequiv. Chromsäure in Aceton. In einer einheitlich verlaufenden Reaktion konnte unter diesen Bedingungen überraschenderweise das Dilacton XX in einer Ausbeute von 72 % in im Vergleich zur Oxydation des Hydroxyesters bzw. des Hydroxylactons noch grösserer Reinheit (Smp. 149 - 150°) isoliert werden, womit die Synthese dieser Verbindung eine ganz enorme Vereinfachung erfuhr.

Schema 3



Als Primärschritt der letztgenannten Reaktion muss möglicherweise ein zu einem intermediären Epoxidgemisch führender Angriff der Chromsäure an der Doppelbindung der Cyclohexensäure IX angenommen werden. Während im Falle eines bevorzugten α-Angriffs unter Partizipation der Carboxylgruppe das Hydroxylacton XXV gebildet wird, welches in der Folge über die zuvor gefassten Stufen des Ketolactons XXVI, der Hydroxysäure XXXVII und des α-Diketons XXXIX zum Dilacton führt, wird bei einem β-Angriff das intermediäre β-Epoxid wahrscheinlich zu einem nicht zur Lactonisierung befähigten Diol hydrolysiert werden, das dann über das α-Diketon ebenfalls das Dilacton ergeben sollte. Dass eine derartige Reaktionsfolge durchaus plausibel ist, geht aus der in der Steroidchemie schon lange bekannten Tatsache hervor, wonach bei der Chromsäureoxydation von Allylalkoholen stabile Epoxi-ketone als Hauptprodukte entstehen. Ein Beispiel dieser Art stellt die Oxydation von 6β-Hydroxy-cholesten-(4) in Essigsäure zu 4,5β-Epoxi-cholestanon-(6) dar[24]. Systematische Untersuchungen in dieser Richtung wurden von W. J. Hickinbottom und A. Byers[25] angestellt. Bei der Oxydation von 2,4,4-Trimethyl-penten-(2) (XLII) mit Chromsäure in verdünnter Schwefelsäure konnte in geringer Menge α,α,β,β-Tetramethyl-n-buttersäure (XLVI) isoliert werden, was nur über eine Pinakolin-Umlagerung des aus dem Epoxid XLIII entstehenden Diols XLIV über den Aldehyd XLV möglich ist.

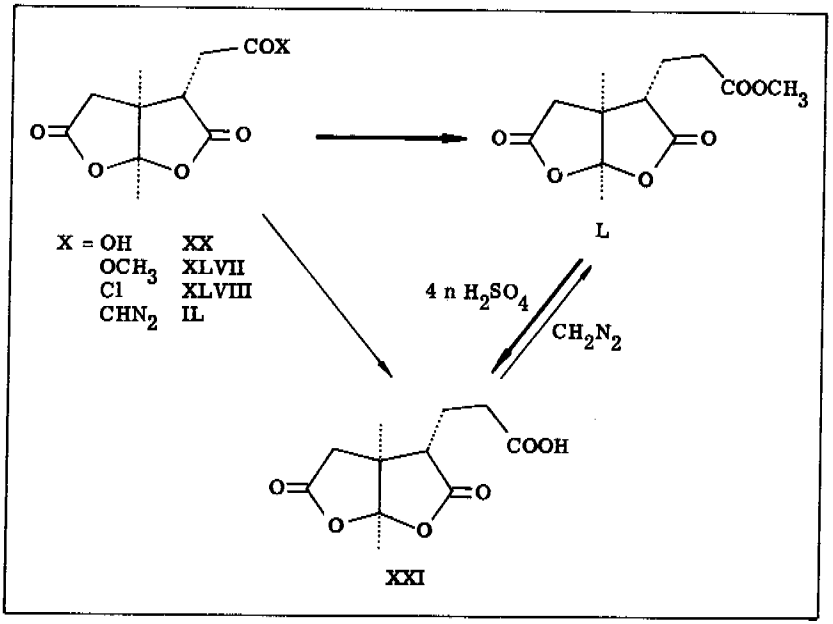


24) L. Moldovanyi, Diss. ETH, 1963, mit weiteren Literaturstellen.
25) W. J. Hickinbottom, A. Byers, J. chem. Soc. 1948, 1334.

Das nächste Teilproblem bestand nun in der Verlängerung der Essigsäure-Kette des Dilactons XX nach ARNDT-EISTERT.

Mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid liess sich das Dilacton XX bequem ins Säurechlorid XLVIII überführen, das im IR.-Spektrum in der Carbonylregion nur noch eine intensive Absorptionsbande bei 1790 cm^{-1} aufweist. Als optimal erwies sich dabei vier- bis fünfstündiges Erhitzen in siedendem Oxalylchlorid, während bei Verwendung von Thionylchlorid längere Reaktionszeiten benötigt wurden. Eine aus Thionylchlorid gewonnene Probe dieser kristallinen Verbindung konnte mit Methanol in Gegenwart von Pyridin bei Zimmertemperatur in den Methylester XLVII (Smp. 84°) umgewandelt werden, der sich bezüglich spektroskopischen Eigenschaften, Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit authentischem, durch direkte Veresterung des Dilactons erhaltenem Material als identisch erwies. Eine dreistündige Behandlung des rohen Säurechlorids mit 3 - 4 Aequiv. Diazomethan in 1,2-Dimethoxyäthan lieferte quantitativ das Diazoketon IL. Bei der Erhöhung der Reaktionszeit auf 14 Std. entstand in geringer Ausbeute eine Verbindung (IR.-Spektrum: 1720 cm^{-1}), die wahrscheinlich durch Oeffnung eines Lactonringes mit Diazomethan zustande kommt. Eine Identifizierung des gelben, öligen Diazoketons erfolgte auf spektroskopischem Wege. Im IR.-Spektrum erscheint im Gebiete der Dreifachbindungen bei 2100 cm^{-1} die charakteristische Absorptionsbande der N≡N-Streckschwingung. Neben dem Maximum der Lactongruppierung bei 1785 cm^{-1} ist vor allem die Absorptionsbande bei 1630 cm^{-1} aufschlussreich, deren Lage in guter Uebereinstimmung mit der bei Verbindungen dieser Art grossen Konjugationskraft der Diazoketoncarbonylgruppe steht. Die Struktur des Diazoketons wird auch durch dessen Absorption im ultravioletten Spektralbereich bei 245 mμ (ε = 5210) und 271 mμ (ε = 5570) erhärtet. Da in der Folge die Homosäure XXI durch WOLFF'sche Umlagerung des Diazoketons mittels Silberoxyd und Natriumthiosulfat in Wasser/Dioxan bei 95° nur in geringer Ausbeute und zudem unreproduzierbar als ölige Verbindung bereitet werden konnte, versuchte man nach L. Horner et al. [26] die Umlagerung zum intermediären Keten photochemisch zu induzieren. Nach fünfstündigem Belichten mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe in Wasser/Dioxan (7:5) wurde in 64-proz. Rohausbeute eine Säure erhalten, die sich jedoch nicht kristallisieren liess. Im IR.-Spektrum (in Chloroform) dieser gelben Substanz finden sich u. a. Banden bei 1770 und 1685 cm^{-1}. Zur weiteren Reinigung veresterte man die rohe Säure mit Diazomethan zum entsprechenden Methylester, der nun an der 100-fachen Menge Silicagel mit Aether/Benzol (4:1) chromatographiert wurde. Auf diese Weise konnte eine farblose, ölige Ver-

bindung $C_{12}H_{16}O_6$ gewonnen werden, die im NMR.-Spektrum als Methylester identifiziert wurde.

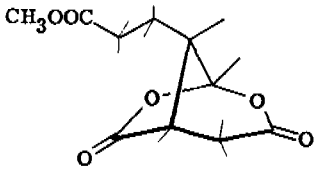


Neben den Singlettsignalen der beiden Methylgruppen bei $\delta = 1,23$ bzw. 1,68 und der Methylestergruppierung bei $\delta = 3,70$ tritt bei $\delta = 1,79 - 3,07$ ein 7 Protonen umfassender Multipletthaufen auf, aus dem das charakteristische AB-Spektrum des Dilactons XX bei $\delta = 2,59$ bzw. 2,84 ($J_{AB} = 18$ Hz) erkannt werden kann. Während im Vergleich zum nichtverlängerten Methylester XLVII die Lage eines, diesem AB-System angehörenden Protons nahezu erhalten bleibt ($\delta_L = 2,59$, $\delta_{XLVII} = 2,62$), erscheint das andere durch die der Kettenverlängerung parallel gehende Abschirmung bei höherem Feld bei $\delta = 2,84$ ($\delta_{XLVII} = 3,20$), womit diesem eine cis-Konfiguration zur Propionsäuregruppierung zugeordnet werden muss.

---

26) L. Horner, E. Spietschka, A. Gross, Liebigs Ann. Chem. 573, 17 (1951).

Das Oxydationsprodukt von 6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure (IX) der bis anhin noch nicht vollständig ausgeschlossenen Struktur XLI hätte nach erfolgter Kettenverlängerung eine Verbindung LI ergeben. Durch diese Operation hätte das be-



LI

treffende AB-System verschwinden und an dessen Stelle ein A_2X_2-System treten sollen. Da jedoch das AB-System auch nach der Reaktion nach ARNDT-EISTERT noch mit der gleichen Kopplungskonstanten von $J_{AB} = 18$ Hz vorhanden ist, findet die strukturelle Zuordnung zugunsten der Formel XX erneut seine Bestätigung. Im Vergleich zu XLVII hat sich das IR.-Spektrum nur minim verändert (u.a. Banden bei 1790 und 1730 cm^{-1}). Eine weitgehende Interpretation erlaubt das Massenspektrum mit Signalen bei m/e = 256 (Molekelion), 225 (M-31, Abspaltung einer Methoxygruppe), 213 (M-43, Abspaltung einer Acetylgruppe), 197 (M-59, Abspaltung der Carbomethoxygruppe), 181 (225-44, Abspaltung von Kohlendioxyd), 166 (181-15) und 151 (166-15, Abspaltung der zwei Methylgruppen).

Ein einfacheres und ergiebigeres Verfahren zur Darstellung von L besteht in der zweistündigen Umsetzung des Diazoketons IL mit Silberoxyd in siedendem Methanol nach W. E. Bachmann[27]. Auf diese Weise konnte der homologe Methylester L in kristalliner Form (Smp. 101°) bereitet werden, wurde jedoch in der Folge ohne weitere Reinigung mit 4 n Schwefelsäure in Dioxan bei 80° direkt zur Säure XXI hydrolysiert. Dadurch konnte die auf XX bezogene Ausbeute der Kettenverlängerung auf 70 % erhöht werden. Eine Veresterung des Hydrolyseproduktes mit Diazomethan lieferte den Methylester zurück, der sich in keiner Weise vom ursprünglichen Ester unterschied (IR.-, NMR.-Spektrum, Schmelz- und Mischschmelzpunkt).

---

27) W. E. Bachmann, W. S. Struve, Org.React. I, S. 53 (1942).

Die gleiche Säure XXI konnte auch von A. Wick[28] in unserer Gruppe ausgehend von dem in 5 Stufen zugänglichen Dimethylamid LII durch Ozonolyse und anschliessende Spaltung des Ozonids mit Ameisensäure und Wasserstoffperoxyd dargestellt werden, womit nicht nur die Struktur der Dilacton-Säure, sondern auch der stereospezifische Verlauf der katalysierten DIELS-ALDER-Addition zu trans-6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure (IX) bewiesen wird.

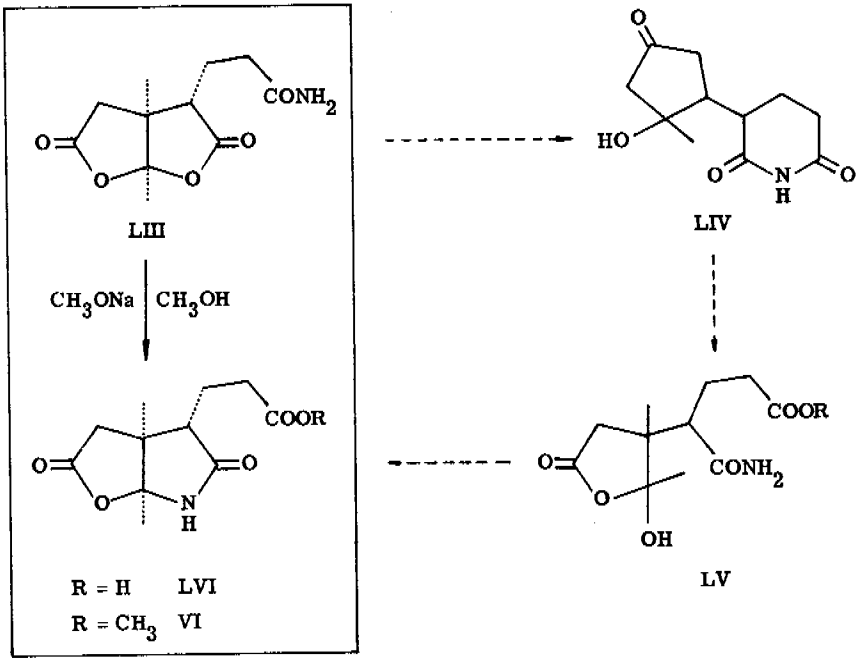
LII XXI

Die Identität der beiden Säuren ergibt sich aus IR.- und NMR.-Spektrum, sowie Schmelz- und Mischschmelzpunkt. Der pK^*_{MCS}-Wert der bei 154° schmelzenden Säure beträgt 6,60 und das daraus resultierende Aequivalentgewicht 248 (ber. 242). Das IR.-Spektrum (in Nujol) zeigt die charakteristischen Banden der beiden Fünfringlactoncarbonylgruppen bei 1780 cm^{-1} und der Carboxylgruppe bei 1705 cm^{-1}. Im NMR.-Spektrum (in Deuteropyridin) erscheinen die Singlettsignale der Methylgruppen bei $\delta = 1,18$ und 1,67, während das AB-System der geminalen Wasserstoffatome der cyclischen Methylengruppe im Lactonring durch zwei Dublettsignale bei $\delta = 2,90$ bzw. 3,17 ($J_{AB} = 18$ Hz) in Erscheinung tritt.

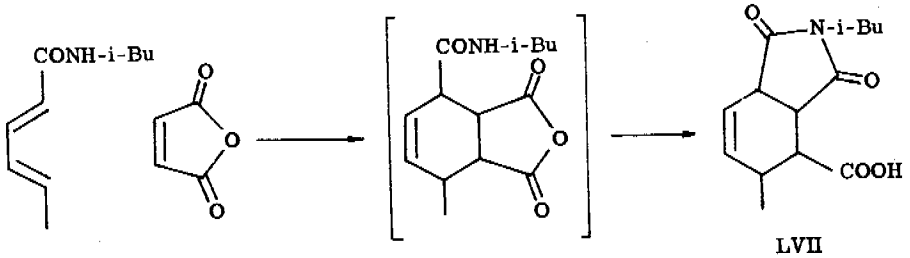
In einem orientierenden Vorversuch konnte die Säure XXI ausgehend von (+)-6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure ($[\alpha]_D = +85,0°$) über das Dilacton XX ($[\alpha]_D^{Dioxan} = +116°$, Smp. 140°) auch in optisch aktiver Form erhalten werden ($[\alpha]_D^{Dioxan} = +93,2°$, Smp. 133 - 134°).

Als nächste Aufgabe stellte sich die spezifische Einführung eines Stickstoffatoms in den die Propionsäure-Seitenkette enthaltenden Lactonring zu einer Vorstufe des Ringes B des Vitamin B_{12}, dem Lactam VI. Dieses Problem sollte durch die günstige, relative Anordnung von Lactoncarbonyl- und Carboxylgruppe im Dilacton XXI wesentlich erleichtert werden, erwartete man doch eine eventuell spontane, durch Angriff des Amid-Stickstoffes in LIII eingeleitete Bildung eines α-monosub-

28) A. Wick, Diss. ETH, 1964.



stituierten Sechsringamids der Struktur LIV. Ein Beispiel einer ähnlichen, spontanen Nachbargruppenbeteiligung einer Amidfunktion wurde von L. Crombie und M. Manzoor-I-Khuda[29] bei der DIELS-ALDER-Addition von Sorbinsäureisobutylamid an Maleinsäureanhydrid zur Imidsäure LVII beobachtet.



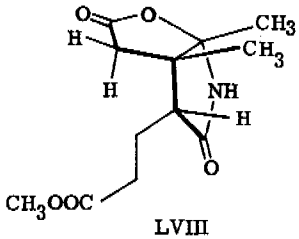
29) L. Crombie, M. Manzoor-I-Khuda, J.Chem.Soc. 1957, 2767.

Das Lactam LVI sollte sich nun durch eine primäre Addition einer nucleophilen Partikel an die sterisch ungehinderte Carbonylgruppe des Imidrings selektiv über die Zwischenstufe LV bereiten lassen.

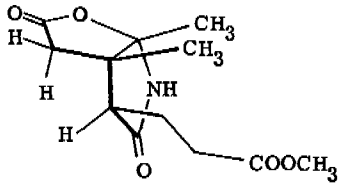
Die Umsetzung des aus der racemischen Dilacton-Säure XXI mit Oxalylchlorid leicht zugänglichen Säurechlorids zum Amid LIII (Smp. 190 - 191°) erfolgte am besten in mit Ammoniak gesättigtem Methylenchlorid während 1 Std. bei 0° bis Zimmertemperatur (Ausbeute 95 %)*). Dieses weist im IR.-Spektrum (in Nujol) neben dem Absorptionsmaximum der Lactongruppierung bei 1790 cm^{-1} die charakteristischen Banden eines primären Amids auf: 3470 cm^{-1} (NH frei), 3190 cm^{-1} (NH assoziiert), 1680 cm^{-1} (Amid-I-Bande, Carbonyldeformationsschwingung) und 1620 cm^{-1} (Amid-II-Bande). Im NMR.-Spektrum lassen sich die beiden Amidprotonen als breite Singlettsignale bei δ = 6,80 bzw. 7,32 und die Singlettsignale der Methylgruppen bei δ = 1,14 bzw. 1,62 erkennen. Da auf Grund dieser spektroskopischen Befunde die erwartete Partizipierung der Amidgruppe weder spontan noch durch blosses Erhitzen eintrat, wurde das Amid mit 2 aequiv. Natriummethylat in Methanol während 17 Std. rückflussiert. Auf diese Weise konnte aus dem Neutralteil ein aus zwei Verbindungen bestehendes Gemisch gewonnen werden, das durch Chromatographie an Silicagel in die beiden Komponenten aufgetrennt wurde*). Das in 33-proz. Ausbeute anfallende Hauptprodukt vom Smp. 202 - 203,5^{o} erwies sich hinsichtlich IR.-, NMR.-Spektrum, Schmelz- und Mischschmelzpunkt als identisch mit einer von A. Wick[28] durch Behandeln des Ozonolyseproduktes von LII mit Ammoniak in Methanol gewonnenen Verbindung $C_{12}H_{17}NO_5$, die als Lacton-Lactam-Methylester VI identifiziert werden konnte. Die signifikante Absorption dieser hochkristallinen Verbindung im infraroten Spektralbereich äussert sich u.a. durch die Banden der NH-Streckschwingung bei 3340 cm^{-1} und der Lactamgruppe bei 1725 cm^{-1}, deren Maximum mit demjenigen der Estergruppe zusammenfällt, während das Maximum der Lactongruppierung jetzt bei 1777 cm^{-1} sichtbar wird. Ebenfalls vereinbar mit der angenommenen Struktur ist das NMR.-Spektrum mit dem breiten charakteristischen Singlettsignal des Lactamprotons bei δ = 10,30, dem Singlettsignal der Methylestergruppierung bei δ = 3,62 und den beiden Dublettsignalen des AB-Systems bei δ = 2,79 bzw. 2,97 (J_{AB} = 17 Hz). Das Molekulargewicht wurde im Massenspektrum durch das Auffinden des "molecular-peaks" bei m/e = 255 bestätigt. Die zweite Komponente des Neutralteils (17 %) liess sich trotz Chromatographie an Silicagel nicht rein darstellen. Das IR.-Spektrum die-

*) Ausgeführt von Dr. J. Sims.

ser bei 151 - 154° schmelzenden Verbindung ist dem des Lacton-Lactam-Methylesters VI sehr ähnlich und führt auch auf Grund der unter Aequilibrierungsbedingungen durchgeführten Umwandlung des Amids zwangsläufig zur Annahme einer basenkatalysierten Epimerisierung am tertiären Kohlenstoffatom des Lactamrings unter Ausbildung des Isomeren LVIII.



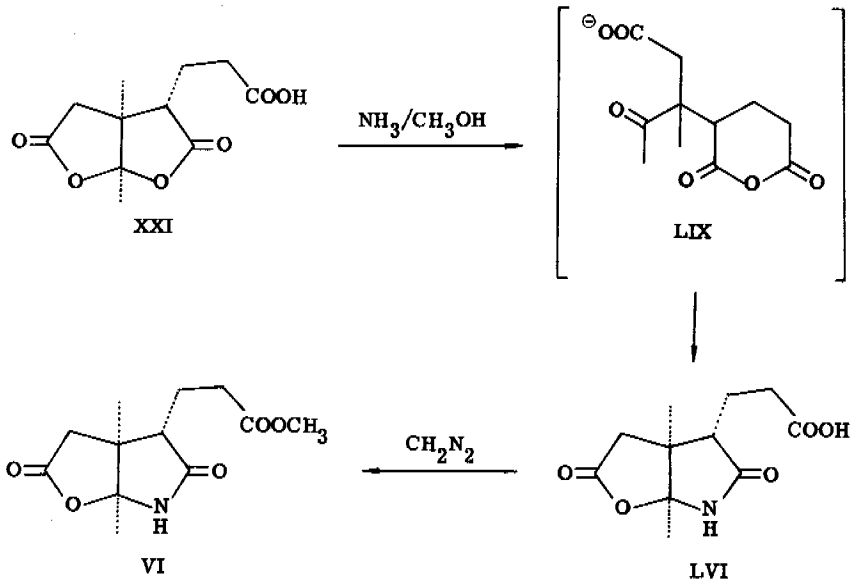
LVIII



VI

Dass der energetische Unterschied der beiden Stereoisomeren VI und LVIII gering sein sollte, geht aus der Betrachtung von DREIDING-Modellen hervor. Im einen Fall (VI) setzt sich die Propionsäure-Seitenkette einer 1,2-Interaktion mit der angulären Methylgruppe aus, während im andern (LVIII) die Methylgruppe durch die Methylengruppe des Lactonrings ersetzt ist, wodurch das "natürliche" Isomere im Aequilibrierungsgemisch nur unwesentlich bevorzugt wird.

Ein präparativ gangbarerer Weg zur Darstellung des Methylesters VI wurde in der Folge in der ohne wahrnehmbare Epimerisierung ablaufenden Umsetzung der Säure XXI mit Ammoniak in Methanol zur Lacton-Lactam-Säure LVI und anschliessender Veresterung mit Diazomethan zu VI gefunden[28]. Die Gesamtausbeute dieser milden Reaktionsfolge (48 Std./Zimmertemperatur) beläuft sich auf 72 - 75 %. Ueber den Mechanismus dieser Reaktion, bei der möglicherweise das Anhydrid als Zwischenprodukt auftritt, sind zur Zeit noch Untersuchungen im Gange.

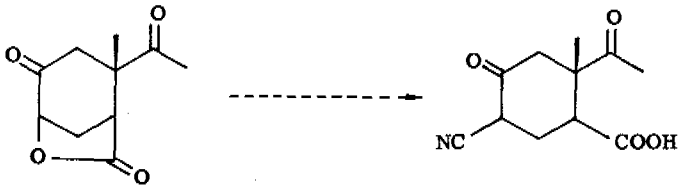


Die in den vorliegenden Ausführungen eingerahmten Reaktionsschematas illustrieren eine präparativ gangbare Reaktionsfolge zur Herstellung grosser Mengen des Zwischenproduktes VI, womit die in dieser Arbeit gestellte Aufgabe als gelöst zu betrachten ist.

Anhang

Einige Reaktionen von 2-Methyl-2-acetyl-4,7-diketo-6-oxa-bicyclo[3,2,1]-octan (XXVI)

Die schon im ersten Teil dieser Arbeit kurz skizzierte Oeffnung des Lactonrings im Ketolacton XXVI mit Cyanidionen zum Ketonitril stellt formal einen Reaktions-



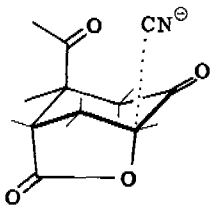
XXVI XXXIII

ty dar, der schon im letzten Jahrhundert von W. Wislicenus[30] und später auch von J. W. Reppe[31] erfolgreich angewandt wurde. Bei einer derartigen nucleophilen Substitutionsreaktion (S_N2) mit einer Carboxylatgruppierung als Abgangsgruppe schienen im Falle des Ketolactons XXVI zwei Faktoren von ausschlaggebender Bedeutung zu sein:

1) Kinetische Messungen von J. B. Conant et al.[32] haben gezeigt, dass in α-Stellung zum Reaktionszentrum sitzende Gruppen wie Carbonyl-, Alkoxycarbonyl- und Nitrilgruppen die Reaktionsgeschwindigkeit bei S_N2-Reaktionen ganz wesentlich erhöhen. Man nimmt heute allgemein an[33], dass dabei der Uebergangszustand durch die Möglichkeit einer teilweisen Ueberlappung der p-Orbitale der eintretenden Partikel mit den π-Orbitalen der Carbonylgruppe stabilisiert wird.

---

30) W. Wislicenus, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 172 (1885).
31) J. W. Reppe, Liebigs Ann. Chem. 596, 80, 158 (1955).
32) J. B. Conant, W. R. Kirner, R. E. Hussey, J. Amer. chem. Soc. 47, 488 (1925).
33) E. S. Gould, Mechanism and Structure in Organic Chemistry, Holt-Dryden, New York 1959, S. 284.



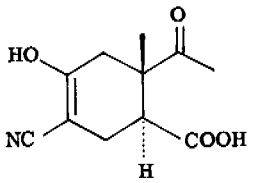
2) Die für derartige Substitutionsreaktionen optimale Geometrie im Uebergangszustand würde eine zur Abgangsgruppe lineare Annäherung des nucleophilen Reaktionspartners voraussetzen. Eine solche wäre im Falle des Ketolactons insofern leicht zu realisieren, als durch die sp^2-Hybridisierung des dem Reaktionszentrum benachbarten Kohlenstoffatoms die Interaktion mit der angreifenden Partikel teilweise reduziert würde. Andererseits handelt es sich bei der Abgangsgruppe um einen fixierten, axialen Substituenten, der im Vergleich zu äquatorialen, eine sterisch weniger gehinderte Annäherung der eintretenden Partikel ermöglicht.

Von den möglichen Additionsreaktionen der Cyanidionen an die beiden Ketongruppierungen im Ketolacton erscheint diejenige an die in α-Stellung durch eine Methyl- und zwei Methylengruppen substituierte Acetylgruppe infolge zu grosser sterischer Hinderung a priori als illusorisch, während eine Anlagerung an die alicyclische Carbonylgruppe, vom Konzept der I-Spannung aus betrachtet, ebenfalls mit Schwierigkeiten verbunden sein sollte, da ein derartiger Uebergang der Geometrie von sp^2 zu sp^3 eine ungünstige, diaxiale 1,3-Interaktion schaffen würde. Da eine derartige Addition zudem eine Gleichgewichtsreaktion darstellt, gingen wir von der Vorstellung aus, dass dieses Gleichgewicht nur durch Zusatz von Protonen nach der Seite des Cyanhydrins verschoben werden könnte, d.h. es sollte durch die Wahl eines geeigneten aprotischen Lösungsmittels möglich sein, eine Cyanhydrinbildung zurückzudrängen. Eine weitere Anforderung, die an ein derartiges Solvens gestellt wird, sollte dessen Vermögen, die anorganischen Reaktionspartner leicht zu lösen, sein. In Dimethylsulfoxid glaubten wir dann ein Lösungsmittel gefunden zu haben, das nicht nur obigen Ansprüchen genügen sollte, sondern sich zudem bei Substitutionsreaktionen bereits bewährt hatte[34].

---

34) L. Friedman, H. Shechter, J.org.Chem. 25, 877 (1960).

Trotz einer Unzahl von unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen durchgeführten Versuchen war es wider Erwarten nicht möglich, eine derartige Umsetzung auf befriedigende Weise zu erreichen[6]. Die besten Resultate wurden durch einstündiges Erhitzen des Ketolactons XXVI auf 160° mit 2 Aequiv. Natriumcyanid in Dimethylsulfoxid erzielt. Auf diese Weise konnte in einer Ausbeute von 30 % eine bei 170° schmelzende Verbindung $C_{11}H_{13}NO_4$ gefasst werden, die im IR.-Spektrum neben der für Carbonsäuren charakteristischen Absorption bei 2400 - 2700 cm^{-1} eine scharfe, einer Nitrilgruppe zuzuordnende Absorptionsbande bei 2200 cm^{-1} aufweist, während in der Carbonylregion nur ein Maximum bei 1705 cm^{-1} sichtbar ist. Das Auftreten einer schwachen Absorptionsbande bei 1640 cm^{-1} deutet auf das Vorhandensein einer Doppelbindung hin, was dann durch die Lage der Absorptionsmaxima im UV.-Spektrum in Feinsprit bei λ_{max} = 222 mμ (ε = 7800) und in alkalischem Feinsprit bei λ_{max} = 232 mμ (ε = 14 600) auch bestätigt wurde. Im NMR.-Spektrum (in Trifluoressigsäure) finden sich die Singlettsignale der angulären Methyl- und Acetylgruppe bei δ = 1,52 und 2,08. Auf Grund dieser spektroskopischen Befunde ordneten wir dieser Verbindung die Struktur LX zu.



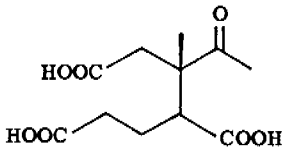
LX

In Uebereinstimmung mit der Enolstruktur LX wurden bei der Mikrotitration zwei pK^*_{MCS}-Werte (5,39 und 8,72) mit den Aequivalentgewichten 209 und 204 (ber. 223) gefunden. Eine wertvolle Stütze der angenommenen Struktur bildet das Auftreten des "molecular peaks" im Massenspektrum einer mit Diazomethan veresterten Probe bei m/e = 251 (ber. 251).

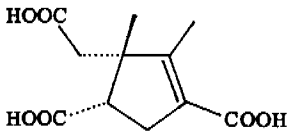
Einen weiteren Hinweis für die angenommene Struktur LX lieferte in der Folge die Ueberführung des Cyanolyseproduktes durch 12-stündige Behandlung mit 10-proz. Natronlauge bei 120° nach R. C. Meyer[35] in eine Tricarbonsäure. Diese bei

35) R. C. Meyer, Helv. 16, 1291 (1933).

198 - 200° schmelzende Säure $C_{11}H_{14}O_6$ weist die pK^*_{MCS}-Werte 5,50, 7,57 und 9,63 mit den Aequivalentgewichten 262, 254 und 245 auf. Das IR.-Spektrum (in Nujol) zeigt u.a. Banden bei 1720, 1690 und 1640 cm^{-1}, wobei die beiden letzteren in Uebereinstimmung mit dem UV.-Spektrum (λ_{max} = 229 mμ, ε = 13 600) der Absorption einer α,β-ungesättigten Carbonsäurestruktur entsprechen dürften. Im NMR.-Spektrum des Trimethylesters (IR.-Spektrum u.a. Banden bei 1730 und 1650 cm^{-1}) erscheinen neben den drei Singlettsignalen der Methylestergruppierungen bei δ = 3,58, 3,69 und 3,71 bei δ = 1,35 und 2,00 zwei Singlettsignale, während bei δ = 4,30 ein Triplettsignal mit der Kopplungskonstanten J = 6 Hz auftritt. Eine Interpretation dieser spektroskopischen Daten, sowie die Annahme einer unter Ringschluss ablaufenden Kondensationsreaktion der Acetylcarbonylgruppe mit der zur ursprünglichen Nitrilgruppe α-ständigen Methylengruppe der durch Hydrolyse und Claisenspaltung entstandenen Tricarbonsäure LXI müsste dann zur Struktur LXII führen.



LXI



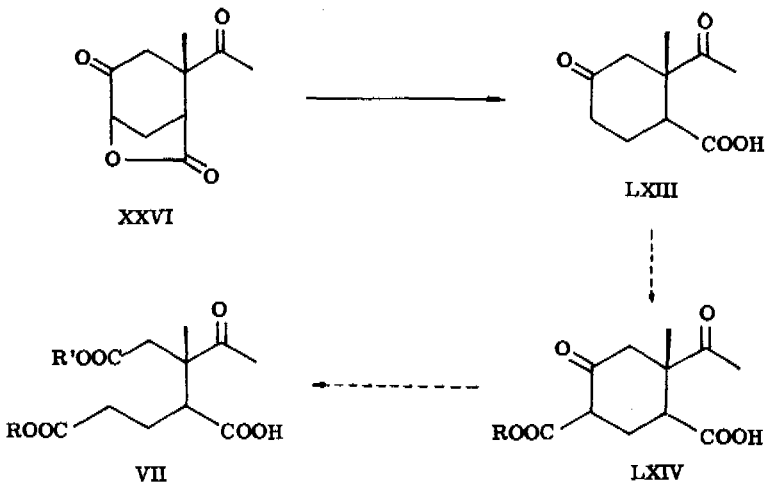
LXII

Das Eintreten dieser unerwarteten Folgereaktion einerseits und die Tatsache, dass die Lactonöffnung mit Cyanidionen nur unzuverlässig reproduziert werden konnte, liessen eine Weiterführung unserer Arbeiten auf diesem Wege als wenig ratsam erscheinen.

Eine andere, der möglichen, vom Ketolacton XXVI ausgehenden Reaktionsfolgen hätte in einer reduktiven Entfernung der Lactongruppierung zu einer Ketosäure LXIII bestanden. Diese Säure hätte dann durch Carbäthoxylierung einen β-Ketoester LXIV ergeben sollen, was nach anschliessender Claisenspaltung zu einem Diester L vom Strukturtypus VII geführt hätte.

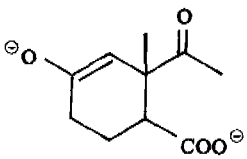
In Anlehnung an eine von R. B. Woodward[36)] bei der Synthese des Cholestangerüstes erfolgreich angewandte Methode wurde das Ketolacton mit Zinkstaub durch

36) R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. 74, 4223 (1952).

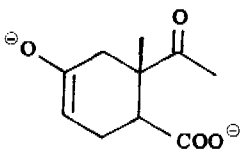


21-stündiges Rückflussieren in Essigsäure zu einer Säure LXIII $C_{10}H_{14}O_4$ reduziert. In siedendem Xylol wurde unter den gleichen Bedingungen kein Umsatz festgestellt, während mit Essigsäure als Lösungsmittel die Ausbeute den Wert von 70 % erreichte. Neben der für Carbonsäuren charakteristischen Absorption bei 2100 - 2800 cm^{-1} treten im IR.-Spektrum (in Nujol) die Absorptionsmaximum der Carbonylstreckschwingungen des jetzt in α-Stellung unsubstituierten Sechsringketons normal bei 1716 cm^{-1} und dasjenige der Carboxylgruppe bei 1705 cm^{-1} auf. Die Acetylgruppe gibt Anlass zu einer intensiven Bande bei 1694 cm^{-1}. Im NMR.-Spektrum erscheint das den drei Protonen der Methylgruppe zuzuordnende Singlettsignal bei $\delta = 1,24$, ferner das Multiplettsignal des zur Carboxylgruppe α-ständigen Protons bei $\delta = 3,33 - 3,58$. Der Multipletthaufen der übrigen Protonen wird durch das Singlettsignal der Acetylgruppe bei $\delta = 2,23$ überlagert. Die Säure weist einen pK^*_{MCS}-Wert von 6,33 mit einem durch Mikrotitration bestimmten Aequivalentgewicht von 203 (ber. 198) auf.

Bei der Beurteilung der einer Alkylierung oder Acylierung vorangehenden Enolisierung unsymmetrisch substituierter Ketonverbindungen sollten im Falle der Ketosäure LXIII zwei Faktoren entscheidend sein:



A



B

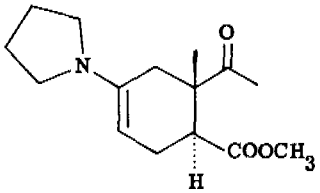
1) Die Einführung einer Doppelbindung in Cyclohexanverbindungen hat eine durch deren Geometrie bedingte quasi-axiale bzw. quasi-äquatoriale Lage der Substituenten in α-Stellung zur Doppelbindung zur Folge. Im Falle einer 3,4-Enolisierung (A) würden die Methyl- und Acetylgruppe diese ungünstige Anordnung einnehmen, wodurch die Abweichung von der optimalen gestaffelten Konformation der Substituenten an C-1 und C-2 eine Erhöhung der nichtklassischen Spannung bewirken würde, während bei einer 4,5-Enolisierung (B) die kleinen Wasserstoffatome in die quasi-axiale bzw. quasi-äquatoriale Lage gezwungen würden. Von den beiden Isomeren A und B sollte also B das thermodynamisch stabilere Enolat repräsentieren.
2) Der in α-Stellung zur Carbonylgruppe die Abstraktion eines Protons auslösende Angriff einer Base in 3-Stellung wäre einer beträchtlichen sterischen Hinderung ausgesetzt, wodurch das Enolat B im Vergleich zu A rascher gebildet werden sollte.

Würde jedoch das Enolat A trotzdem gebildet werden, so müsste mit einer durch die enorme sterische Abschirmung der Umgebung geschaffene Erschwerung der Carbäthoxylierung gerechnet werden. Interessant ist jedoch in diesem Zusammenhang, dass aus der von den beiden isomeren β-Ketoestern ausgehenden Claisenspaltung der gleiche Strukturtypus VII resultieren würde.

Vielversprechend erschien uns die Verwendung von Diäthylcarbonat in Verbindung mit Natriumhydrid, doch auch unter energischen Reaktionsbedingungen wie 14-stündigem Erhitzen in Diäthylcarbonat auf 140° liess sich nicht der geringste Umsatz feststellen. Signifikant für das Ausbleiben einer derartigen Kondensation war das Fehlen der charakteristischen Signale der Aethylestergruppierung *) im

*) z.B. Aethylacetat: $\delta = 4,12/q$ (2 H), $1,25/t$ (3 H);
NMR Spectra Catalog, Varian associates 1962, S. 79.

NMR.-Spektrum der öligen Rohprodukte. Da man heute annimmt, dass Reduktionen von α-Halogen- oder α-Acyloxyketonen mit Zinkstaub über die entsprechenden Zinkenolate ablaufen, versuchten wir, das Ketolacton XXVI in Diäthylcarbonat zum intermediären Enolat zu reduzieren, das in der Folge mit dem Lösungsmittel direkt zum β-Ketoester LXIV hätte reagieren sollen. Weder dreitägiges Rückflussieren des Ketolactons in Diäthylcarbonat bei 140°, noch 6-stündiges Erhitzen im Autoklaven auf 250° bewirken jedoch einen Umsatz im erwarteten Sinne. In beiden Fällen konnte das Ketolacton in relativ reiner Form wieder zurückgewonnen werden. Diese überraschenden Befunde stehen in Einklang mit analogen, von Enamin LXV aus-



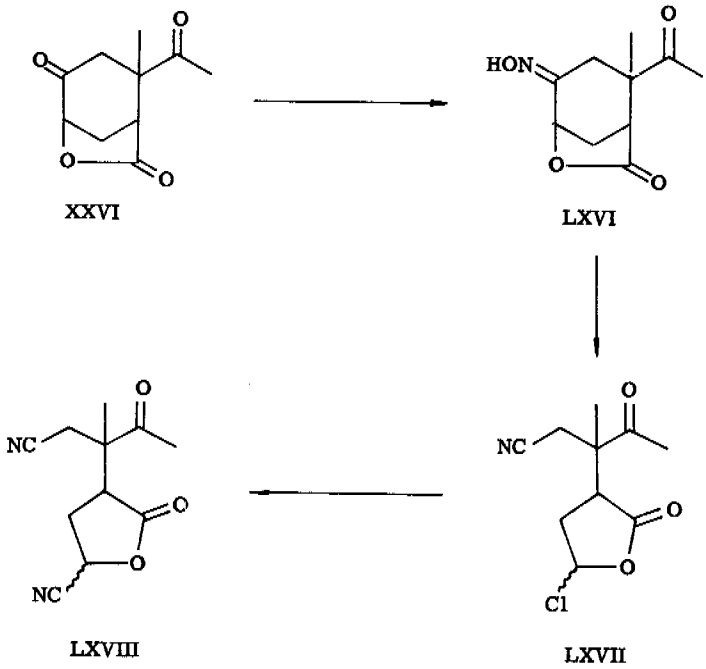
LXV

gehenden Cyanierungsreaktionen*) mittels Bromcyan oder Acylierungsreaktionen mit Chlorameisensäuremethylester. Auch hier liess sich trotz Variation der Reaktionsbedingungen kein Umsatz erzwingen.

Diese Schwierigkeiten veranlassten uns, nach weiteren Varianten Ausschau zu halten. Da uns das Problem der Einführung einer C-1-Einheit auf der Stufe des Ketolactons bzw. der Ketosäure zu komplex erschien, zogen wir zunächst eine Spaltung des sechsgliedrigen Ringes in Betracht, um dann das fehlende Kohlenstoffatom erst nachträglich einzuführen. Eine solche Ringspaltung basiert auf der Annahme einer BECKMANN-Fragmentierung des Oxims des Ketolactons XXVI zu einem intermediären Carboniumion, das sich in einem weiteren Schritt je nach Reaktionsbedingungen entsprechend stabilisieren sollte. Allerdings wäre bei einer derartigen Planung auch die Möglichkeit einer BECKMANN-Umlagerung nicht ausser acht zu lassen, doch schien uns, dass die Stabilisierung des erwähnten Carboniumions durch Ueberlappung mit den p-Orbitalen des Sauerstoffatoms der Lactongruppierung eine derartige Fragmentierung gegenüber einer Umlagerung wesentlich erleichtern sollte. Ferner wäre

*) Vgl. J. Wild, Diss. ETH, 1963.

die Bedingung der trans-Coplanarität der bei Fragmentierungen beteiligten Bindungen beim in Bezug auf die Geometrie der C=N-Doppelbindung vermutlich stabileren Isomeren erfüllt.



Das Oxim LXVI liess sich glatt durch zweistündiges Rückflussieren des Ketolactons in Alkohol/Wasser mit Hydroxylaminhydrochlorid unter Zusatz eines Natriumacetatpuffers darstellen [6]. Die Ausbeute an diesem bei 159° schmelzenden Derivat betrug 80 %. Dass unter diesen Bedingungen nur das Monooxim $C_{10}H_{13}NO_4$ gebildet wird, wurde neben der Elementaranalyse auch im NMR.-Spektrum bestätigt. Dort erscheinen die Acetylgruppen immer noch bei $\delta = 2,26$ und die anguläre Methylgruppe bei $\delta = 1,36$ als scharfe Singlettsignale. Neu ist ein Singlettsignal bei $\delta = 10,3$, das seiner Lage und Intensität nach dem Oximproton zugeordnet werden muss, während das der Oximgruppierung benachbarte tertiäre Wasserstoffatom durch die zunehmende Entschirmung durch die Oximfunktion jetzt bei $\delta = 4,97$ als Dublettsignal

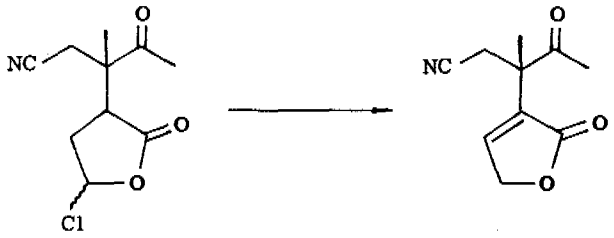
(J = 6 Hz) auftritt. Im IR.-Spektrum (in Nujol) ist die Absorptionsbande des Ringketons verschwunden. Schwer sichtbar bleibt das Absorptionsmaximum der C=N-Streckschwingung, das in Analogie zu dem beim Ketolacton von der Lactongruppierung verursachten Shift von ca. 20 cm^{-1} bei ca. 1690 cm^{-1} *) erwartet werden konnte und daher von der breiten Absorptionsbande der Acetylgruppe bei 1703 cm^{-1} verdeckt wird. Eine sehr intensive Bande bei 1780 cm^{-1} muss dem γ-Lacton zugeordnet werden, während eine Bande bei 3300 cm^{-1} der Absorption der assoziierten OH-Streckschwingung entspricht.

Nach 24-stündigem Stehenlassen des Ketolactonoxims bei Zimmertemperatur in 1,2-Dimethoxy-äthan in Gegenwart von Phosphorpentachlorid konnte in hoher Ausbeute eine ölige Verbindung gewonnen werden, der auf Grund des IR.- und NMR.-Spektrums die Struktur LXVII zugeordnet wurde [6]. Charakteristisch ist im IR.-Spektrum neben dem Fehlen einer Absorptionsbande in der Region der NH-Streckschwingungen, was eine zu einem Lactam führende BECKMANN-Umlagerung ausschliesst, eine Bande geringer Intensität bei 2260 cm^{-1} (Nitrilgruppe). Die Pseudosäurechloridgruppierung bewirkt ein Absorptionsmaximum bei 1800 cm^{-1}, während die Absorptionsbande der Carbonylstreckschwingung der Acetylgruppe bei 1715 cm^{-1} erkennbar ist. Im NMR.-Spektrum finden sich die Singlettsignale der angulären Methyl- und Acetylgruppe bei δ = 1,53 bzw. 2,30. Das am chloratomtragenden Kohlenstoffatom sitzende Proton erscheint als Multiplettsignal bei δ = 6,34 - 6,75. Ebenfalls mit der Struktur des Fragmentierungsproduktes vereinbar ist das Massenspektrum: Neben dem Signal des Molekel-Ions (M) bei m/e = 229 tritt bei m/e = 194 (M - 35) das Signal eines durch Abspaltung des Chloratoms hervorgegangenes Fragment auf. Die Anwesenheit dieses Chloratoms konnte auch durch den positiven Verlauf eines BEILSTEIN-Testes bestätigt werden.

Einen Beweis für die angenommene Struktur des Pseudosäurechlorids lieferte in der Folge dessen Umwandlung in ein ungesättigtes Lacton LXIX. Zweistündiges Erhitzen bewirkte eine Abspaltung von Chlorwasserstoff mit anschliessender Wanderung der Doppelbindung in Konjugation zur Lactoncarbonylgruppe. Das kristalline Eliminationsprodukt $C_{10}H_{11}NO_3$ (Smp. 116°) weist im Ultraviolett-Spektrum ein Absorptionsmaximum bei 207 mμ (ε = 9400) auf. Die Lage der Doppelbindung geht

---

*) Vgl. C=N-Streckschwingung von Cyclohexanonoxim bei 1669 cm^{-1};
L. J. Bellamy, Infra-red Spectra of complex Molecules (1957) S. 268.

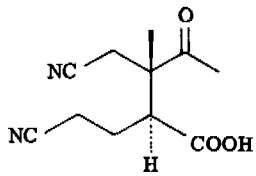


LXVII LXIX

eindeutig aus dem NMR.-Spektrum hervor, wo das Triplettsignal nur eines Vinylprotons bei $\delta = 7,63$ ($J = 1,5$ Hz) sichtbar ist, während die Singlettsignale bei $\delta = 1,63$, 2,14 und 3,02 von der Absorption der angulären Methyl-, der Acetyl-, sowie der Nitrilfunktion benachbarten Methylengruppe herrühren. Im IR.-Spektrum sind u.a. Banden bei 2220 (Nitril), 1750 (γ-Lacton) und 1710 cm^{-1} (Methylketon) wahrnehmbar.

Mit Natriumcyanid/Kupfer-I-cyanid in Dimethylsulfoxid liess sich das rohe Pseudosäurechlorid LXVII bei Raumtemperatur in das Dinitril LXVIII überführen. Das in 81-proz. Rohausbeute gewonnene ölige Substitutionsprodukt konnte weder nach einer Hochvakuumdestillation, noch nach Chromatographie an der 200-fachen Menge Silicagel mit Benzol/Essigester 65:35 zur Kristallisation gebracht werden. Im IR.-Spektrum einer zweimal destillierten Probe hat sich im Vergleich zum Pseudosäurechlorid LXVII die Intensität der Nitrilbande bei 2240 cm^{-1} kaum erhöht, während die dem γ-Lacton zuzuordnende Bande jetzt bei 1790 cm^{-1}, die der Acetylgruppe bei 1710 cm^{-1} sichtbar ist. Im NMR.-Spektrum der chromatographierten Analysenprobe erscheinen neben den Singlettsignalen der angulären Methyl- und Acetylgruppe bei $\delta = 1,57$ (2,1 H) und $\delta = 2,33$ (2,7 H) bei $\delta = 1,61$ eine in Bezug auf die Intensität zur angulären Methylgruppe gehörendes, 0,6 Protonen entsprechendes Singlettsignal, das bis anhin keine plausible Erklärung gefunden hat. Weitere Signale treten auf bei: $\delta = 5,28 - 5,73$ (Multiplettsignal des tertiären, der neuen Nitrilgruppe benachbarten Protons) und $\delta = 2,52 - 3,74$ (Multipletthaufen der Methylenprotonen). Eine thermoelektrische Molekulargewichtsbestimmung ergab den Wert von 235 (ber. 220). Im Massenspektrum finden sich u.a. Signale bei m/e = 220 (Molekel-Ion), m/e = 205 (M - 15, Abspaltung der angulären Methylgruppe) und m/e = 193 (M - 27, Abspaltung von Cyanwasserstoff).

Der nächste Schritt sah nun eine reduktive Entfernung der Lactongruppierung zur Säure LXX vor, womit das bei der BECKMANN-Fragmentierung neu gebildete asymmetrische Kohlenstoffatom wieder verschwinden sollte.



LXX

In Analogie zur Zinkstaubreduktion von α-Acyloxyketonen sollte auf Grund des ähnlichen elektronischen Charakters von Nitril- und Carbonylgruppe eine derartige Reduktion auch beim Dinitril LXVIII möglich sein. Experimentell zeigte sich dann, dass dieses die angestrebte Umwandlung mit Zinkstaub weder in Xylol, noch in Ameisensäure und Essigsäure einging. Bei Temperaturen von 130° (in Xylol 150°) wurde die Reaktionszeit von 10 Min. bis 14 Std. variiert. In den meisten Fällen konnte das Dinitril unverändert zurückgewonnen werden, vielfach von einer Verbindung verunreinigt, die im IR.-Spektrum u.a. Banden bei 3500, 3400 und 1575 cm^{-1} aufweist.

Von der Tatsache beeinflusst, dass sich Carbonsäureester mittels Lithiumjodid leicht verseifen lassen[37], versuchte man, die Lactongruppierung im Dinitril mit Jodidionen unter Ausbildung eines intermediären α-Jodnitrils zu substituieren, das dann je nach Wahl der Reaktionsbedingungen direkt zu LXX hätte reduziert werden sollen. Zu diesem Zwecke setzte man das Dinitril mit wasserfreiem Lithiumjodid in Trifluoressigsäure bei Zimmertemperatur um. Nach einer Reaktionsdauer von 1½ Std., das gleiche Bild ergab sich nach 14 Std., konnte aus dem durch Ausscheidung von Jod braun gefärbten Reaktionsgemisch in 12-proz. Ausbeute eine Säure isoliert werden, deren Methylester im IR.-Spektrum bei 1760 cm^{-1} eine neue Bande mittlerer Intensität zeigte. Der Neutralteil setzte sich aus dem mit der bereits erwähnten Verbindung verunreinigten Dinitril (30 %) zusammen. Eine dreistündige Behandlung des Dinitrils mit überschüssigem Lithiumjodid in Collidin bei 190° ergab

37) F. Elsinger, J. Schreiber, A. Eschenmoser, Helv. 43, 113 (1960).

in 39-proz. Ausbeute eine ölige Säure, deren destillierter Methylester im IR.-Spektrum neben der Nitrilbande bei 2240 cm^{-1} in der Carbonylregion ein Absorptionsmaximum bei 1720 cm^{-1}, im NMR.-Spektrum aber kein, einer Methylketongruppierung zuzuordnendes Signal aufweist. Durchwegs unbrauchbare Resultate lieferten auch Reduktionsversuche mit Lithiumjodid in Nitromethan, mit Natrium in flüssigem Ammoniak und mit wasserfreiem Jodwasserstoff in Benzol.

Eine Fortsetzung der Synthese auf diesem Wege kam dann angesichts der erfolgreich verlaufenen, im ersten Teil dieser Arbeit beschriebenen Oxydationsvariante nicht weiter in Frage.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Bemerkungen

Die hier beschriebenen Experimente sind Teil eines team-works mit Jost Wild (Diss. ETH, 1963).

Für die Bestimmung der Analysen und Aufnahme der Spektren danke ich den folgenden Herren und ihren Mitarbeitern:

Herrn W. Manser für die unter seiner Leitung an der mikroanalytischen Abteilung durchgeführten Analysen.

Herrn Dr. J. Seibl für die massenspektrographischen Messungen.

Herrn P.-D. Dr. W. Simon für die in seinem Laboratorium aufgenommenen UV.-, IR.- und NMR.-Spektren sowie für die Bestimmung der Molekulargewichte und der pK^{*}_{MCS}-Werte.

Besonderen Dank schulde ich Herrn E. Brandenberger (HACO AG., Gümligen) für die Bereitung grösserer Mengen optisch aktiver 6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure.

Die massenspektrographischen Untersuchungen wurden auf einem Massenspektrographen AEJ MC 2/H bei einer Eintrittstemperatur von 180° und einer Spannung von 70 eV durchgeführt.

Die UV.-Spektren wurden in Feinsprit auf einem Beckmann-Spektrophotometer (Modell DK 1) aufgenommen.

Die IR.-Spektren wurden, wo nicht anders vermerkt, in Chloroform mit einer Perkin-Elmer-Apparatur (NaCl-Prisma) aufgenommen. Die Angaben s, m, w sind approximative Intensitätsbezeichnungen (strong, medium, weak).

Die Kernresonanzspektren wurden mit einem High Resolution NMR.-Spectrometer V-4300, 60 Mc (mit elektronischem Integrator), wo nicht anders vermerkt, in Deuterochloroform mit Tetramethylsilan als interner Referenz aufgenommen.
Die Werte für chemische Verschiebung δ wurden in p.p.m. $[(CH_3)_4Si = 0]$ angegeben.

Die Molekulargewichte wurden nach der thermoelektrischen Methode[38] im angegebenen Lösungsmittel gemessen.

Definition und Bestimmung der pK^*_{MCS}-Werte vgl. W. Simon et al.[39].

Die Schmelzpunkte wurden im offenen Röhrchen im Kupferblock gemessen und sind unkorrigiert.

Für die Dünnschichtchromatographie wurde "Kieselgel G für Dünnschichtchromatographie Merck" verwendet. Die Flecken wurden mit Joddämpfen entwickelt.

Die optischen Drehungen wurden mit einem lichtelektrischen Präzisisonspolarimeter ZEISS bei den Wellenlängen 365, 405, 436, 546 und 578 mμ gemessen. Die $[\alpha]_D$-Werte wurden durch graphische Extrapolation ermittelt. Als Lösungsmittel wurde, wo nicht anders vermerkt, Chloroform verwendet.

---

38) W. Simon, W. Huber, Helv. 36, 1422 (1953).
39) W. Simon, E. Kováts, L. H. C.-dit-Jean, E. Heilbronner, Helv. 37, 1872 (1954).

Aequilibrierung der Pseudosäure XI mit konz. Phosphorsäure

516 mg Pseudosäure XI (4,03 mMol) wurden in 10 ml peroxydfreiem Dioxan und 5 ml konz. Phosphorsäure während 15 Std. in einem Oelbad bei 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen nahm man die gelbe Reaktionslösung in Aether auf und trennte die wässrige Phase ab. Die sauren Anteile zog man dreimal mit 2 n Sodalösung aus, säuerte mit konz. Phosphorsäure an und extrahierte wieder mit Aether. Nach dem Neutralwaschen mit gesättigter Kochsalzlösung trocknete man über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Man erhielt 378 mg (73 %) eines gelben Oels, das sich auf Grund des IR.-Spektrums (in Chloroform, u.a. Banden bei 3500^{w}, 3300^{m}, 1730^{s}, 1650^{m}, 940^{s} cm^{-1}) mit dem Ausgangsprodukt als identisch erwies.

pK^{*}_{MCS} der Pseudosäure XI	= 9,10	Aequiv. Gew.	Ber. 128
			Gef. 131
pK^{*}_{MCS} des Aequilibrierungsproduktes	= 9,15		Ber. 128
			Gef. 130

Aequilibrierung der trans-β-Methyl-β-acetyl-acrylsäure X mit konz. Salzsäure

309 mg trans-β-Methyl-β-acetyl-acrylsäure X (2,41 mMol) vom Smp. 70 - 71° wurden bei Zimmertemperatur in 2 ml konz. Salzsäure gelöst und während 60 Std. bei 40° stehen gelassen. Dann nahm man die leicht gelbe, klare Lösung in eisgekühltem Methylenchlorid auf und wusch mit gesättigter Kochsalzlösung neutral. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Methylenchlorid am Rotationsverdampfer entfernt. Es resultierten 218 mg (70 %) eines ganz schwach gelblichen Oels, dessen IR.-Spektrum (in Chloroform, u.a. Banden bei 3500^{w}, 3300^{m}, 1730^{s}, 1650^{m}, 940^{s} cm^{-1}) mit dem der Pseudosäure XI identisch war.

pK^{*}_{MCS} des Aequilibrierungsproduktes	= 9,22	Aequiv. Gew.	Ber. 128
			Gef. 131
pK^{*}_{MCS} der Pseudosäure XI	= 9,10		Ber. 128
			Gef. 131

6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure (Dien-Addukt IX)

20,00 g trans-β-Methyl-β-acetyl-acrylsäure (0,156 Mol) vom Smp. 71 - 72,5° wurden bei Zimmertemperatur in 400 ml frisch dest. Benzol gelöst und mit

10,0 g Zinntetrachlorid (0,038 Mol) versetzt, wobei ein Teil der Acrylsäure wieder ausgefällt wurde. Dann fügte man 100 g flüssiges Butadien (1,85 Mol) zu und liess die Reaktionslösung 8 Tage in einem mit Quecksilber-Ueberdruckventil versehenen Rundkolben bei Zimmertemperatur stehen. Nach 2 Tagen war wieder alles gelöst, doch färbte sich die nun klare, gelbe Lösung zusehends dunkler. Zur Entfernung des Zinntetrachlorids wurde das dunkelbraune Reaktionsgemisch zweimal mit 2 n Salzsäure und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen extrahierte man noch zweimal mit Aether/Methylenchlorid (3 : 1). Die sauren Anteile wurden dreimal mit 2 n Natronlauge ausgezogen und nach dem Ansäuern mit konz. Salzsäure wieder mit Aether/Methylenchlorid extrahiert. Nun wusch man die organische Phase dreimal mit gesättigter Kochsalzlösung neutral, trocknete sie über Natriumsulfat und filtrierte sie an Celite. Das Lösungsmittel wurde am Vakuum abgedampft bis das Dien-Addukt auszukristallisieren begann. Nach dem Abkühlen fielen 14,6 g weisse Kristalle (Smp. 105-106°) an. Durch erneutes Eindampfen der Lösung konnten noch weitere kristalline Fraktionen gewonnen werden:

14,6 g weisse Kristalle	Smp. 105-106°
2,5 g weisse Kristalle	104-105°
2,5 g leicht gelbliche Kristalle	102-105°
1,3 g leicht gelbliche Kristalle	100-103°

total 20,9 g (73,5 %)

Zur Analyse gelangte eine aus einem analogen Vorversuch gewonnene, dreimal aus Essigester/Hexan umkristallisierte, weisse Probe vom Smp. 102-104°.

$C_{10}H_{14}O_3$	Ber.	C 65,91	H 7,74 %
	Gef.	C 65,76	H 7,73 %

IR.-Spektrum (5-proz. in Chloroform): u.a. Banden bei 3500^w, 1700^s, 1658^w, 1420^m, 1357^m, 1095^m cm^{-1}

NMR.-Spektrum (in Deuterochloroform): δ = 1,29/s (3 H), 2,07 - 2,50/m (7 H), 2,21/s (3 H), 2,95 - 3,30/m (1 H), 5,67/t (1 H), 11,50/s (1 H)

pK^*_{MCS} = 7,14 Aequiv. Gew.: Ber. 182,2
Gef. 183

Thermoelektrische Molekulargewichtsbestimmung des Methylester (in Methylenchlorid):

$C_{11}H_{16}O_3$	Ber. 195,2 Gef. 193,9

Trennung von (±)-trans-6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure

Zu 20 g (0,165 Mol) (-)-α-Phenyläthylamin[40] ($[\alpha]_D = 32^o$) in 50 ml Methylenchlorid wurden 30 g (0,165 Mol) racemische Säure (Smp. 105-106°) gegeben und in der Hitze völlig gelöst. Nach dem Zutropfen von 20 ml Hexan kristallisierten in der Kälte 33 g weisse Nadeln vom Smp. 130-140° aus, ein Gemisch aus dem schwererlöslichen (+)-Säure-(-)-Amin-Salz und dem leichterlöslichen (-)-Säure-(-)-Amin-Salz. Umkristallisationen aus Methylenchlorid/Hexan (2:1) ergaben folgendes:

1. Umkrist.	20,0 g	80 % *)	Smp. 144-148°	$[\alpha]_D = +42,4^o$
2. Umkrist.	15,7 g	63 %	Smp. 147-149°	$[\alpha]_D = +49,4^o$

Durch drei weitere gleichartige Umkristallisationen konnte die Drehung des Salzes wohl auf + 53,2°, der Schmelzpunkt auf 148-150° erhöht werden, doch blieb die Drehung der daraus gewonnenen Säure mit $[\alpha]_D = +85,4^o$ unverändert.

Das oben gewonnene Salz wurde in Aether/Methylenchlorid 3:1 gelöst und im Scheidetrichter mit 100 ml 2 n Salzsäure gespalten, die organische Phase zweimal mit je 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die nach dem Absaugen des Lösungsmittels quantitativ gewonnene (+)-Säure mit $[\alpha]_D = +85,7^o$ kristallisierte vorerst nicht und wurde deshalb im Kugelrohr unter Hochvakuum destilliert, was die Drehung auf + 90,7° erhöhte. Die Kristallisation der optisch aktiven (+)-Säure erfolgte erst nach dem Impfen mit zuvor kristallin gewonnener, hydrierter (+)-Säure. Die rosettenförmigen Kristalle schmolzen nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aether/Hexan bei 51-52°.

Die 17 g des leichterlöslichen Salzes, die nach der ersten Kristallisation aus der Mutterlauge kristallisierten, wurden wie oben gespalten; das Säuregemisch, das eine Drehung von $[\alpha]_D = -34^o$ aufwies, wurde in Methylenchlorid mit der äquimo-

---

40) W. Theilacker, H. Winkler, Chem. Ber. 87, 690 (1954).

*) Diese Ausbeute bezieht sich auf 100 % des (+)-Salzes.

laren Menge (6,5 g) (+)-α-Phenyläthylamin versetzt, worauf in der Kälte 15 g des Salzes mit Smp. 139-143°, $[\alpha]_D = -33,6°$ ausfielen. Die Umkristallisation wie oben ergab:

1. Umkrist.	9,6 g	Smp. 146-149°	$[\alpha]_D = -46,5°$
2. Umkrist.	5,3 g	148-150°	$[\alpha]_D = -46,5°$

Die oben beschriebene Spaltung der 5,3 g des (-)-Säure-(+)-Amin-Salzes lieferte quantitativ die (-)-Säure als farbloses Oel, das wiederum erst durch Impfen mit kristalliner hydrierter (-)-Säure aus Methylenchlorid/Hexan auskristallisierte; Ausbeute an kristalliner (-)-Säure: 2,9 g, Smp. 49-51°, farblose Nadeln, $[\alpha]_D = -81,2°$.

Das α-Phenyläthylamin wurde nach den jeweiligen Spaltungen zurückgewonnen, indem der saure Auszug alkalisch gemacht, die Wasserphase gründlich ausgeäthert, gewaschen, getrocknet und am Wasserstrahlvakuum destilliert wurde. Aus 44 g (-)-Amin-Salzen wurden nach der Destillation bei 67-68°/10 mm 12,5 g (71 %) farbloses Phenyläthylamin mit $[\alpha]_D = -32,5°$ erhalten.

Katalytische Hydrierung von 6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure (IX)

Zu einer Aufschlämmung von 1,004 g vorhydriertem 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator in 50 ml Essigester gab man eine Lösung von 10,896 g 6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure (64,5 mM) vom Smp. 105°. Diese Suspension nahm nach 18-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur und Normaldruck die theoretische Menge Wasserstoff auf. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators an Celite entfernte man den Essigester am Rotationsverdampfer. Das dabei in kristalliner Form anfallende Hydrierungsprodukt wurde aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert.

a) 1 x umkristallisiert	8,808 g	weisse Kristalle	Smp. 110 - 111°
b) durch Einengen der Mutterlauge	1,428 g	weisse Kristalle	108°
c) Umkristallisation von b	1,103 g	weisse Kristalle	110°
total (a + c)	9,911 g	(83,5 %)	

Zur Analyse gelangte eine dreimal umkristallisierte Probe vom Smp. 110 - 111°.

$C_{10}H_{16}O_3$	Ber.	C 65,19	H 8,75 %
	Gef.	C 65,15	H 8,75 %

IR.-Spektrum (5-proz. in Chloroform): u.a. Banden bei 1695^s, 1445^m, 1410^m, 1381^m, 1352^m, 1270^m cm^{-1}

NMR.-Spektrum (in Deuterochloroform): δ = 1,27/s (3 H), 1,30-2,40/m (11 H), 2,21/s (3 H), 2,98/m (1 H)

pK^*_{MCS} = 7,42 Aequiv. Gew. Ber. 184
Gef. 188

Pseudosäurechlorid (XVII)

979 mg 2-Methyl-2-acetyl-cyclohexansäure (5,32 mM) vom Smp. 110 - 111° wurden in 4 ml Thionylchlorid *) während 1 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Absaugen des Thionylchlorids am Wasserstrahlvakuum bei ca. 40° erhielt man 1,110 g eines leicht gelben Oels, das in der Folge ohne Reinigung direkt weiter verarbeitet wurde.

IR.-Spektrum (2,5-proz. in Chloroform): u.a. Banden bei 1790^s, 1440^m, 1370^s, 1155^s, 1045^s, 990^s, 935^s, 875^s cm^{-1}

NMR.-Spektrum (in Deuterochloroform): δ = 1,18-2,30/m (11 H), 1,06/s (1,75 H), 1,34/s (0,98 H), 1,89/s (0,98 H), 1,95/s, 2,50-3,05/m (1 H)

Alkalische Hydrolyse des Pseudosäurechlorids XVII

94 mg Pseudosäurechlorid XVII (0,47 mM) wurden in 4 ml Dioxan gelöst und in Gegenwart von 2 ml gesättigter Sodalösung während 14 Std. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Aufarbeiten in Essigester konnten aus dem Sodaauszug 75 mg weisse Kristalle gewonnen werden. Zweimaliges Umkristallisieren aus Hexan ergab 44 mg weisse Kristalle vom Smp. 108° (51 %). Diese Verbindung erwies sich hinsichtlich IR.-Spektrum, Schmelz- und Mischschmelzpunkt als identisch mit trans-2-Methyl-2-acetyl-cyclohexansäure (XVI).

---

*) Bezogen von der Firma FLUKA AG., Buchs.

Ueberführung des Pseudosäurechlorids XVII ins Enollacton XVIII

1,110 g Pseudosäurechlorid XVII (5,32 mM) wurden in 20 ml frisch destilliertem Collidin während 12 Std. bei 180 - 200° unter Stickstoff rückflussiert. Schon nach dem Lösen des Pseudosäurechlorids kristallisierte ein Teil des sich bildenden Collidiniumhydrochlorids aus. Nach dem Abkühlen nahm man das dunkelbraune Reaktionsgemisch in auf -10° vorgekühltem Essigester auf und extrahierte das Collidin fünfmal mit 2 n Salzsäure bei 0°. Dann schüttelte man die organische Phase einmal mit gesättigter Sodalösung durch, wusch mit gesättigter Ammonchloridlösung neutral und trocknete über Natriumsulfat. Nach dem Entfernen des Essigesters am Rotationsverdampfer blieben 791 mg eines braunen Oels zurück. Eine Kugelrohrdestillation bei 200°/0,003 mm lieferte 763 mg öliges, farbloses Enollacton XVIII (4,60 mM = 86 %).

IR.-Spektrum (2,5-proz. in Chloroform): u.a. Banden bei 1785^s, 1660^s, 1440^m, 1405^m, 1155^m, 1060^s, 1025^m, 987^s, 965^s, 845^s cm^{-1}

NMR.-Spektrum (in Deuterochloroform): δ = 1,10-2,25/m (11 H), 1,33/s (3 H), 2,48/m (1 H), 4,30/d (1 H, J_{AB} = 2,5 Hz) 4,65/d (1 H, J_{AB} = 2,5 Hz)

Alkalische Verseifung des Enollactons XVIII

455 mg destilliertes Enollacton XVIII (2,65 mM) wurden in 15 ml Dioxan gelöst und in Gegenwart von 8 ml 1 n Natronlauge während 14 Std. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem üblichen Aufarbeiten in Essigester erhielt man aus dem Sodaauszug 480 mg eines farblosen Oels, das rasch kristallisierte und aus Methylenchlorid/Hexan wie folgt umkristallisiert wurde:

1 x umkristallisiert	337 mg	weisse Kristalle	Smp. 95 - 96°
durch Einengen der Mutterlauge	60 mg	weisse Kristalle	93°
total	397 mg	(2,15 mM, 81 %)	

Zur Analyse gelangte eine in einem Voransatz durch Hydrolyse mittels Natriumcarbonat gewonnene, dreimal umkristallisierte Probe vom Smp. 96°.

$C_{10}H_{16}O_3$	Ber.	C 65,19	H 8,75 %
	Gef.	C 65,26	H 8,71 %

IR.-Spektrum (7,5-proz. in Chloroform): u.a. Banden bei 3590^m, 1763^s, 1700^w, 1387^s, 1312^m, 1130^s, 1085^s, 1053^s, 930^s, 900^s cm^{-1}

NMR.-Spektrum (in Deuterochloroform): δ = 1,06-2,30/m (14 H), 1,21/s (3 H), 1,58/s (3 H), 2,67-2,97/m (1 H), 4,48/s (1 H)*)

pK^*_{MCS} = 8,30 Aequiv. Gew. Ber. 184
Gef. 183

Epoxidierung von 6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure mit Monoperphthalsäure

24,25 g 6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure (133 mMole) vom Smp. 105° wurden in 200 ml abs. Aether gelöst und mit 304 ml einer 0,200 molaren ätherischen Monoperphthalsäurelösung (50 % Ueberschuss) versetzt. Die Monoperphthalsäure wurde auf übliche Weise aus Phthalsäureanhydrid und 40-proz. Wasserstoffperoxyd frisch hergestellt**). Die farblose Reaktionslösung liess man nun 112 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Zum Aufarbeiten nahm man in 600 ml mit Eis vorgekühltem Essigester auf und zerstörte die überschüssige Monoperphthalsäure durch dreimaliges Ausschütteln mit je 80 ml einer gesättigten Ferrosulfatlösung. Eine Probe der organischen Phase ergab mit Kaliumjodid-Stärke-Papier, welches zuvor mit 10-proz. Essigsäure angesäuert worden war, keine Blaufärbung mehr. Die sauren Anteile wurden viermal mit 2 n Sodalösung extrahiert, mit konz. Phosphorsäure auf pH 2 gebracht und mit Chloroform ausgezogen. Die organische Phase wusch man zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung neutral und trocknete sie über Natriumsulfat. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer blieben 22,77 g eines farblosen Oels zurück, das nach längerem Trocknen am Hochvakuum zu kristallisieren begann. Dieses ölige Epoxidgemisch wurde in der Folge ohne weitere Reinigung direkt zum Hydroxylacton umgesetzt.

IR.-Spektrum (2,5-proz. in Chloroform): u.a. Banden bei 3540^w, 1770^m (Hydroxylacton), 1695^s, 1350^m, $1200\text{-}1250^m$, 1090^w, 1040^w cm^{-1}

*) In einer mit Trifluoressigsäure angesäuerten Substanzprobe in Deuterochloroform verschwindet dieses Signal und erscheint als Singlett bei δ = 4,78.
**) Hergestellt nach A. I. Vogel, Practical Organic Chemistry S. 810 (1955).

Lactonisierung des Epoxids (XXIV)

395 mg (2,01 mMol) öliges, durch Epoxidierung mit Monoperphthalsäure aus 6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure gewonnenes Epoxid wurden in 30 ml abs. Benzol gelöst und mit 24 mg p-Toluolsulfonsäure 1 Std. auf dem Wasserbad rückflussiert. Nach dem Abkühlen nahm man das leicht gelb gefärbte Reaktionsgemisch in eisgekühltem Essigester auf und extrahierte die p-Toluolsulfonsäure, sowie das nicht umgesetzte Edukt mit 3 Portionen 2 n Sodalösung. Dann wusch man mit gesättigter Ammonchloridlösung neutral, trocknete über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Auf diese Weise erhielt man 210 mg kristallinen Neutralteil, was einer theoretischen Ausbeute von 53 % entspricht.

IR.-Spektrum (2,5-proz. in Chloroform): u.a. Banden bei 3500^m, 3000^m, 1775^s, 1695^s, 1450^m, 1350^m, 1160^s, 1110^s, 1040^s, 975^s cm^{-1}

Ueber die weiter durchgeführten Lactonisierungsversuche gibt folgende Tabelle Auskunft:

Bedingungen	Temp.	Zeit Std.	Neutralteil
Benzol	90°	1	48 %
Benzol	90°	3	20 %
Xylol	140°	1/2	48 %
Xylol	140°	12	32 %
p-Toluolsulfonsäure/Benzol	90°	1/2	52 %
p-Toluolsulfonsäure/Benzol	90°	1	53 %
p-Toluolsulfonsäure/Benzol	90°	3	48 %
p-Toluolsulfonsäure/Benzol	90°	16	35 %
Bortrifluoridätherat	25°	16	33 %

Umsetzung von 6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure mit Peressigsäure

a) Pufferung mit Natriumacetat

Zu einer mit Eis gekühlten Lösung von 100,0 g 6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure (548 mMol) vom Smp. 105° und 10,0 g wasserfreiem Natriumacetat in 500 ml Chloroform wurden im Verlauf von 1 Std. 96 ml 40-proz. Peressigsäure *) (150 %) unter starkem Rühren zugetropft. Die farblose, trübe Lösung rührte man während 64 Std. weiter, wobei die Temperatur allmählich auf Zimmertemperatur anstieg. Zur Zerstörung der überschüssigen Peressigsäure schüttelte man die Reaktionslösung unter starkem Kühlen mit Eis zweimal mit je 50 ml konz. Ferrosulfatlösung durch. Diesen Vorgang wiederholte man solange mit kleineren Portionen Ferrosulfatlösung, bis diese nicht mehr braun gefärbt wurde. Dann vergewisserte man sich durch Entnahme einer Probe anhand eines Farbtestes mit zuvor mit verd. Essigsäure angesäuertem Kaliumjodid-Stärke-Papier, dass keine Peroxyde mehr vorhanden waren (keine Blaufärbung mehr). Nach Extraktion der oxydierten Ferrosulfatlösungen mit Essigester wurden die organischen Phasen vereinigt und am Rotationsverdampfer bei 30° unter Kühlen der Vorlage mit Isopropanol/Trockeneis vom Lösungsmittel befreit. Das zurückbleibende, stark nach Essigsäure riechende, farblose Oel wurde erneut mit Kaliumjodid-Stärke-Papier auf eventuell noch vorhandene Persäure geprüft. Da diese auch in Spuren nicht mehr nachgewiesen werden konnte, nahm man das rohe Reaktionsprodukt in eisgekühltem Essigester auf und schüttelte bei 0° so lange mit 2 n Sodalösung durch, bis diese nicht mehr neutralisiert wurde. Nach dem Neutralwaschen mit gesättigter Ammonchloridlösung, Trocknen über Natriumsulfat und Absaugen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer konnten 75,3 g (380 mMol = 69,4 %) leicht gelbe Kristalle gewonnen werden, die aus Aceton/Hexan umkristallisiert wurden.

1 x umkristallisiert	60,10 g	weisse Kristalle	Smp. 93°
1. Einengen der Mutterlauge	6,45 g	leicht gelbe Kristalle	92,5°
2. Einengen der Mutterlauge	4,95 g	leicht gelbe Kristalle	88-91°
3. Einengen der Mutterlauge	1,00 g	leicht gelbe Kristalle	87-89°
total	72,50 g	(66,7 %)	

*) Die Peressigsäure wurde von der Firma ELFA AG, Elektrochemische Fabrik, Aarau freundlicherweise gratis zur Verfügung gestellt, wofür auch an dieser Stelle bestens gedankt sei.

Zur Analyse gelangte eine aus einem analogen Voransatz erhaltene Probe, welche nach viermaligem Umkristallisieren aus Aceton/Hexan bei 94° schmolz.

$C_{10}H_{14}O_4$	Ber.	C 60,59	H 7,12 %
	Gef.	C 60,64	H 7,18 %

IR.-Spektrum (5-proz. in Chloroform): u.a. Banden bei 3480^m, 2990^m, 2940^m, 1778^s, 1696^s, 1465^m, 1362^m, 1200-1250^m, 1160^s, 1115^s, 1045^s, 974^s cm^{-1}

NMR.-Spektrum (in Deuterochloroform): δ = 1,32/s (3 H), 1,50-2,80/m (8 H), 2,28/s (3 H), 3,66-3,90/m (1 H) *), 4,09/t (1 H, J = 4,5 Hz), 4,50-4,75/m (1 H)

b) Ohne Pufferung mit Natriumacetat

5,000 g (27,4 mMol) 6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure vom Smp. 105° wurden in 80 ml Chloroform gelöst und mit Eis auf ca. 5° gekühlt. Dann liess man 5,2 ml 40-proz. Peressigsäure (150 %) unter starkem Rühren zutropfen. Nach 64-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde analog aufgearbeitet. Aus dem Neutralteil konnten 2,807 g (14,2 mMol = 52 %) leicht gelbe Kristalle isoliert werden. Diese Verbindung erwies sich auf Grund des IR.-Spektrums als identisch mit authentischem Hydroxylacton.

Säurekatalysierte Oeffnung des Ketolactons (XXVI)

6,034 g Ketolacton XXVI (30,8 mMol, Smp. 115°) wurden in 25 ml warmem, peroxydfreiem Dioxan gelöst und nach dem Abkühlen mit 25 ml 4 n Schwefelsäure 3 Tage bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen gelassen. Zum Aufarbeiten nahm man die klare, farblose Lösung in Essigester auf, trennte die wässrige Phase ab und extrahierte diese nochmals mit Essigester. Nun wurden die sauren Anteile dreimal mit 2 n Sodalösung ausgezogen, die vereinigten basischen Extrakte mit konz. Phosphorsäure angesäuert und anschliessend in 3 Portionen mit Essigester ausgeschüttelt. Den mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschenen Essigester

*) In einer mit Trifluoressigsäure angesäuerten Substanzprobe in Deuterochloroform verschwindet dieses Signal und erscheint als Singlett bei δ = 4,40.

trocknete man über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Man erhielt 5,884 g (89 %) eines farblosen, zähflüssigen Oels, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die auf diese Weise gewonnene Hydroxysäure XXXVII ergab mit o-Dinitrobenzol/Natriummethylat eine intensive Violettfärbung (Acylointest).

IR.-Spektrum (2,5-proz. in Chloroform): u.a. Banden bei 3500^m, 2950^m, 1745^s (Schulter), 1710^s, 1700^s, 1350^m, 1200-1250^m, 1105^s, 1075^m cm^{-1}

pK^*_{MCS} = 6,44 Aequiv. Gew. Ber. 214,2
Gef. 213

5,595 g (26,2 mMol) rohe Hydroxysäure XXXVII wurden in 5 ml Methanol mit überschüssigem Diazomethan bei -70° verestert. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels am Wasserstrahlvakuum wurden 5,746 g (25,2 mMol = 96 %) eines ganz leicht gelblichen Oels erhalten.

IR.-Spektrum (5-proz. in Chloroform): u.a. Banden bei 3500^m, 3010^m, 2950^m, 1750^s (Schulter), 1723^s, 1708^s (Schulter), 1435^m, 1355^m, 1200-1250^m, 1109^m, 1075^m cm^{-1}

NMR.-Spektrum (in Deuterochloroform): u.a. Signale bei δ = 1,27/s (3 H), 2,27/s (3 H), 3,69/s (3 H)

Oxydation des Hydroxyesters XXXVIII mit Chromsäure zum Dilacton XX

1,953 g roher Hydroxyester (8,55 mMol) wurden in 10 ml analysenreinem Aceton*) gelöst und mit Isopropanol/Trockeneis auf ca. -50° gekühlt. Zu dieser Lösung tropfte man unter starkem Rühren während 15 Min. 10 ml einer Stammlösung (Jones-Reagens), die durch Lösen von 266,7 g Chromtrioxyd in 230 ml konz. Schwefelsäure und Auffüllen auf 1000 ml mit dest. Wasser bereitet worden war. Nach einer Stunde entfernte man die Kühlung und rührte die inzwischen dunkelbraun gewordene Lösung während 2½ Tagen bei Zimmertemperatur weiter. Nach dieser Zeit wurde das Reaktionsgemisch, das zum grössten Teil aus unlöslichen Chrom-

*) Bezogen von der Firma E. Merck AG., Darmstadt.

salzen bestand, in Essigester aufgenommen, von der anorganischen Phase abgetrennt und dreimal mit 2 n Sodalösung durchgeschüttelt. Nach dem Ansäuern des alkalischen Auszuges mit konz. Phosphorsäure und Extraktion desselben mit Essigester wusch man mit gesättigter Kochsalzlösung neutral, trocknete über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Dabei erhielt man 1,748 g (7,65 mMol = 89,5 %) eines farblosen Oels. Dieses löste man in wenig Aceton, fügte dann unter fortwährendem Sieden etwa die doppelte Menge Chloroform zu und versetzte die klare Lösung mit soviel Hexan, bis eine schwache Trübung entstand. Auf diese Weise konnten 1,066 g weisse Kristalle vom Smp. 146° gewonnen werden. Zweimaliges Einengen der Mutterlauge ergab noch 313 mg weisse Kristalle vom Smp. 142°, bzw. 53 mg weisse Kristalle vom Smp. 141°, total 1,432 g (6,27 mMol = 73 %).

Das Analysenprodukt schmolz nach zwei weiteren Umkristallisationen aus Aceton/Hexan bei 147°.

$C_{10}H_{12}O_6$	Ber.	C 52,63	H 5,30 %
	Gef.	C 52,51	H 5,07 %

IR.-Spektrum (in Nujol): u.a. Banden bei 1795^s, 1708^s, 1414^m, 1396^m, 1280^s, 1206^m, 1170^m, 1080^s, 940^s cm^{-1}

NMR.-Spektrum: a) in Deuteroaceton bei Zimmertemperatur aufgenommen
δ = 1,31/s (3 H), 1,72/s (3 H), 2,64-3,44/m (5 H), 2,87/d (1 H, J_{SB} = 18 Hz), 3,22/d (1 H, J_{AB} = 18 Hz)

b) in Deuteroaceton bei -40° aufgenommen
δ = 1,30/s (3 H), 1,71/s (3 H), 2,69-3,49/m (5 H) 2,94/d (1 H, J_{AB} = 17,5 Hz), 3,26/d (1 H, J_{AB} = 17,5 Hz)

pK^*_{MCS} = 5,95 Aequiv. Gew. Ber. 228,2
Gef. 230

Dilacton-methylester XLVII

Eine Probe der analysenreinen Dilacton-Säure XX wurde in Methanol bei -70° mit Diazomethan verestert. Zur Analyse gelangte ein farbloses Oel, das durch Kugelrohrdestillation bei 163°/0,001 mm gereinigt wurde.

$C_{11}H_{14}O_6$	Ber.	C 54,54	H 5,83 %
	Gef.	C 54,57	H 5,64 %

IR.-Spektrum des undestillierten Methylesters (5-proz. in Chloroform):

u.a. Banden bei 3020^m, 2950^w, 1795^s, 1740^s, 1440^m, 1392^m, 1282^s, 1175^m, 1088^m, 1072^s, 990^m, 935^s, 870^m cm^{-1}

NMR.-Spektrum des undestillierten Methylesters (in Deuterochloroform):

δ = 1,22/s (3 H), 1,69/s (3 H), 2,28-3,40/m (5 H), 2,62/d (1 H, J_{AB} = 18,5 Hz), 3,20/d (1 H, J_{AB} = 18,5 Hz), 3,76/s (3 H)

NMR.-Spektrum des bei 150°/0,003 mm destillierten Methylesters (in Deuterochloroform):

δ = 1,20/s (1,8 H), 1,33/s (1,1 H), 1,68/s (1,6 H), 1,73/s (1,4 H), 1,96-3,48/m (5 H), 3,78/s (3 H)

Eine einmal aus Chloroform/Hexan umkristallisierte Probe schmolz bei 80°.

Oxydation des Hydroxylactons mit Chromsäure zum Dilacton XX

Eine Lösung von 1,720 g Hydroxylacton XXV (8,67 mMol, Smp. 94°) in 8 ml analysenreinem Aceton *) wurde bei Zimmertemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 2,217 g Chromtrioxyd in 25 ml 4 n Schwefelsäure versetzt und 10 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem üblichen Aufarbeiten (siehe Oxydation des Hydroxyesters mit Chromsäure zum Dilacton) liessen sich 1,969 g (8,62 mMol = 99,5 %) eines farblosen Oels isolieren, das aus Aceton/Hexan wie folgt kristallisiert wurde:

1 x kristallisiert	736 mg	weisse Kristalle	Smp. 148°
1. Einengen der Mutterlauge	330 mg	weisse Kristalle	$146-148^o$
2. Einengen der Mutterlauge	204 mg	weisse Kristalle	147°
3. Einengen und Umkristallisieren aus Aceton/Chloroform/Hexan	384 mg	weisse Kristalle	144°
4. Einengen der Mutterlauge	53 mg	weisse Kristalle	140°
total	1,707 g	(7,47 mMol = 86 %)	

*) Bezogen von der Firma E. Merck AG., Darmstadt.

Das auf diese Weise gewonnene Dilacton erwies sich hinsichtlich IR.-Spektrum, Schmelz- und Mischschmelzpunkt als identisch mit aus dem Hydroxyester XXXVIII erhaltener Säure.

Oxydation von 6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure mit Chromsäure zum Dilacton XX

Zu einer mit Eis/Kochsalz gekühlten Lösung von 75,0 g 6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure (411,5 mMol) vom Smp. 105° in 400 ml analysenreinem Aceton*) und 100 ml dest. Wasser tropfte man während 1½ Std. unter heftigem Rühren 500 ml Jones-Reagens (266,7 g Chromtrioxyd + 230 ml konz. Schwefelsäure mit Wasser auf 1000 ml verdünnt). Durch die stark exotherme Reaktion stieg die Reaktionstemperatur bald auf Zimmertemperatur an. Durch Zugabe von Eis, sowie Regulieren der Tropfgeschwindigkeit konnte diese aber auf Zimmertemperatur gehalten werden. Das Reaktionsgemisch liess man nun während 16 Std. bei Zimmertemperatur stehen und tropfte hernach unter Rühren nochmals 300 ml Jones-Reagens zu. Nach weiteren 5 Std. versuchte man, die ausgefallenen Chromsalze durch Zugabe von 200 ml Wasser zu lösen, was jedoch nur teilweise gelang. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde nach insgesamt 43 Std. nochmals 50 ml Chromsäurelösung zugetropft und weitere 22 Std. bei Zimmertemperatur belassen. Anschliessend schüttelte man das Reaktionsprodukt in 5 Portionen in zwei 3 l Scheidetrichtern mit eisgekühltem Essigester aus. Die noch vorhandene Chromsäure wurde durch mehrmaliges Durchschütteln mit je 150 ml einer gesättigten Natriumbisulfitlösung reduziert. Nach 8 solchen Auszügen wurde diese nicht mehr grün gefärbt. Der Essigester wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt ein farbloses Oel, das rasch kristallisierte und aus Aceton/Chloroform/Hexan kristallisiert wurde.

1 x kristallisiert	54,7 g	weisse Kristalle	Smp. 149-150°
1. Einengen der Mutterlauge	11,3 g	weisse Kristalle	Smp. 148-150°
2. Einengen der Mutterlauge	1,73 g	weisse Kristalle	Smp. 146-148°
total	67,7 g	(296,5 mMol = 72 %)**)	

*) Bezogen von der Firma E. Merck AG., Darmstadt.
**) Ausgehend von 2,160 g 6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure konnte bei einer analog durchgeführten Oxydation (114 Std.) die Ausbeute auf 75,5 % erhöht werden.

Ein Mischschmelzpunkt dieser Verbindung mit dem aus dem Hydroxyester XXXVIII gewonnenen Dilacton zeigte keinerlei Depression. Auch IR.-spektroskopisch erwies sich die aus 6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexensäure erhaltene Säure als identisch mit authentischem Dilacton.

Kettenverlängerung der Dilacton-Säure XX

a) Darstellung des Säurechlorids mit Thionylchlorid

17,52 g Dilacton-Säure XX (76,7 mMol) vom Smp. 149 - 150° wurden in 48 ml frisch destilliertem Thionylchlorid *) während 14 Std. auf 80° erwärmt. Dabei bildete sich ein weisser Kristallbrei, der auch nach Zugabe von 20 ml Thionylchlorid und weiterem Rückflussieren während 14 Std. nicht in Lösung gebracht werden konnte. Dann wurde das Thionylchlorid am Wasserstrahlvakuum bei ca. 50° entfernt und das leicht gelbe, kristalline Säurechlorid zweimal mit je 2 ml abs. Benzol versetzt. Nach erneutem Absaugen und Trocknen am Hochvakuum fielen 19,65 g leicht gelbe Kristalle an.

IR.-Spektrum (2,5-proz. in Chloroform): u.a. Banden bei 1790^{s}, 1380^{m}, 1270^{s}, 1070^{s}, 935^{s} cm^{-1}.

b) Darstellung des Säurechlorids mit Oxalylchlorid

45,1 g Dilacton-Säure XX (197,1 mMol) vom Smp. 149 - 150° wurden mit 299 g Oxalylchlorid **) (2,23 Mol) während 5 Std. unter Gasentwicklung rückflussiert (Badtemperatur 80°). Nach dieser Zeit war ein Teil des Säurechlorids auskristallisiert. Nach dem Absaugen des Oxalylchlorids am Wasserstrahlvakuum bei ca. 40° und anschliessendem Trocknen am Hochvakuum erhielt man 49,2 g (101 %) beinahe farblose Kristalle.

c) Darstellung des Diazoketons

5,950 g rohes, mit Thionylchlorid hergestelltes Säurechlorid (23,2 mMol) wurden in 110 ml frisch über Natriumhydrid destilliertem Dioxan bei ca. 50° gelöst.

---

*) Bezogen von der Firma E. Merck AG., Darmstadt.
**) Bezogen von der Firma FLUKA AG., Buchs.

Nach dem Abkühlen wurde die leicht gelbe Lösung langsam unter starkem Rühren bei ca. - 10° zu 160 ml einer ätherischen Diazomethanlösung (100 mMol) getropft. Anschliessend wurde die gelbe Reaktionslösung noch während 2 Std. bei 0° stehen gelassen. Nach dem Absaugen des überschüssigen Diazomethans am Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 30°.

In der Folge wurde als Lösungsmittel für das Säurechlorid frisch über Natriumhydrid destilliertes 1,2-Dimethoxy-äthan verwendet. Die Löslichkeit in diesem Solvens beträgt ca. 7 - 8 g/100 ml.

IR.-Spektrum (2,5-proz. in Chloroform): u.a. Banden bei 2100^{s}, 1785^{s}, 1630^{s}, 1380^{s}, 1330^{s}, 1270^{s}, 1060^{s}, 990^{m}, 935^{s} cm^{-1}

UV.-Spektrum (in opt. Feinsprit): λ_{max} = 245 mμ (ε = 5210)
271 mμ (ε = 5570)

c) WOLFF'sche Umlagerung

Zu einer Lösung des rohen Diazoketons in 200 ml abs. Methanol gab man unter starkem Rühren bei 75 - 80° in 5 Portionen eine Aufschlämmung von Silberoxyd in Methanol. Das Silberoxyd wurde aus 19 ml einer 10-proz. Silbernitratlösung mit verd. Natronlauge frisch vor Gebrauch gefällt, mehrmals mit destilliertem Wasser und Methanol gewaschen und in Methanol suspendiert. Nach einer Reaktionsdauer von 2 Std. wurde das gelb-braun gefärbte Reaktionsgemisch an 30 g 20-proz. Silicagel filtriert und das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt. Hernach extrahierte man den Methylester mehrmals mit warmem Aether, wobei ein Teil des Reaktionsproduktes als amorphe braune Masse zurückblieb. Die ätherische Lösung wurde nun kurz mit Aktivkohle aufgekocht und an Celite filtriert. Nach dem Absaugen des Aethers blieben 6,00 g eines leicht gelben Oels zurück, das in der Folge direkt weiter verarbeitet wurde. Eine einmal aus Chloroform/Hexan umkristallisierte Probe schmolz bei 101°. Der rohe Methylester wurde später vorteilhaft durch kurzes Aufkochen in Chloroform in Gegenwart von 50 % Aktivkohle gereinigt.

Zur Analyse gelangte eine ölige Probe, die auf folgende Weise gewonnen wurde: 236 mg rohes Diazoketon (0,94 mMol) wurden in 26 ml Dioxan gelöst und mit 34 ml destilliertem Wasser verdünnt. Diese Lösung wurde während 5 Stunden mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe bei Zimmertemperatur belichtet. Das Lösungsmittel

wurde am Rotationsverdampfer entfernt, das Rohprodukt in Essigester aufgenommen und auf saure Anteile aufgearbeitet. Auf diese Weise konnten 165 mg eines gelben Oels (64 %) isoliert werden, das sich jedoch nicht kristallisieren liess. Zur weiteren Reinigung führte man die rohe Säure mit Diazomethan in den Methylester über, der nun an der 100-fachen Menge Silicagel*) mit Aether/Benzol 4:1 chromatographiert wurde. Zur Analyse gelangte eine im Dünnschichtchromatogramm einheitliche, einmal bei 153°/0,003 mm im Kugelrohr destillierte Probe. Das IR.- und NMR.-Spektrum wurden von einer undestillierten Probe aufgenommen.

$C_{12}H_{16}O_6$	Ber.	C 56,24	H 6,29 %
	Gef.	C 56,03	H 6,07 %

IR.-Spektrum (5-proz. in Chloroform): u.a. Banden bei 3010^m, 2950^m, 1790^s, 1730^s, 1435^m, 1390^m, 1271^s, 1069^s, 930^s cm^{-1}

NMR.-Spektrum (in Deuterochloroform): δ = 1,23/s (3 H), 1,68/s (3 H), 1,79-3,07/m (7 H), 2,59/d (1 H, J_{AB} = 18 Hz), 2,84/d (1 H, J_{AB} = 18 Hz), 3,70/s (3 H)

Massenspektrum: wichtige spez. Masse bei m/e = 256, 225, 213, 207, 197, 181, 166, 151

d) Hydrolyse des Methylesters

Der rohe Methylester (6,00 g) wurde in 100 ml Dioxan gelöst und mit 100 ml 4 n Schwefelsäure während 14 Std. auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen nahm man die leicht gelbe Lösung in Essigester auf und wusch dreimal mit gesättigter Kochsalzlösung neutral. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und der Essigester am Rotationsverdampfer entfernt. Das zurückbleibende gelbliche Oel wurde aus Chloroform/Hexan wie folgt kristallisiert:

1 x kristallisiert	3,477 g	weisse Kristalle	Smp. 151-152°
durch 1. Einengen der Mutterlauge	0,549 g	weisse Kristalle	144-145°
Umkristallisieren der durch Einengen der Mutterlauge gewonnenen Kristalle	0,449 g	weisse Kristalle	150°
total	3,926 g	(69,8 %)	

*) Bezogen von der Firma E. Merck AG., Darmstadt.

Zur Analyse gelangte eine aus einem analogen Voransatz gewonnene, fünfmal aus Aceton/Hexan umkristallisierte Probe vom Smp. 154° *).

$C_{11}H_{14}O_6$	Ber.	C 54,54	H 5,83 %
	Gef.	C 54,35	H 5,82 %

IR.-Spektrum (in Nujol): u.a. Banden bei 1780^s, 1705^s, 1413^s, 1389^s, 1325^s, 1276^s, 1240^s, 1221^m, 1185^m, 1122^m, 1090^s, 1072^s, 1033^m, 972^m, 925^s cm^{-1}

NMR.-Spektrum (in Deuteropyridin): δ = 1,18/s (3 H), 1,67/s (3 H), 2,04-3,42/m (7 H), 2,90/d (1 H, J_{AB} = 18 Hz), 3,17/d (1 H, J_{AB} = 18 Hz)

pK^*_{MCS} = 6,60 Aequiv. Gew. Ber. 242
Gef. 248

Ueberführung des Säurechlorids XLVIII in den Methylester XLVII

555 mg Dilacton-Säure XX (2,43 mMol) vom Smp. 149 - 150° wurden in 5 ml Thionylchlorid **) während 22 Std. rückflussiert (70°). Das nach dem Absaugen des Thionylchlorids am Wasserstrahlvakuum bei ca. 50° und Trocknen am Hochvakuum resultierende, weisse kristalline Säurechlorid wurde in 7 ml heissem 1,2-Dimethoxyäthan gelöst und mit 5 ml abs. Methanol versetzt. Die ganz leicht gelbliche Lösung liess man nun in Gegenwart von 0,2 ml Pyridin während 3 Tagen bei Zimmertemperatur stehen. Dann nahm man das Reaktionsgemisch in Essigester auf, schüttelte dreimal mit 2 n Salzsäure durch und wusch mit gesättigter Kochsalzlösung neutral. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und erhielt 667 mg eines gelblichen Oels, das aus Chloroform/Hexan bei 0° folgendermassen kristallisiert wurde:

1 x umkristallisiert	448 mg (76 %)	weisse Kristalle	Smp. 80°
2 x umkristallisiert	282 mg	weisse Kristalle	84°

*) Der Mischschmelzpunkt mit Dilacton-Säure XX beträgt 132-135°.
**) Bezogen von der Firma FLUKA AG., Buchs.

Ein Mischschmelzpunkt einer einmal umkristallisierten Probe (Smp. 80°) mit authentischem Methylester (Smp. 80°) ergab keine Depression. Die von einer bei 84° schmelzenden Probe aufgenommenen IR.- und NMR.-Spektren sind mit denen des authentischen Methylesters identisch.

Ueberführung der Dilacton-Säure XXI in den Methylester L

1,074 g Dilacton-Säure XXI (4,44 mMol) vom Smp. 152 - 153° wurden in wenig warmem Methanol gelöst und bei ca. -70° mit Diazomethan verestert, wobei der Methylester auskristallisierte. Nach dem Absaugen des Diazomethans wurde dieser aus Methanol/Hexan umkristallisiert.

1 x umkristallisiert	1,083 g	(95,5 %)	weisse Kristalle	Smp. 101°
2 x umkristallisiert	0,970 g	(85,5 %)	weisse Kristalle	101-102°

Diese Verbindung erwies sich hinsichtlich IR.- und NMR.-Spektrum, Schmelz- und Mischschmelzpunkt (101°) mit authentischem, durch WOLFF'sche Umlagerung des Diazoketons IL gewonnenem Ester als identisch.

Reduktion des Ketolactons XXVI zur Ketosäure LXIII

20,10 g Ketolacton (102,5 mMol) vom Schmelzpunkt 115° löste man in 250 ml warmem Eisessig und gab dann 50 g Zinkstaub zu. Diese Suspension wurde nun in einem thermostatierten Oelbad bei 140° unter heftigem Rühren während 14 Std. unter Stickstoff rückflussiert. Der nach dieser Zeit entstandene dicke Brei versetzte man mit 50 ml Eisessig und rührte bei der gleichen Temperatur während 6 Std. weiter. Nach dem Erkalten filtrierte man das Reaktionsgemisch durch Celite, wusch mit heissem, wässrigem Aceton nach und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Anschliessend nahm man den auf diese Weise gewonnenen weissen Kristallbrei in Essigester auf, löste die in Essigester unlöslichen Zinksalze in verd. Salzsäure und extrahierte diese mit Essigester. Aus den vereinigten Essigester-Extrakten wurden die sauren Anteile mit 2 n Sodalösung ausgezogen und mit konz. Phosphorsäure angesäuert. Nach dem Ausschütteln mit Essigester, Neutralwaschen mit gesättigter Kochsalzlösung und Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es resultierten 16,35 g (82,5 mMol, 80,5 %) weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 153°.

Aus dem Neutralteil konnten 2,5 g eines gelben Oels gewonnen werden, das sich auf Grund der IR.-Absorption (in Chloroform, u.a. Banden bei 1780^s, 1740^s, 1700^s cm^{-1}) als Ketolacton XXVI erwies.

Die rohe Säure wurde aus Aceton/Hexan umkristallisiert.

1 x umkristallisiert	9,60 g	weisse Kristalle	Smp.	156°
1. Einengen der Mutterlauge	3,10 g	weisse Kristalle		153°
2. Einengen der Mutterlauge	1,45 g	weisse Kristalle		$151-152^o$
total	14,15 g	(70 %)		

Zur Analyse gelangte eine aus einem analogen Voransatz gewonnene, viermal aus Aceton/Hexan umkristallisierte Probe vom Smp. 158°.

$C_{10}H_{14}O_4$	Ber.	C 60,59	H 7,12 %
	Gef.	C 60,41	7,17 %

IR.-Spektrum (in Nujol): u.a. Banden bei $2100-2800^s$, 1716^s, 1705^s (Schulter), 1694^s, 1425^s, 1365^s, 1338^s, 1290^s, 1260^s, 1230^s, 1213^s, 1122^s, 1070^m, 1023^m, 946^m, 898^m, 763^m cm^{-1}

NMR.-Spektrum (in Deuteroaceton): δ = 1,24/s (3 H), 2,23/s (3 H), 1,98-2,80/m (9 H), 3,33-3,58/m (1 H)

pK^*_{MCS} = 6,33 Aequiv.Gew. Ber. 198,2
Gef. 203

Reaktion des Pseudosäurechlorids LXVII mit Natriumcyanid

1,835 g rohes, gelbbraunes Pseudosäurechlorid LXVII (8,0 mMol) löste man in 50 ml zweimal frisch über Calciumhydrid destilliertem Dimethylsulfoxid *) und gab dann auf einmal 800 mg Natriumcyanid **) (16 mMol) und 500 mg Kupfer-I-cyanid (5 mMol) zu. Die sich rasch braun verfärbende Lösung rührte man bei Zimmertemperatur während 14 Std. unter Stickstoff. Zum Aufarbeiten wurde die Reaktionslösung auf 30 ml gesättigte Kochsalzlösung gegossen und mit Eis gekühltem Essigester extrahiert. Nach zweimaligem Durchschütteln mit 2 n Sodalösung wusch man mit gesättigter Ammonchloridlösung neutral, trocknete über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das zurückbleibende rotbraune, dick-

*) Bezogen von der Firma FLUKA AG., Buchs.
**) Bezogen von der Firma J.T. Baker Chemical Co., Phillipsburg.

flüssige Oel wurde 3 Std. am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 1,420 g rohes Dinitril (81 %), das bei 180-200°/0,01 mm im Kugelrohr destilliert wurde. Das auf diese Weise gewonnene gelbe, zähflüssige Oel (1,020 g = 58 %) konnte auch nach Aufkochen mit Aktivkohle in Methanol und erneuter Kugelrohrdestillation nicht zur Kristallisation gebracht werden und gelangte deshalb als ganz leicht gelbliches Oel zur Analyse. Ein Beilsteintest einer Probe dieser im Dünnschichtchromatogramm einheitlichen Verbindung verlief negativ.

$C_{11}H_{12}N_2O_3$	Ber.	C 59,99	H 5,49	N 12,72 %
	Gef.	C 60,07	H 5,59	N 12,54 %

IR.-Spektrum (5-proz. in Chloroform): u.a. Banden bei 3025^w, 2980^w, 2240^w, 1790^s, 1710^s, 1360^m, 1145^s cm^{-1}

NMR.-Spektrum (in Deuterochloroform): δ = 1,51/s (1,4 H), 1,60/s (1,6 H), 2,27/s (1,4 H), 2,30/s (1,6 H), 2,40-3,50/m (5 H), 4,83-5,42/m (1 H)

Thermoelektrische Molekulargewichtsbestimmung (in Methylenchlorid): Ber. 220
Gef. 234,7

Zur weiteren Reinigung chromatographierte man eine zweimal destillierte Probe an der 200-fachen Menge Silicagel (< 0,08 mm)*) und eluierte mit Benzol/Essigester 65:35. Auch das aus den Fraktionen 16-19 gewonnene, im Dünnschichtchromatogramm einheitliche, farblose Oel (Rf in Benzol/Essigester 65:35 0,58) liess sich nicht kristallisieren.

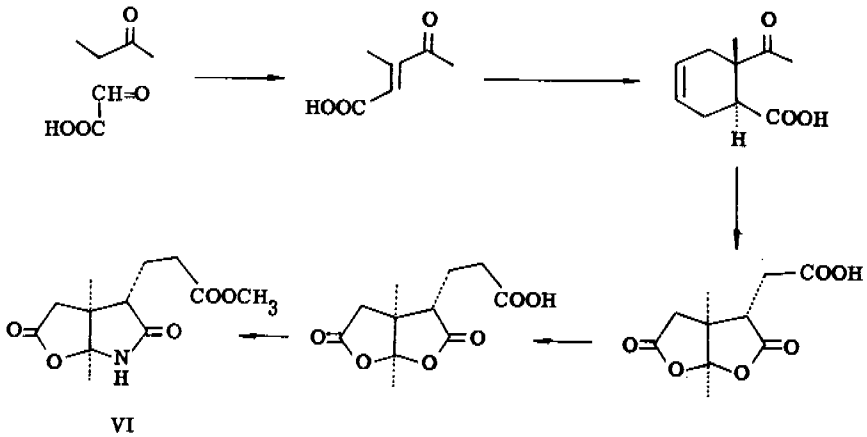
NMR.-Spektrum des chromatographierten Dinitrils (in Deuteroaceton):
δ = 1,57/s (2,1 H), 1,61/s (0,6 H), 2,33/s (2,7 H), 2,53-3,74/m (5 H), 5,28-5,73/m (1 H)

Massenspektrum: wichtige spez. Masse bei m/e = 220, 205, 193, 150.

*) Bezogen von der Firma E. Merck AG., Darmstadt.

Zusammenfassung

Es werden die folgenden Reaktionen zur Darstellung des Zwischenproduktes VI zur Synthese von Vitamin B_{12} beschrieben:



VI

Die Gesamtausbeute dieser fünfstufigen Reaktionsfolge beträgt ca. 23 %.

Lebenslauf

Am 13. September 1936 wurde ich als Sohn von Wilfried und Klara Locher-Böhler in Zürich geboren. Nach dem Besuch der Primar- und Sekundarschule trat ich im Frühling 1952 in die Kantonale Oberrealschule Zürich ein, wo ich im Herbst 1956 die Maturitätsprüfung (Typus C) ablegte. Anschliessend begann ich das Chemiestudium an der Abteilung IV der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich, welches ich Ende 1960 mit dem Diplom als Ingenieur-Chemiker abschloss. Seit Anfang 1961 arbeitete ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Eschenmoser im Organisch Chemischen Institut (Vorstand Prof. Dr. V. Prelog) unter anderem an der vorliegenden Promotionsarbeit.

Zürich, im September 1964

Urs Locher