

Diss. Nr. 4239

# Darstellung von Zwischenprodukten zur Synthese von Vitamin B<sub>12</sub>

ABHANDLUNG

zur Erlangung  
der Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften  
der  
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE  
ZÜRICH

vorgelegt von

RENÉ WIEDERKEHR

dipl. Ing.-Chem. ETH

geboren am 28. April 1940

von Zürich und Oberehrendingen (Kt. Aargau)

Angenommen auf Antrag von  
Prof. Dr. A. Eschenmoser, Referent  
Prof. Dr. O. Jeger, Korreferent

Juris Druck + Verlag Zürich  
1968

Seite Leer /  
Blank leaf

Meinen gütigen Eltern

und

meiner lieben Ursula

in Dankbarkeit gewidmet

Seite Leer /  
Blank leaf

Meinem sehr verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. A. Eschenmoser,

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

Dem "Stipendienfonds zur Unterstützung von Doktoranden auf dem  
Gebiete der Chemie" danke ich bestens für das mir ausgerichtete  
Stipendium.

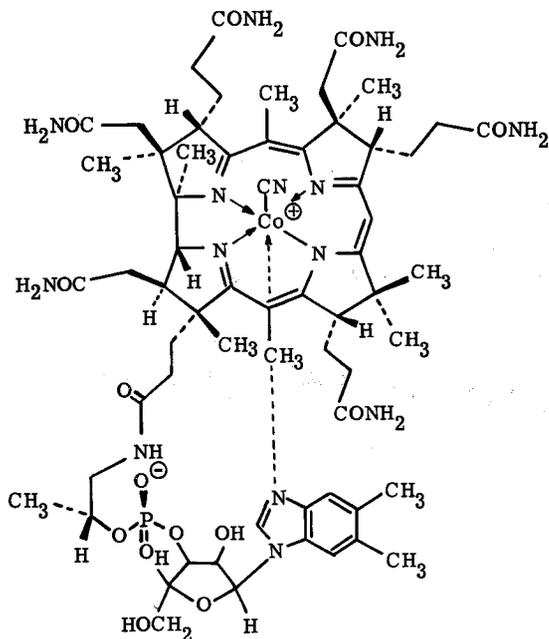
## INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	9
Theoretischer Teil	14
I. Synthese eines optisch aktiven Vorläufers von Ring A und B	14
II. Synthese eines optisch aktiven Vorläufers von Ring D	40
Experimenteller Teil	63
Zusammenfassung	135
Literaturverzeichnis	136

Seite Leer /  
Blank leaf

### Einleitung

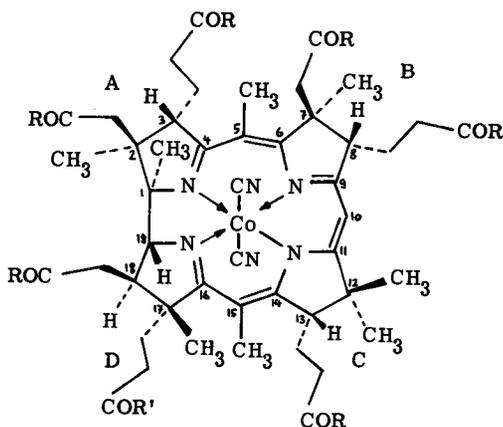
Seit der Isolierung des Vitamin B<sub>12</sub> (1) im Jahre 1948<sup>1) 2)</sup> galt das Interesse vorerst der Strukturaufklärung dieses komplizierten Naturstoffes, die im Jahre 1955 durch die Röntgenanalyse<sup>3) 4)</sup> einen krönenden Abschluss fand.



1

In der Folge stellte sich das herausfordernde Problem der Totalsynthese dieses porphyrinähnlichen Moleküls, dessen unsubstituiertes und nicht komplexiertes Gerüst als Corrin<sup>5)</sup> bezeichnet wird. Im hiesigen Laboratorium gelang erstmals die Synthese von Nickel-<sup>6)</sup> und Kobalt<sup>7)</sup>-Komplexen dieser neuartigen Verbindungsklasse als (±)-7, 7, 12, 12, 19-Pentamethyl-corrine.

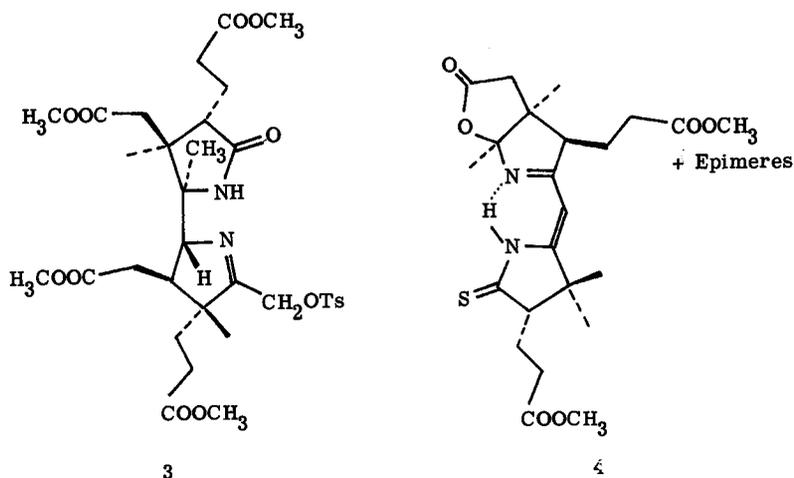
Die Isolierung von Cobyrinsäure (2a) aus der Natur ermöglichte W. Friedrich et al.<sup>8)</sup> die Partialsynthese von Vitamin B<sub>12</sub>. Deshalb befassten sich in der Folge mehrere Forschergruppen mit dem Aufbau der hochsubstituierten, neun asymmetrische Kohlenstoffatome enthaltende, Cobyrinsäure (2b) oder eines Cobyrinsäure-hexamethylesters (2c).



- 2a R = NH<sub>2</sub>, R' = OH
- 2b R = R' = OH
- 2c R = OCH<sub>3</sub>, R' = OH
- 2d R = R' = OCH<sub>3</sub>

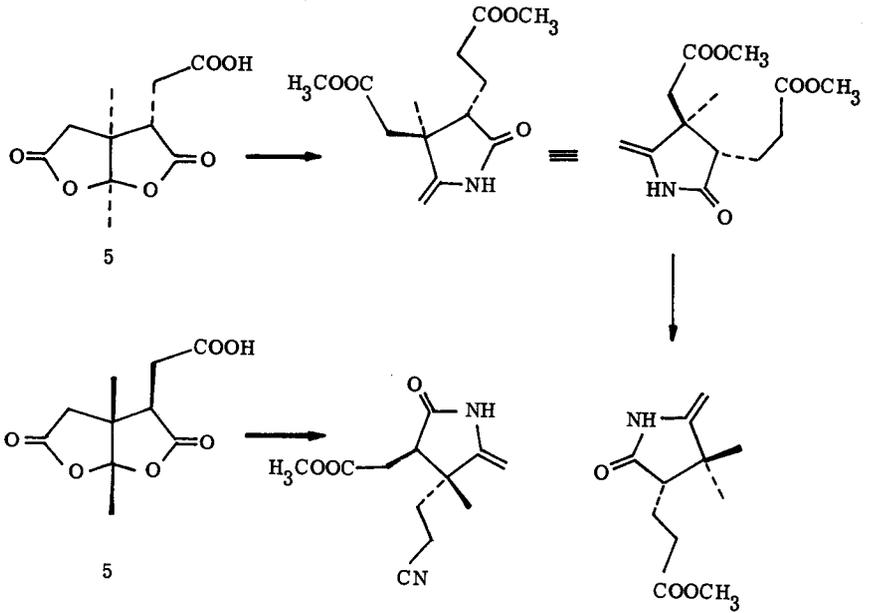
In Anlehnung an die Vorarbeiten auf dem Gebiete der Corrine<sup>6)</sup> sollen einerseits die beiden Hälften, die die Ringe A und D resp. B und C umfassen, unabhängig aufgebaut und dann kondensiert werden. Inzwischen ist es im Laboratorium von Prof. R. B. Woodward<sup>9)</sup> und in unserem Laboratorium<sup>10)</sup> gelungen, eine linke (3) resp. rechte (4) Teilstruktur herzustellen.

Schema 1



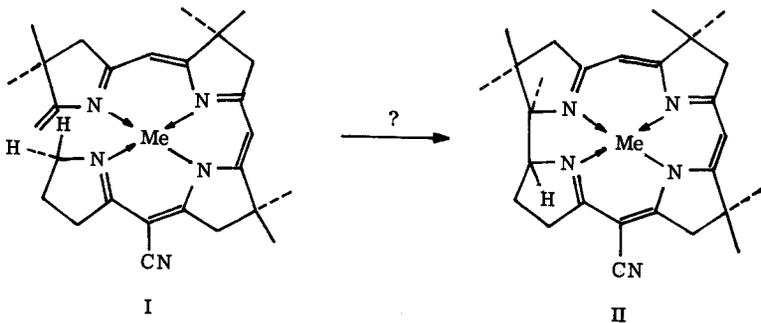
Andererseits stellt sich die Frage, ob die vier Ringe aus einem zentralen Zwischenprodukt aufgebaut werden könnten. Als Ausgangsverbindungen würden die beiden Antipoden der Nor-Dilactonsäure (5) dienen. Dabei liesse sich das positiv drehende Enantiomere (5) zur Synthese der Ringe A und B, sowie des Ringes C und das negativ drehende Enantiomere (5) zur Darstellung des Ringes D heranziehen. Zur Verknüpfung der einzelnen Ringe käme dann, abgesehen von der direkten Verbindung zwischen den Ringen A und D, eine im hiesigen Laboratorium von B. T. Golding und P. Löliger<sup>10)</sup> entwickelte, neuartige Kondensationsmethode zum Aufbau vinyloger Amidinsysteme zur Anwendung.

Schema 2



Ein Problem von besonderem Interesse ist die in unserem Laboratorium bearbeitete direkte Verknüpfung der Ringe A und D von tetracyclischen Metallkomplexen des Typus I.

Schema 3



Die vorliegende Arbeit befasst sich hauptsächlich mit der Weiterführung der von J. Wild<sup>11)</sup>, U. Locher<sup>12)</sup> und A. Wick<sup>13)</sup> begonnenen Synthese von optisch aktiven Vorläufern der Ringe A, B, C und D.

## THEORETISCHER TEIL

---

### Vorbemerkungen

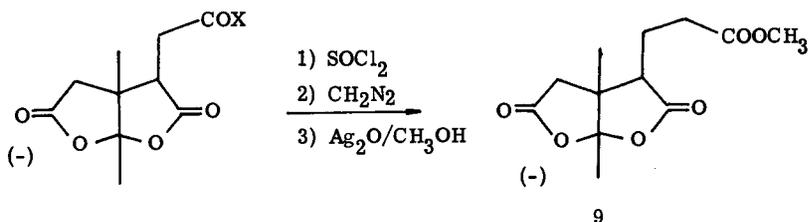
Alle Reaktionen wurden an optisch aktiven Verbindungen ausgeführt. Im ersten Kapitel wurden die Untersuchungen mit Verbindungen der unnatürlichen Reihe, im zweiten Kapitel mit Substanzen der natürlichen Reihe ausgeführt. Dies wird im theoretischen und besonders im experimentellen Teil immer deutlich hervorgehoben. Die Formelbilder und die dazugehörigen Drehwerte sind durchwegs der Chiralität entsprechend aufgezeichnet.

Die Bezeichnung der Kohlenstoffatome der beschriebenen Verbindungen geschieht analog zur  $B_{12}$ -Nummerierung (vgl. 2). Da die Stereochemie am Kohlenstoff C-8 unter bestimmten Bedingungen labil ist und an einigen Stellen der Synthese Epimerengemische auftreten können, werden im folgenden epimere Formen zusätzlich mit einem E versehen.

### I. Synthese eines optisch aktiven Vorläufers von Ring A und B

Die in der racemischen Reihe mit guter Ausbeute zugängliche Nor-Dilactonsäure (5) wurde von J. Wild<sup>11)</sup> und U. Locher<sup>12)</sup> in deren Dissertationen abgehandelt. Die säurekatalysierte Aldolkondensation von Glyoxylsäure mit Butanon-2 lieferte die gewünschte trans- $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -acetyl-acrylsäure, die in einer DIELS-ALDER-Addition mit Butadien die 6-Methyl-6-trans-acetyl-3-cyclohexencarbonsäure ergab. Mit JONES-Reagens wurde der Cyclohexenring in Aceton oxidativ gespalten, woraus die racemische Nor-Dilactonsäure resultierte. Auf der Stufe des Dienadduktes trennte U. Locher<sup>12)</sup> mit (+)- $\alpha$ - resp. (-)- $\alpha$ -Phenyläthylamin in die optischen Antipoden. Diese optisch aktiven Nor-Dilactonsäuren (5) dienten als Ausgangsverbindungen zur Synthese eines unnatürlichen resp. natürlichen Vorläufers von Ring A und B.

Schema 4



- X = OH    5 (-)  
       = Cl    6  
       =  $\text{CHN}_2$  7  
       =  $\text{OCH}_3$  8

Die in der nächsten Stufe ausgeführte Kettenverlängerung der Essigsäurekette nach ARNDT-EISTERT zum Dilacton (9) (siehe Schema 4) verlief ähnlich zu der in der racemischen Reihe von U. Locher<sup>12)</sup> ausgeführten Verlängerung der Seitenkette. Die Nor-Dilactonsäure (5) ( $[\alpha]_D = -122^\circ$  in Dioxan, unnatürliche Reihe) vom Smp.  $142-144^\circ$  in einem Ueberschuss Thionylchlorid während 28 Stunden am Rückfluss gekocht, lieferte das Säurechlorid (6) in quantitativer Ausbeute. Das IR-Spektrum weist in der Carbonylregion nur noch eine intensive Bande bei  $1795\text{ cm}^{-1}$  auf, in der die (C=O)-Streckschwingungen des Säurechlorides und der beiden 5-Ring-Lactone zusammenfallen.

Bei der in  $\alpha$ -Stellung zum Lactoncarbonyl und ekliptisch zur angulären Methylgruppe liegende Seitenkette ist sowohl unter basischen wie auch sauren Bedingungen via Enolisierung eine Umkehr der Konfiguration am Kohlenstoff C-8 möglich. Diesem Umstand muss im folgenden immer dadurch Rechnung getragen werden, dass das Produkt jeweils nach Möglichkeit in eine Verbindung von bekannter Konfiguration zurückgeführt wird, um die Stereochemie am Kohlenstoff C-8 zu kontrollieren.

Auf dieser Stufe konnte U. Locher<sup>12)</sup> in der racemischen Reihe bei Rückführung des Säurechlorides in das Nor-Dilacton (8) in Methanol und Pyridin eine Epimerisation durch Mischschmelzpunkt und Vergleich der IR- und NMR-Spektren mit authentischem (8) ausschliessen.

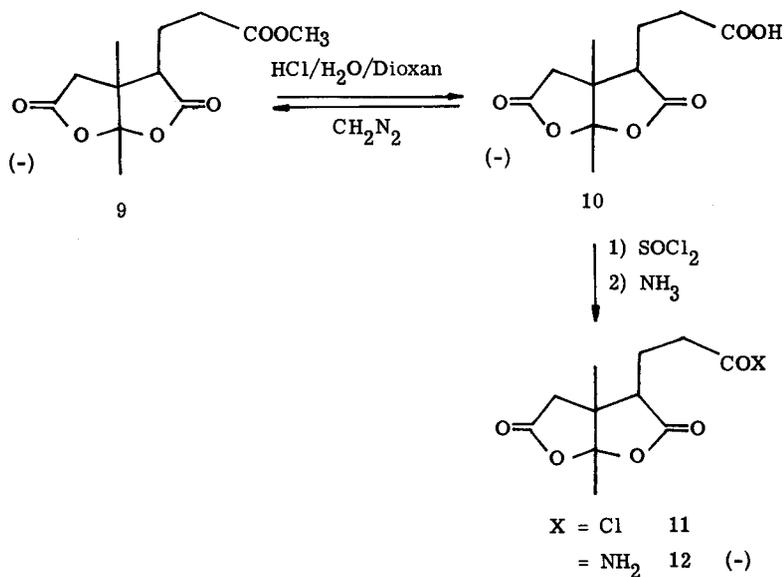
Die Umsetzung des rohen Säurechlorides (6) bei  $-15$  bis  $+20^{\circ}$  mit 3-4 Äquivalenten Diazomethan in Dioxan lieferte das Diazoketon (7) als gelbes Öl, das im IR-Spektrum die charakteristischen Absorptionen der aliphatischen Diazoketone für die  $(N \equiv N)$ -Schwingung bei  $2110 \text{ cm}^{-1}$  und für die  $(C=O)$ -Schwingung bei  $1640 \text{ cm}^{-1}$  zeigt. Obwohl es einerseits im Interesse der Synthese lag, die homologe Säure (10) in möglichst einem Schritt zu erhalten, musste auf Grund der Erfahrung von U. Locher<sup>12)</sup> auf die WOLFF'sche Umlagerung des Diazoketons mittels Silberoxid in Dioxan-Wasser, die in nur spärlicher Ausbeute und in nicht kristalliner Form zur gewünschten Dilactonsäure (10) führte, verzichtet werden. Aus der Umlagerung des Diazoketons (7) nach W. E. Bachmann<sup>14)</sup> mit Silberoxid in siedendem Methanol resultierte kristallines Dilacton (9) in 69%-iger Ausbeute. Die glänzenden Nadeln vom Smp.  $128,5-129,5^{\circ}$  weisen eine Drehung von  $[\alpha]_D = +32^{\circ}$  in Chloroform (natürliche Reihe) auf. Die spektroskopischen Daten stimmen mit dem bekannten racemischen Dilacton (9) überein. Das IR-Spektrum ist durch die  $(C=O)$ -Bande des Esters bei  $1730 \text{ cm}^{-1}$  typisch. Die beiden Singulette der Methylgruppen im NMR-Spektrum bei 1,22 und 1,66 ppm können auf Grund der verschiedenen Umgebung den Kohlenstoffen C-7 resp. C-6 zugeordnet werden, da die Methylgruppe am C-6 durch die Nachbarschaft zweier Sauerstoffatome mehr entschirmt sein sollte. Neben einem weiteren Singulett bei 3,70 ppm für die Estermethylgruppierung erscheint ein um 2,70 ppm zentriertes AB-System mit einer Kopplungskonstante von 18 Hz, das durch die beiden geminalen Wasserstoffatome im unsubstituierten Lactonring in  $\alpha$ -Stellung zu einem Asymmetriezentrum gebildet wird. Die beiden aliphatischen Protonen in der Seitenkette geben zu einem Multiplett bei 1,80-2,15 ppm Anlass. Interessanterweise tritt der  $M^+ + 1$ -Pik 257 im Massenspektrum in Bezug auf den Basispek 225 ( $M^+ - OCH_3$ ) zu 60 % hervor. Andererseits leiten sich die Fragmente vom schwachen Molekularpik 256 ( $M^+$ , < 1%) ab. Im weiteren können die Massenspike u. a. bei 212 ( $M^+ - CO_2$ ) mit 49 %, 181 ( $M^+ - OCH_3 - CO_2$ ) mit 52 %, 166 ( $M^+ - OCH_3 - CO_2 - CH_3$ ) mit 68 % und 151 ( $M^+ - OCH_3 - CO_2 - 2CH_3$ ) mit 23 % zur Erhärtung der Struktur herangezogen werden.

Der Einbau von Stickstoff in den substituierten Lactonring wurde auf folgende Arten realisiert: Einerseits isolierten A. Wick<sup>13)</sup> und P. Löliger<sup>10)</sup> nach Behandlung der racemischen Dilactonsäure (10) resp. des optisch aktiven Dilactons (9) in gesättigtem ammoniakalischem Methanol nach chromatographischer Reinigung das Lacton-Lactam (13) (65-70 %) und das dazu isomere Lacton-Lactam (14), (sie-

he Seite 24). Andererseits gelang J. Sims<sup>15)</sup> in unserem Laboratorium erstmals die selektive Einführung des Stickstoffes in der racemischen Reihe zu (13) in kleiner Ausbeute. Die folgende Reaktion soll ausgehend vom Dilactonsäureamid (12) den intramolekularen Einbau des Stickstoffes in den substituierten Lactonring zeigen, dadurch eine verbindliche Zuordnung der Isomeren (13) und (14) ermöglichen und eventuell einen neuen Nachschubweg zu (13) ohne das unerwünschte Nebenprodukt (14) eröffnen.

Vorerst sei jedoch die Herstellung des Dilactonsäureamides (12) beschrieben (Schema 5). Das Dilacton (9) vom Smp. 126-128<sup>o</sup> wurde in Dioxan mit 4 n Schwefelsäure am Rückfluss in 25-stündiger Reaktionszeit zur Dilactonsäure (10) hydrolysiert. Werden die 10 % Edukt, die wieder der Verseifung zugeführt werden können, berücksichtigt, so darf die Ausbeute von 79,6 % an kristallinem Material als gut bezeichnet werden. Reinste Kristalle vom Smp. 137-138<sup>o</sup> haben

Schema 5



in Dioxan eine Drehung von  $[\alpha]_D = -40^{\circ}$  (unnatürliche Reihe). Im IR-Spektrum ist das neue Auftreten der starken, der (C=O)-Schwingung der assoziierten Säure zuzuordnenden Bande bei  $1705\text{ cm}^{-1}$  charakteristisch. Bemerkenswert scheint das Singulett bei 2,86 ppm im NMR-Spektrum (Aceton- $d_6$ ), das den beiden Wasserstoffatomen im unsubstituierten Lactonring zugeordnet werden muss, obwohl ein AB-System in unmittelbarer Nachbarschaft zu einem chiralen Zentrum erwartet wurde. Die Rückführung der Säure (10) in (9) durch einfache Veresterung mit Diazomethan schien an dieser Stelle besonders angebracht, da unter den drastisch sauren Bedingungen eine Epimerisierung am Kohlenstoff C-8 nicht a priori ausgeschlossen werden durfte. Die spektroskopischen Daten (IR- und NMR-Spektrum) und die Drehung von  $[\alpha]_D = -32^{\circ}$  (in Chloroform) unterscheiden sich in keiner Weise vom ursprünglichen Dilacton (9).

Das aus der Dilactonsäure (10) mit Thionylchlorid bei Raumtemperatur leicht zugängliche Säurechlorid zeigt im NMR-Spektrum in der Methylregion nur zwei Pike bei 1,22 und 1,67 ppm. Dies lässt den Schluss zu, dass das chirale Zentrum am Kohlenstoff C-8 bei diesen relativ milden Bedingungen unverändert erhalten bleibt. Denn die verschiedene Umgebung der Methylgruppen am C-7 in (11) und (11 E) lässt eine verschiedene chemische Verschiebung erwarten, wie das bei (13) und (13 E) der Fall ist (siehe Schema 6). Die beiden Wasserstoffatome in  $\alpha$ -Stellung zur Säurechloridfunktion geben verglichen mit (10) bei tieferem Feld (3,15-3,60 ppm) zu einem Multiplett Anlass. Das IR-Spektrum ist wie im Falle der Nor-Verbindung durch die einzige Bande in der Carbonylregion bei  $1795\text{ cm}^{-1}$  ausgezeichnet.

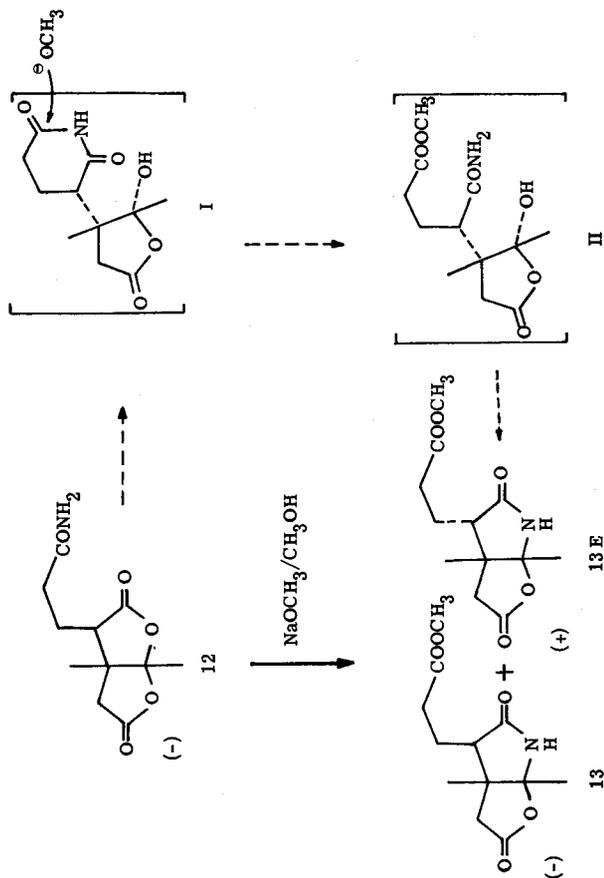
Die Darstellung des Dilactonsäureamides (12) aus (11) durch Umsetzung mit ammoniakalischem Methylenchlorid erwies sich als einfach und lieferte in 93%-iger Ausbeute farblose Kristalle vom Smp.  $172-174,5^{\circ}$ , die in reiner Form einen Drehwert in Dioxan von  $[\alpha]_D = -23^{\circ}$  (unnatürliche Reihe) hatten. Im IR-Spektrum können neben den (C=O)-Schwingungen für die beiden 5-Ring-Lactone bei  $1800$  und  $1780\text{ cm}^{-1}$  die typischen Banden eines primären Amides erkannt werden:  $3440\text{ cm}^{-1}$  und  $3330-3190\text{ cm}^{-1}$  (N-H)-Streckschwingungen frei resp. assoziiert,  $1675\text{ cm}^{-1}$  frei und  $1655\text{ cm}^{-1}$  assoziiert Amid-I-Bande,  $1620\text{ cm}^{-1}$  Amid-II-Bande. Die beiden Amidprotonen erscheinen im NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ) als zwei breite Singuletts bei 7,30 und 6,80 ppm und die Singulettssignale der Methylgruppen bei 1,65 und 1,18 ppm. Wiederum treten die beiden Wasserstoffatome im

unsubstituierten Lactonring als Singulett bei 2,88 ppm auf und zeigen also zufällig dieselbe chemische Verschiebung. Im Massenspektrum finden die Fragmente 223 ( $M^+ - H_2O$ ) und 43 (Basispek;  $-CONH$ ) durch den Zerfall des in der Folge postulierten Imides (siehe Schema 6, I) eine Erklärung.

Die sterisch günstig angeordnete Amidfunktion zum substituierten Lacton lässt unter basischen Bedingungen eine Nachbargruppenbeteiligung erwarten. Das daraus resultierende Imid (Schema 6, I) könnte dann unter sauren oder basischen Bedingungen in Methanol durch einen nukleophilen Angriff an der sterisch ungehinderteren Carbonylgruppe direkt über das primäre Amid (Schema 6, II) zum gewünschten Lacton-Lactam (13) reagieren.

Da die Behandlung des Dilactonsäureamids (12) mit Diisopropyläthylamin in Methanol und anschließende Säurebehandlung - wasserfreies Chlorwasserstoff-

Schema 6



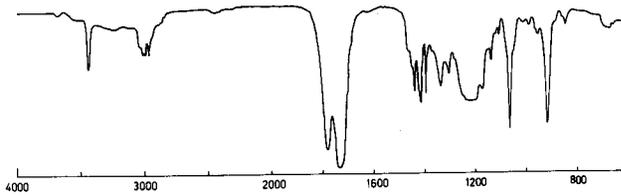
gas in Methanol - kein Lacton-Lactam (13) lieferte, wurde Natriummethanolat in Methanol verwendet. Diese starke Base brachte jedoch eine Schwierigkeit mit sich: Die Stereochemie am Kohlenstoff C-8 ist wegen der Möglichkeit einer basenkatalysierten Enolisierung gefährdet (13  $\rightarrow$  13 E). Denn die 1,2-Interaktion der Methylgruppe am C-7 und der Seitenkette am C-8 lässt eine Umkehr der Stereochemie nicht ausschliessen. Deshalb galt es Bedingungen zu finden, um einen maximalen Umsatz zu (13) bei minimaler Epimerisation zu (13 E) zu erreichen.

Die Umsetzung von (12) mit 1,2 Moläquivalenten Natriummethanolat in Methanol bei  $-10^{\circ}$  und  $0^{\circ}$  während 7 resp. 5 Tagen ergab das gewünschte Produkt (13), jedoch in nur geringer Ausbeute. Im IR-Spektrum dieser Rohprodukte treten neben den charakteristischen Banden für (13) noch eine intensive und eine schwache Absorption bei 1680 resp.  $1590\text{ cm}^{-1}$  auf, die vielleicht dem als Zwischenstufe möglichen primären Amid (Schema 6, II) zugeordnet werden könnten. Bei entsprechenden Experimenten bei Raumtemperatur während 27 und 96 Stunden stellte man im IR-Spektrum eine Abnahme der beiden erwähnten Banden fest, was auf einen vollständigeren Umsatz zu (13) hinwies. Die neu auftretende sehr schwache Absorption bei  $955\text{ cm}^{-1}$  zeigte hingegen, das zu (13) epimere Lacton-Lactam (13 E) an. Die Verwendung von Kalium- und Magnesiummethanolat zeigte auch keine besseren Resultate.

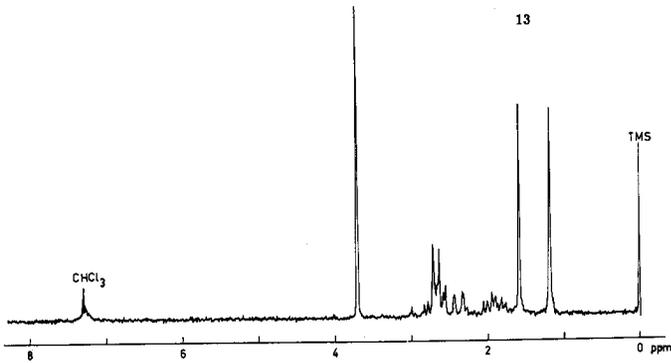
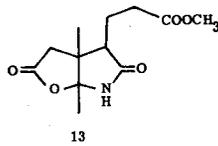
Als optimal erwies sich schliesslich eine 48-stündige Reaktionszeit bei Raumtemperatur mit 5,0 Moläquivalenten Natriummethanolat in Methanol. Nach der Aufarbeitung mit Säure wurde das Rohprodukt NMR-spektroskopisch untersucht. Durch Vergleich der Methylgruppensignale bei 1,18 für (13) und 1,30 ppm für (13 E) konnte das Verhältnis zu ca. 9:1 abgeschätzt werden. Daneben treten noch zwei Pike bei 1,26 und 1,35 ppm von geringer Intensität auf. Aus dem an Kieselgel chromatographierten Rohprodukt resultierten an die 60 % eines Gemisches von (13/13 E). Daraus konnten in 45%-iger Ausbeute aus Methylacetat/Hexan farblose Kristalle vom Smp.  $136-139^{\circ}$  ( $[\alpha]_{\text{D}} = -58^{\circ}$  in Chloroform, unnatürliche Reihe) gewonnen werden. Das Lacton-Lactam (13) erwies sich in jeder Beziehung mit dem von P. Löliger<sup>10)</sup> durch Behandlung von Dilacton (9) mit ammoniakalischem Methanol erhaltenen Hauptprodukt  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5$  identisch.

Das Infrarotspektrum (Abb. 1) ist durch die Banden bei 3430 (N-H-Streckschwingung, frei),  $1782\text{ cm}^{-1}$  (Lactoncarbonyl) und  $1730\text{ cm}^{-1}$  (Lactam- und Estercarbonyl), sowie zwei starke Absorptionen im Fingerprint-Gebiet bei 1065 und

918 Wellenzahlen ausgezeichnet, wobei letztere eine eindeutige Unterscheidung vom Epimeren (13 E) erlaubt. Die angulären Methylgruppen und die Estermethylgruppe erscheinen im Kernresonanzspektrum (Abb. 1) als Singulette bei 1,18 und 1,58 ppm resp. 3,70 ppm. Die beiden Protonen im Lactonring geben zu einem AB-System mit einer Kopplungskonstante von 17,5 Hz Anlass:  $\delta_A = 2,80$  und  $\delta_B = 2,54$  ppm.



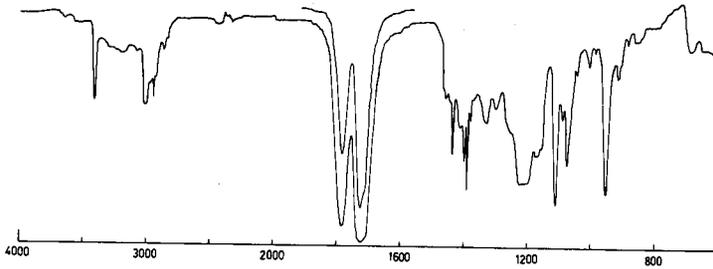
a)



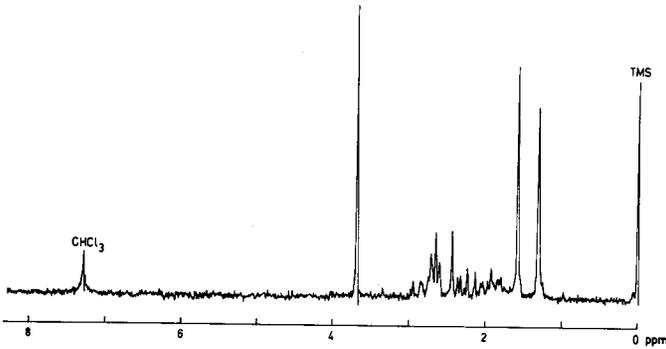
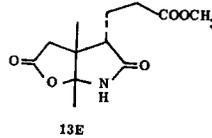
b)

**Abb. 1** a) IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>)  
b) NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>, A 60)

Trotz intensiven Bemühungen gelang es nicht, das in der Mutterlauge angereicherte, Epi-Lacton-Lactam (13E) auf chromatographischem Wege rein zu isolieren. ((13) und (13E) sind dünn-schichtchromatographisch nicht unterscheidbar). Die nachstehenden Daten stammen von H. Gschwend<sup>16)</sup>, der das Epimere (13E) als farblose Kristalle vom Smp. 122-122,5° ( $[\alpha]_D^{20} = +9,8^\circ$  in Chloroform, un-



a)



b)

**Abb. 2** a) IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>)  
b) NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>, A 60)

natürliche Reihe) in einem anderen Zusammenhang in geringer Ausbeute isolieren konnte (vgl. experimenteller Teil). Das Infrarotspektrum (Abb. 2) unterscheidet sich charakteristisch durch die beiden nach höheren Wellenzahlen verschobenen Banden bei 1075 und 955  $\text{cm}^{-1}$ , sowie durch eine neue Absorption bei 1110 Wellenzahlen. Im Kernresonanzspektrum (Abb. 2) ist der markanteste Unterschied die Verschiebung des Methylsingulets am Kohlenstoff C-7 um 0,12 ppm nach 1,30 ppm. Diese Entschirmung ist auch verständlich, wenn man bedenkt, dass die Propionsäureseitenkette im Falle von (13E) nicht mehr in ekliptischer Lage zur Methylgruppe steht. Das um 2,54 ppm zentrierte AB-System mit einer Kopplungskonstanten von 17,5 Hz erscheint verglichen mit demjenigen von (13) um 0,12 ppm nach höherem Feld verschoben.

Daneben eluierte man mit Essigester-Aethanol (9:1, 1:1) eine kristalline, stark polare Verbindung, die nicht mehr weiter untersucht wurde, aber bei der es sich gemäss dem IR-Spektrum um ein primäres Amid (kein Edukt) handeln könnte (Schema 5, II): u. a. Banden bei 3580, 3500 (Doppelbande), 3400, 1780, 1730, 1680 und 1590  $\text{cm}^{-1}$ .

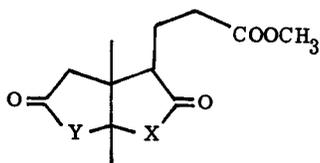
Die Nachbehandlung dieses Produktes unter analogen Bedingungen mit Natrium-methanolat in Methanol lieferte weitere 5 % an epimerenfreiem Lacton-Lactam (13).

Es kann nicht mit Sicherheit behauptet werden, dass die Umkehr der Stereochemie am Kohlenstoff C-8 über eine basenkatalysierte Enolisierung auf der Stufe von (13) geschieht; aber die analoge basische Behandlung von epimerenfreiem Lacton-Lactam (13) in Methanol wie (12) ergibt nach der Aufarbeitung mit Säure im Rohprodukt ca. 10 % Epi-Lacton-Lactam (13E). Dieser Anteil an (13E) liess sich aus dem NMR-Spektrum durch Integration der Methylsingulette bei 1,18 für (13) resp. 1,30 ppm für (13E) abschätzen.

Die dreistufige Reaktionsfolge, ausgehend von (9) zu (13), war insofern von enormer Wichtigkeit, als dass sie eine beweiskräftige Zuordnung der Isomeren (13) und (14) ermöglichte<sup>10)</sup>.

Da die Herstellung vom Lacton-Lactam (13) aus dem Dilacton (9) durch Behandlung mit ammoniakalischem Methanol bei Raumtemperatur während 1 Stunde und anschliessender chromatographischer Reinigung, verglichen mit der voranstehend ausgeführten Methode, ergiebiger war, wurde dieser Darstellungsweise, trotz des Chromatogrammes zur Trennung der beiden Isomeren (13) und (14), den Vorzug gegeben.

Dabei musste noch geprüft werden, ob unter den basischen Reaktionsbedingungen eine Isomerisation (13)  $\rightleftharpoons$  (14) stattfindet. Die Reaktion wurde unter analogen Bedingungen (ammoniakalisches Methanol, 1 Stunde Raumtemperatur) mit reinem Lacton-Lactam (13) und Iso-Lacton-Lactam (14) ausgeführt. Die spektroskopischen Daten liessen keine Umwandlung der beiden Lacton-Lactame in das entsprechende Isomere erkennen.



X	Y	
NH	O	13
O	NH	14
NH	NH	15

Hingegen zeigte die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes ein unerwartetes Ergebnis: Während (13) durch Ammoniak kaum angegriffen wurde, woraus das Dilactam (15) resultieren würde, so konnte beim Isomeren (14) die Bildung von Dilactam (15) zu 50 % im NMR-Spektrum durch Integration der Methylregion bei 1,45 ppm für (15) und 1,60 ppm für (14) berechnet werden. Das Dilactam wurde noch in einem anderen Zusammenhang erhalten (Schema 13, Seite 34).

Dank dem Befund von H. Gschwend<sup>16)</sup>, dass die beiden isomeren Lacton-Lactame (13) und (14) unter sauren Bedingungen äquilibrierbar sind (Schema 7), liegt die effektive Ausbeute an (13) in Nachschubansätzen höher als 60%. Die Reaktionsbedingungen und Resultate sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1 Saure Isomerisierung von Lacton-Lactam (13) und Iso-Lacton-Lactam (14)**

Isomerisation von	Bedingungen	NMR-spektroskopische Auswertung der Rohprodukte (Fehler $\pm$ 3 %)			
		(13)	(14)	(9)	(13E), (14E ?) Nebenprodukte
(14)	a	42 %	58 %	-	-
	b	56 %	33 %	6 %	5 %
(13)	a	72 %	24 %	-	4 %
	b	48 %	25 %	15 %	12 %

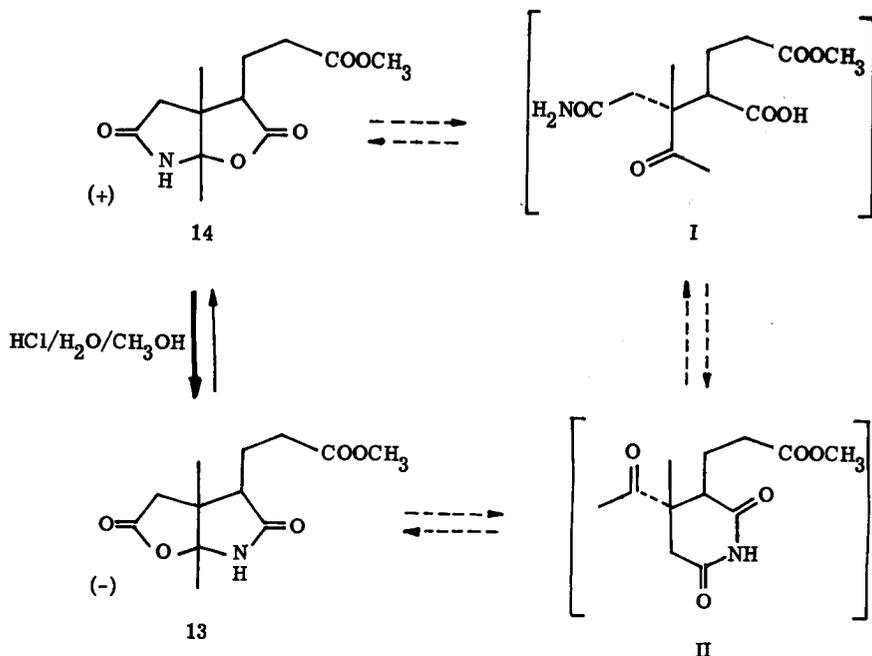
a) 5,0 Moläquivalente Salzsäure in Methanol-Wasser (2 : 1), (Eduktmolarität: 0,07 m), 22 Stunden Rückfluss.

b) 6,4 Moläquivalente Salzsäure in Methanol-Wasser (2 : 5), (Eduktmolarität: 0,28 m), Rückfluss während 24 Stunden für (14) resp. 18 Stunden für (13).

Nach der Veresterung des teilweise hydrolysierten Methylesters mit Diazomethan und nach chromatographischer Auftrennung des Gemisches konnte jeweils das gewünschte (13) in 25-30%-iger Ausbeute isoliert werden, dessen spektroskopische Daten und Drehung ( $[\alpha]_D = -52^\circ$  in Chloroform; unnatürliche Reihe) mit authentischem Material identisch sind.

Die Betrachtung der Resultate zeigt deutlich, dass das Gleichgewicht der Isomerisation auf der Seite von (13) liegt. Dieser experimentelle Befund lässt folgenden Verlauf der Isomerisation (13)  $\rightleftharpoons$  (14) als wahrscheinlich erscheinen: Nach der säurekatalysierten Öffnung des Bicyclus zum primären Amid (Schema 7, I) ist ein Ringschluss zum Imid (Schema 7, II) möglich.

Schema 7

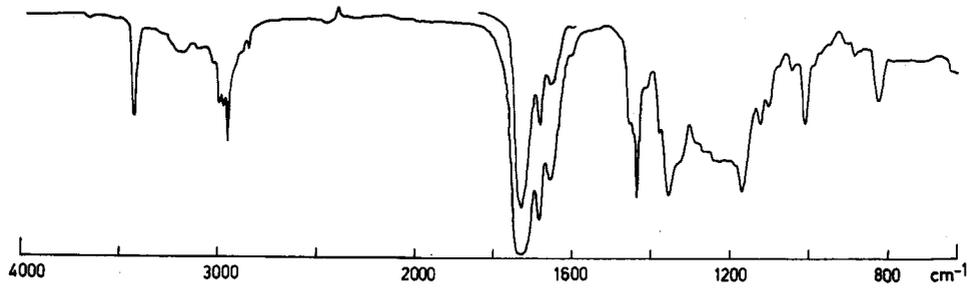


Die säurekatalysierte Oeffnung des Imides erfolgt vorwiegend an der sterisch weniger gehinderten Carbonylgruppe, woraus ein isomeres primäres Amid zu (I) resultiert, das anschliessend zum gewünschten (13) cyclisieren kann.

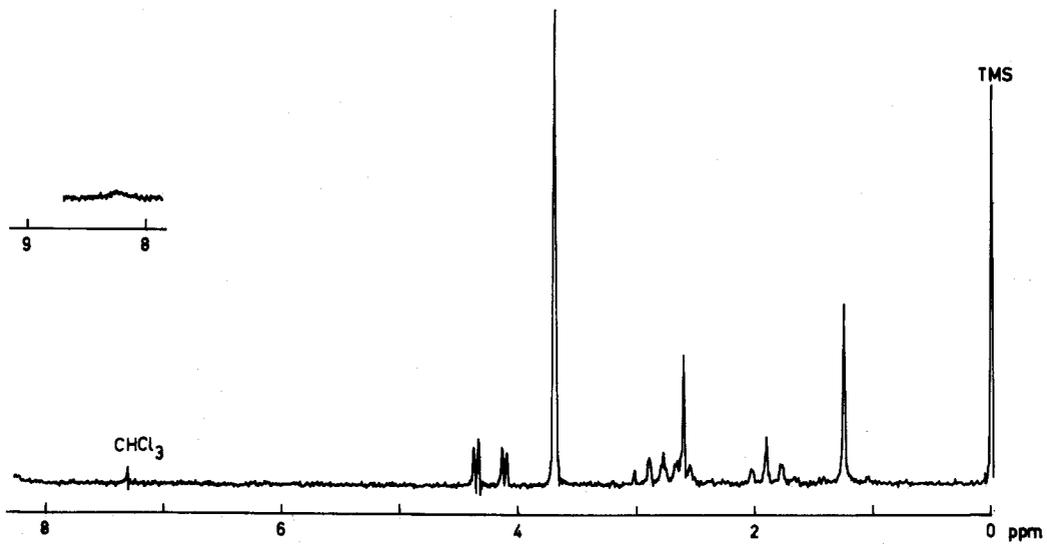
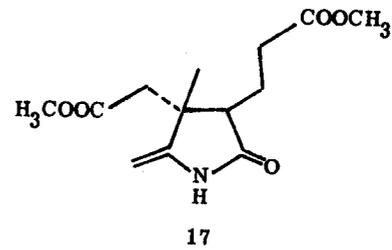
Als nächste Aufgabe stellte sich die Ueberführung des bicyclischen Lacton-Lactams (13) in das monocyclische Enamid (17). Wie H. Gschwend erstmals zeigte, lässt sich (13) in Methanol mit einer katalytischen Menge Natriummethanolat in Gegenwart von Diazomethan leicht in das Methoxyaddukt (16) überführen. Das Verschwinden der (C=O)-Schwingung des 5-Ring-Lactons bei 1782 cm<sup>-1</sup> im IR-Spektrum und das Auftreten einer intensiven und breiten Bande bei 1730 cm<sup>-1</sup>, in der die Carbonylabsorptionen des Lactams und der beiden Estergruppierungen zusammenfallen, sind bezeichnend. Die Struktur lässt sich vor allem anhand des NMR-Spektrums ableiten. Die beiden neu als Singulette erscheinenden Methylgruppen bei 3,66 und 3,19 ppm sind der zweiten Estermethylgruppe resp. der (-OCH<sub>3</sub>)-



Seite Leer /  
Blank leaf

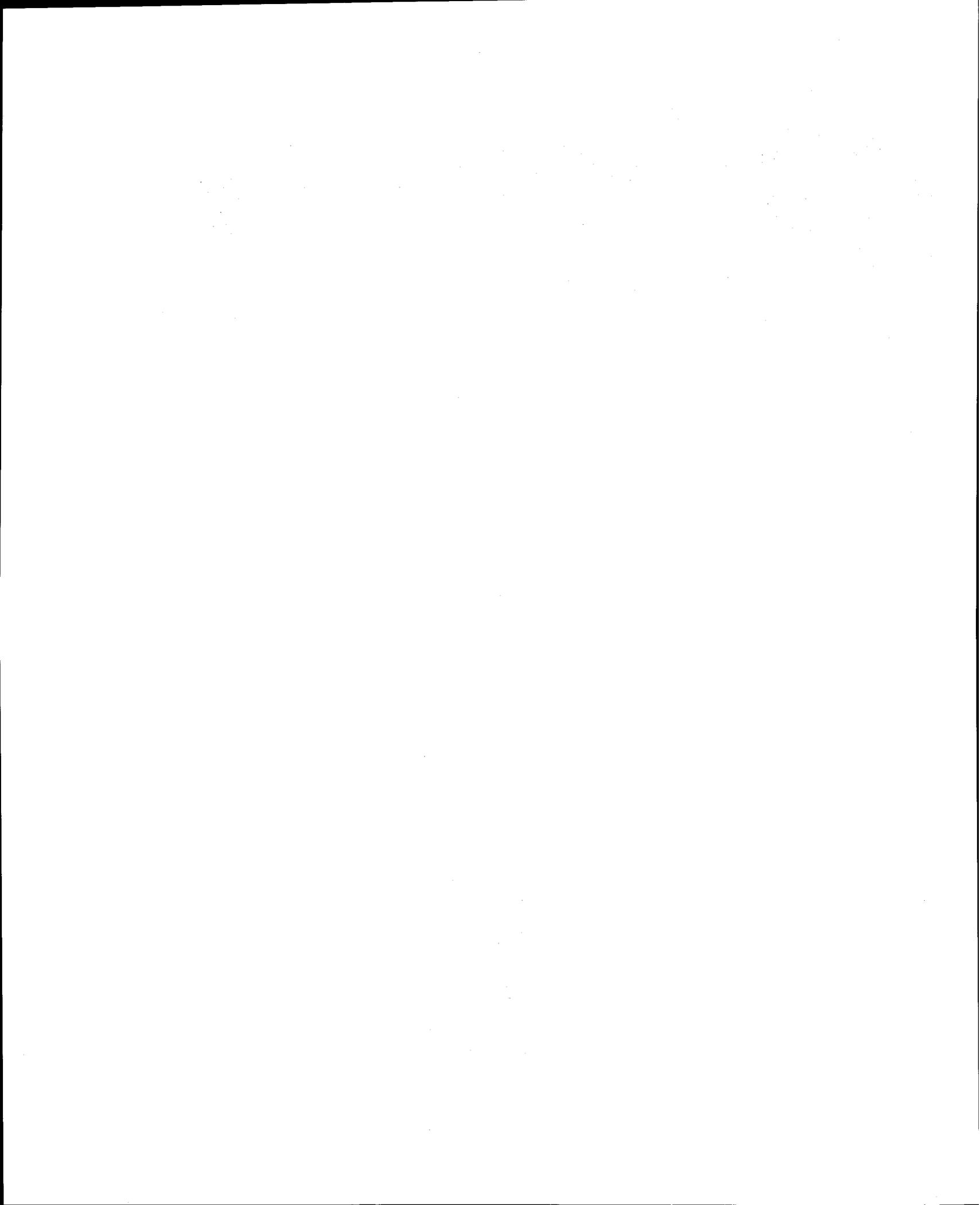


a)



b)

**Abb. 3** a) IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ )  
 b) NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , A 60)



Die thermische Abspaltung von Methanol verlangte, verglichen mit der Wasserabspaltung bei  $\gamma$ -Hydroxy- $\beta$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -trimethyl-butylolactam<sup>17)</sup>, drastischere Bedingungen: Kugelrohrdestillation bei 0,05 Torr, 185-190<sup>o</sup>. Das allen Kristallisationsversuchen trotzende, hydrolyseempfindliche und dickflüssige Öl konnte bezüglich (13) in 90-95% erhalten werden. Das UV- und IR-Spektrum zeigt die charakteristischen Absorptionen für diesen Verbindungstyp<sup>17) 18)</sup>: Das UV-Absorptionsmaximum liegt bei 223 nm (4,07) und den Hauptbanden im IR-Spektrum (Abb. 3) bei 3425, 1730, 1682, 1655 und 828 Wellenzahlen entsprechen in dieser Reihenfolge der (N-H)-Strettschwingung, den beiden Estergruppierungen, dem Lactam, der Doppelbindung und der "out of plane"-Absorption der beiden Wasserstoffe an der exocyclischen Doppelbindung. Die zuletzt erwähnten beiden Protonen geben im NMR-Spektrum (Abb. 3) zu einem AB-System bei 4,12 und 4,35 ppm mit einer Kopplungskonstante von 2,5 Hz Anlass. Die beiden Estermethylgruppen erscheinen als einziges Singulett bei 3,70 ppm. Ein scharfes Singulett bei 2,60 ppm für die beiden Wasserstoffe in der Essigsäureseitenkette ragt aus einem Multipletthaufen von gesamthaft 3 Protonen. Die Drehung der Analysenprobe beträgt +79<sup>o</sup> in Chloroform (unnatürliche Reihe).

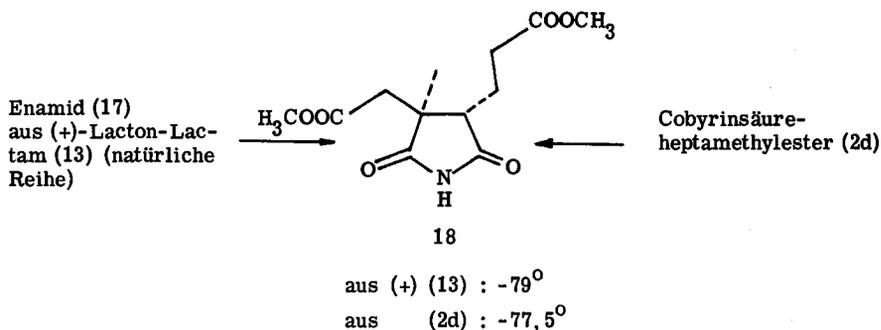
Die Behandlung von (17) mit 0,5 Moläquivalenten p-Toluolsulfosäure-Monohydrat in Methylenchlorid lieferte das Lacton-Lactam (13) zurück, das sich in keiner Weise vom eingesetzten (13) unterscheidet: IR-, NMR-Spektrum, Smp. 137,5-138,5<sup>o</sup> und  $[\alpha]_D = -54^o$  in Chloroform (unnatürliche Reihe).

An dieser Stelle ist die Chiralitätsverknüpfung zwischen einem synthetischen und natürlichen Ring B-Derivat erwähnenswert. P. Löliger<sup>10) a)</sup> verglich das durch Ozonolyse von (-)-Enamid (17) (natürliche Reihe) und anschliessend durch reduktive Aufarbeitung gewonnene Imid (18) mit einem von T. Bogard<sup>19)</sup> erhaltenen Ozonolyseprodukt aus dem von R. Keese<sup>20)</sup> erstmals hergestellten Coby-rinsäureheptamethylester. Neben der spektroskopischen Identität sind die Drehungen der beiden Imide dem Drehsinn und Betrage nach gleich (Schema 9).

---

a) Das von P. Löliger ozonisierte Enamid (17) war aus (+)-Lacton-Lactam (13) (natürliche Reihe) bereitet worden. Es muss sich deshalb um das (-)-Enamid (17) gehandelt haben, wie dies in der Dissertation von P. Löliger auf Seite 18 im Gegensatz zu den Seiten 17 und 66 angegeben wurde. Die Drehung des zur Ozonolyse gelangten Enamids (natürliche Reihe) war nicht bestimmt worden. (Information aus nachträglicher Ueberprüfung der Arbeitsrapporte von P. Löliger).

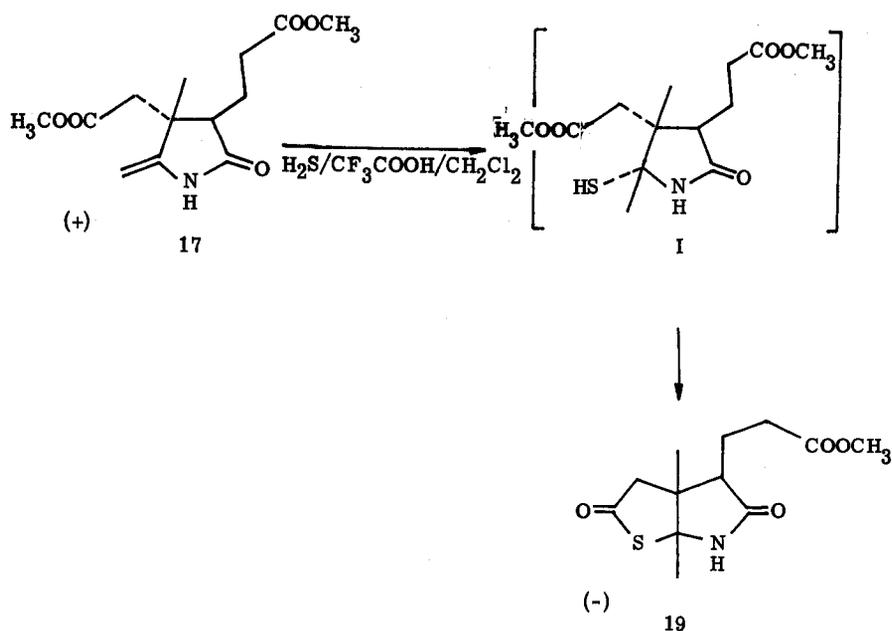
Schema 9



Da nun das Enamid (17) in genügenden Mengen - leider nicht stabil - zur Verfügung stand, beschäftigte uns einerseits die Herstellung einer die Ringe B und C umfassende Partialstruktur<sup>10)</sup> und andererseits die Ueberführung des Ring B (17) in den Ring C (20) (Schema 11). Die folgenden Reaktionen befassen sich mit der Darstellung interessanter Vorläufer zur Lösung dieses Problems.

Es war schon von E. Bertele<sup>17)</sup> bekannt, dass der Verbindungstyp der Enamide in einer säurekatalysierten Reaktion Wasser, Methyl- und Aethylalkohol anlagert. Deshalb sollte auch ein entsprechendes Thiol-Addukt (Schema 10, I) mit Schwefelwasserstoff und Säure zugänglich sein, das, auf Grund unserer Erfahrungen mit dem säurekatalysierten intramolekularen Lactonringschluss von (17) zu (13), ein dem (13) entsprechendes Thialacton-Lactam (19) liefern sollte. Das Experiment bestätigte unsere Vermutungen. Die Umsetzung von Enamid (17) in wenig Methylenchlorid gelöst mit einem riesigen Ueberschuss flüssigen Schwefelwasserstoff (Autoklav) und einer katalytischen Menge Trifluoressigsäure lieferte nach der chromatographischen Aufarbeitung in 72%-iger Ausbeute dünnschichtchromatographisch einheitliches Thialacton-Lactam (19) als kristallisierendes Oel. Trotz peinlichem Ausschluss von Feuchtigkeit bei der Kondensation des entwässerten Schwefelwasserstoffes, konnte die Bildung von 10 % Lacton-Lactam (13) nicht verhindert werden. In der Folge wurde auf die Umkristallisation des hydrolyseempfindlichen, dünnschichtchromatographisch und IR-spektroskopisch reinen Thialacton-Lactams (19) verzichtet, da die Ausbeute dadurch drastisch abnahm.

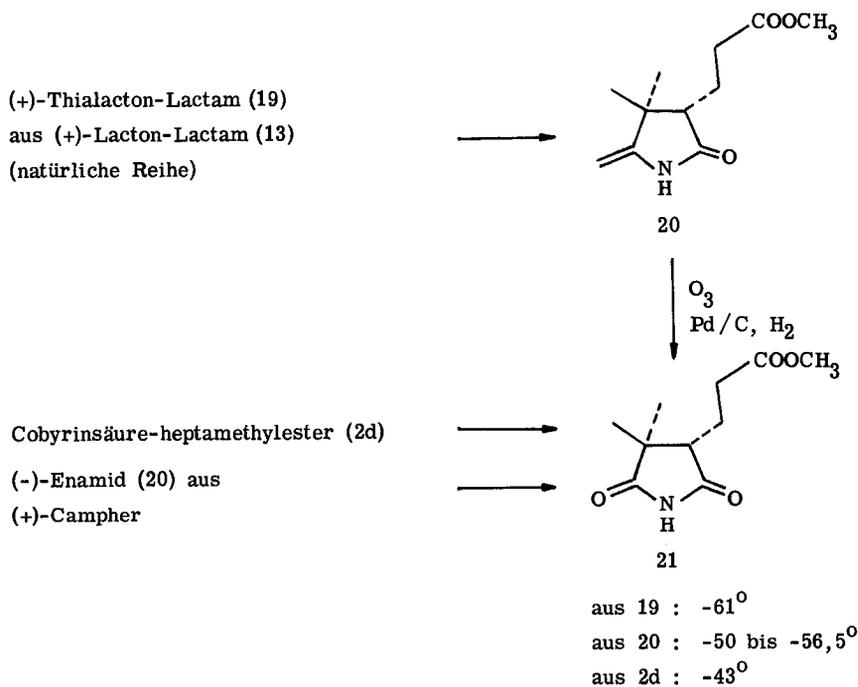
Schema 10



Das Analysenpräparat hat einen Schmelzpunkt von  $83,5-84,5^\circ$  und ist links drehend:  $[\alpha]_D = -151,5^\circ$  in Chloroform (unnatürliche Reihe). (19) ist UV-aktiv mit einem Absorptionsmaximum bei  $232 \text{ nm}$  (3,55). Im IR-Spektrum sind in der Carbonylregion die beiden Banden bei  $1728 \text{ cm}^{-1}$  (Ester) und  $1705 \text{ cm}^{-1}$  (Lactam, Thialacton) erwähnenswert. Weiter ist das Vorhandensein der freien und assoziierten (N-H)-Streckschwingung bei  $3460$  und  $3220$  Wellenzahlen aufschlussreich. Der Vergleich des NMR-Spektrums mit (13) lässt folgende Unterschiede erkennen: Das um  $2,80 \text{ ppm}$  zentrierte AB-System hat eine um  $0,5 \text{ Hz}$  kleinere Kopplungskonstante von  $17 \text{ Hz}$  und ist um  $0,14 \text{ ppm}$  nach tieferem Feld verschoben. Das Methylsingulett am C-6 ist ebenfalls um  $0,14 \text{ ppm}$  entschirmt und tritt bei  $1,80 \text{ ppm}$  auf.

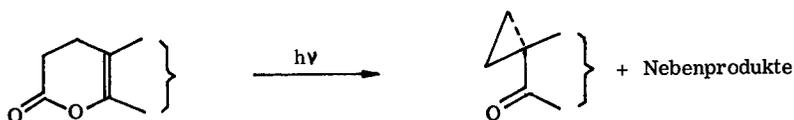
Nachdem es P. Dubs<sup>21)</sup> gelungen ist, das (+)-Thialacton-Lactam (19) (natürliche Reihe) in einen Vorläufer des Ring C (20) überzuführen (Schema 11), konnte wiederum durch Vergleich der synthetischen und natürlichen Ring C-Imide (21) eine Chiralitätsverknüpfung erreicht werden. Die von den Arbeitsgruppen von J. W. Cornforth und R. B. Woodward bearbeitete Ring C-Synthese, ausgehend von (+)-Campher, erlaubte den Vergleich zweier unabhängig voneinander synthetisierten Ring C-Derivate. Ueber die Reaktionsfolge (17) → (21) fand die Stereochemie des (-)-Enamids (17) nochmals eine Bestätigung.

Schema 11



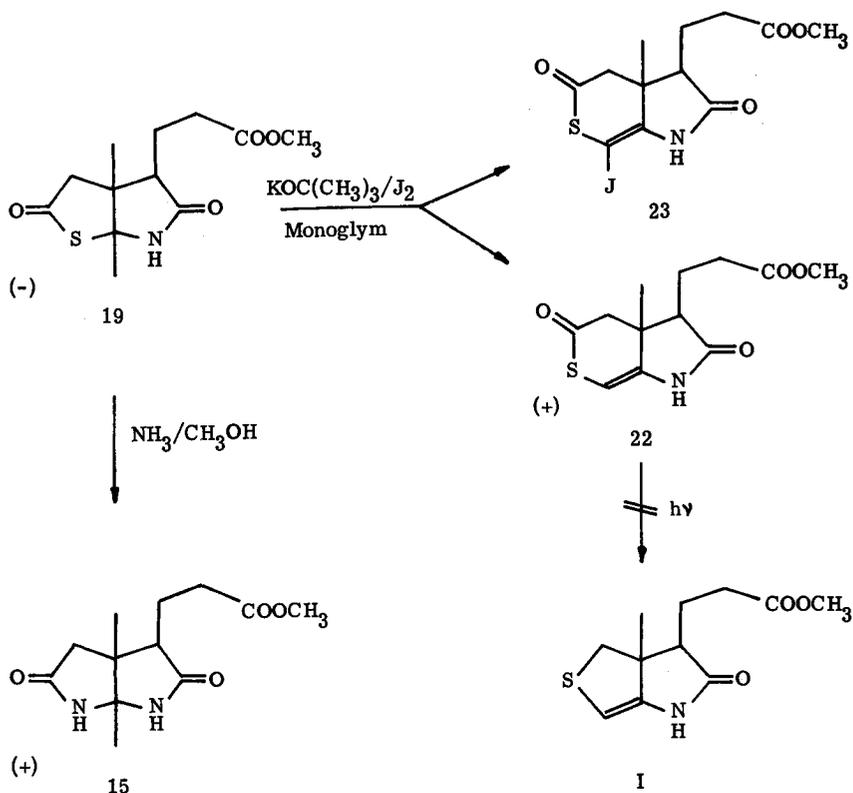
Die Literaturbeobachtung, dass A. Yogev und Y. Mazur<sup>22)</sup> in der Steroidreihe ein Enollacton photolytisch bei einem 50%-igen Umsatz decarbonylieren konnten (Schema 12), bewog uns aus dem Thialacton-Lactam (19) das Thioenamid (22) zu synthetisieren, um auf photochemischem Wege zu einem cyclischen Sulfid (Schema 13, I) zu gelangen, das sich mit bekannten Methoden direkt zum Ring C-Derivat (20) entschwefeln liesse.

Schema 12



Behandelte man das Thialacton-Lactam (19) in Monoglym mit 2,1 Moläquivalenten Kaliumtertiärbutanolat, dann mit 1,05 Moläquivalenten Jod, so resultierten nach der wässrigen Aufarbeitung (pH = 8) und der chromatographischen Reinigung des Rohproduktes, neben Edukt (19), zwei neue Verbindungen, die sich auf Grund der spektroskopischen Daten als Thioenamid (22) (44 %) und Jod-Thioenamid (23) (21 %) herausstellten (Schema 13). Das gewünschte Produkt (22) gibt im UV-Spektrum zu zwei Maxima bei 249 nm (3,93) und 293 nm (3,57; Schulter) Anlass. Die drei Banden in der Carbonylregion bei 1732, 1688 und 1655  $\text{cm}^{-1}$  stammen in dieser Reihenfolge von den (C=O)-Schwingungen des Methylesters - überlagert vom Thioenolester - , des Lactams und der (C=C)-Streckschwingung. Die "out of plane" Absorption des olefinischen Protons erscheint mit geringer Intensität bei 835  $\text{cm}^{-1}$ . Die Interpretation des NMR-Spektrums trägt zur Erhärtung der Struktur bei. Die einzige verbleibende ringständige Methylgruppe am C-7 erscheint erwartungsgemäss bei 1,20 ppm; ebenfalls die Estermethylgruppe bei 3,73 ppm. Neu ist das Singulett des olefinischen Protons bei 5,50 ppm. Die beiden Multiplett-Haufen bei 1,70-2,30 ppm und bei 2,45-3,20 ppm repräsentieren die beiden aliphatischen Wasserstoffe in der Propionsäuresseitenkette resp. die fünf  $\alpha$ -ständigen Protonen zu den Carbonylgruppen, von denen die beiden im 6-Ring als AB-System erscheinen ( $J = 16$  Hz, Zentrum: 2,85 ppm). Wohl tritt im Massenspektrum ein Fragment bei 237 ( $\text{M}^+ - \text{S}$ , 7%) bezüglich 222 ( $\text{M}^+ - \text{S} - \text{CH}_3$ ) als Basis-Pik auf, doch sind

Schema 13



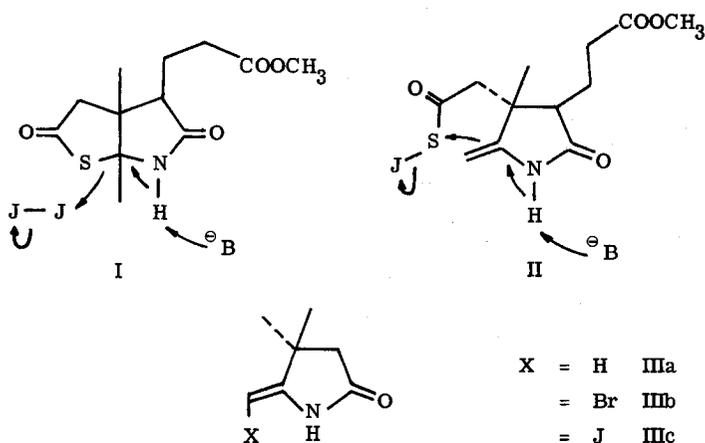
die Fragmente 241 ( $\text{M}^+-\text{CO}$ ) und 209 ( $\text{M}^+-\text{CO}-\text{S}$ ) nicht sichtbar. Reinste Kristalle vom Smp. 109-110° weisen eine Drehung von  $[\alpha]_{\text{D}} = +179^\circ$  in Chloroform (unnatürliche Reihe) auf.

Das feuchtigkeits- und extrem lichtempfindliche Nebenprodukt - aus Methylacetat/Hexan kristallisiert (Smp. 154-155°) - wurde wie folgt charakterisiert: Das Massenspektrum zeigt bezüglich dem Basis-Pik 194 ( $\text{M}^+-\text{HJ}-\text{OCH}_3-\text{CO}-\text{CH}_3$ ) einen intensiven Molekular-Pik 396 ( $\text{M}^+$ , 97%) und zwei aufschlussreiche Fragmente bei 269 ( $\text{M}^+-\text{J}$ , 21%) und 268 ( $\text{M}^+-\text{HJ}$ , 17%). Das NMR-Spektrum ist durch die Abwesenheit des Singuletts bei 5,50 ppm für das olefinische Proton charakteristisch.

Die UV-Absorptionsmaxima sind verglichen mit (22) um 6 resp. 7 nm leicht bathochrom verschoben: 255 nm (4,00), 300 nm (3,44). Die nun tetrasubstituierte (C=C)-Bindung erscheint im IR-Spektrum bei  $1650\text{ cm}^{-1}$ .

Trotz der Variation der Reaktionsbedingungen - 1,05 Äquivalente Base, 1,05 Äquivalente Jod, dann nochmals 1,05 Äquivalente Base - konnte die Bildung des Jod-Thioenamids (23) nicht unterdrückt werden. Die Folge war, dass im Rohprodukt immer ein entsprechender Anteil Edukt (19) festgestellt werden konnte. Dieser experimentelle Befund liess eine konkurrenzierende Nebenreaktion vermuten. Unsere Vorstellungen über den Mechanismus dieser neuartigen Ringerweiterung sind im Schema 14, I, II zusammengefasst. Darin könnte das intermediär entstehende, S-jodierte Enamid (II) seinerseits in einer schnellen Reaktion an der exocyclischen Doppelbindung jodiert werden. Diese Vermutung wird durch die Tatsache gestützt, dass die Umsetzung von  $\gamma$ -Methylen- $\beta,\beta$ -Dimethylbutyrolactam (Schema 14, IIIa) mit 1 Mol Brom oder Jod in Gegenwart von wasserfreiem Kaliumcarbonat direkt in guter Ausbeute die entsprechenden Halogenderivate (Schema 14, IIIb, c) liefert<sup>23)</sup>.

Schema 14

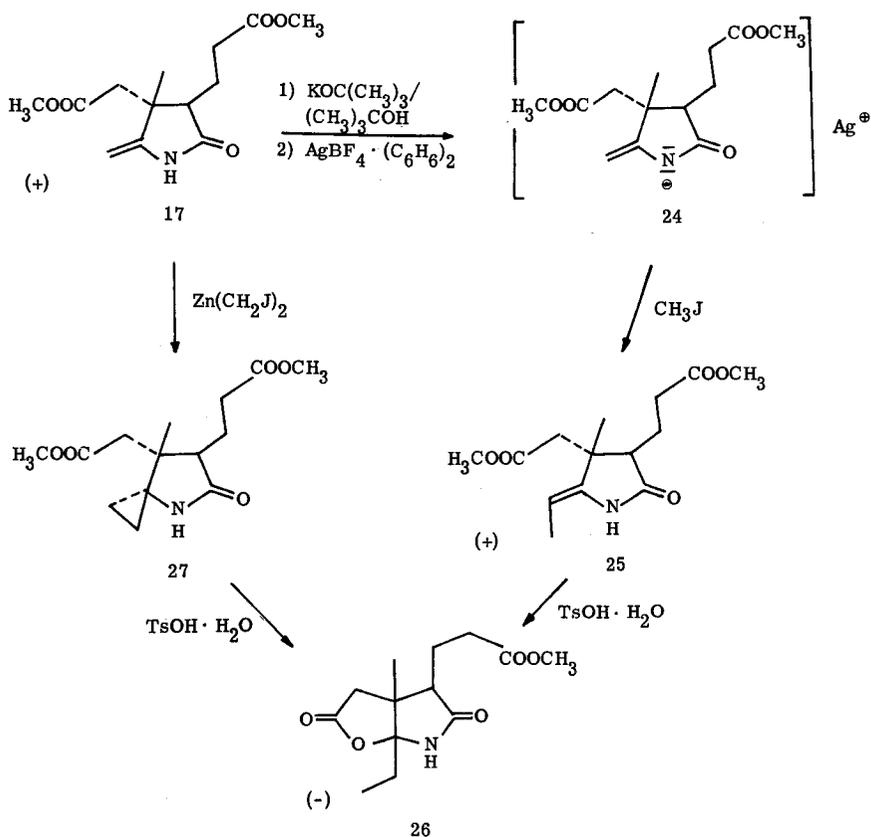


Die Belichtung des Thioenamides (22) mit einer Quecksilber-Niederdruck-Lampe in Aethanol, Trifluoräthanol, tertiär Butanol und Aceton als Lösungsmittel bei 20-90° während 1 - 20 Stunden, lieferte gemäss Dünnschichtchromatogramm Gemische mit mehr als fünf Komponenten. Im Massenspektrum liess sich nie ein Fragment  $M^+$ -28 nachweisen, was auf die erhoffte Decarbonylierung hingewiesen hätte.

Das Thialacton-Lactam (19) mit der für einen nukleophilen Angriff von Ammoniak geeignete Thioesterfunktion, erlaubte im weiteren einen leichten Zugang zum bis anhin unbekanntem Dilactam (15). Die Behandlung von (19) mit ammoniakalischem Methanol während 3 Stunden lieferte in über 80%-iger Ausbeute das gewünschte Dilactam (15) (Schema 13). Wie erwartet, unterscheidet sich das NMR-Spektrum nur wenig vom bekannten Lacton-Lactam (13). Die beiden Methylsingulette erscheinen bei 1,12 und 1,45 ppm und das AB-System, um 2,39 ppm zentriert, mit einer Kopplungskonstante von 17 Hz ist um 0,27 ppm nach höherem Feld verschoben. Bemerkenswerterweise treten die beiden (N-H)-Wasserstoffe bei verschiedenem Feld auf: 7,50 und 7,65 ppm. Das IR-Spektrum zeichnet sich durch zwei starke Absorptionen in der Carbonylregion bei 1730 (Ester) und 1695 (Lactame) Wellenzahlen aus.

Bekanntlich trägt das Vitamin B<sub>12</sub> in den Stellungen 5 und 15 je eine Methylgruppe. An dieser Stelle war deshalb der Versuch gerechtfertigt, das Enamid (17) spezifisch an der exocyclischen Doppelbindung zu methylieren. Schon E. Bertele<sup>17)</sup> konnte über das Silbersalz des  $\gamma$ -Methylen- $\beta,\beta$ -dimethyl-butylolactams mit Methyljodid eine C-Alkylierung erreichen. Die Umsetzung des Enamides (17) in tertiär Butanol mit 1,05 Äquivalenten Kaliumtertiärbutanolat und dann mit 1,05 Äquivalenten Silberfluoroboratdibenzolat lieferte ein amorphes Silbersalz (24), dessen IR-Spektrum durch die starke Bande bei 1560  $\text{cm}^{-1}$  ((C=C), (C=O)-Lactam) und die Abwesenheit der (N-H)-Streckschwingung charakteristisch ist. Nach Zugabe eines Ueberschusses an Methyljodid als Reagens und Lösungsmittel resultierte gemäss NMR-Spektrum ein Gemisch von C-Methyl-Enamid (25) und Edukt (17) im Verhältnis von 4 : 1. (Integration der Methylsingulette bei 1,22 ppm für (25) und 1,25 ppm für (17). Weil sich die beiden Verbindungen auf dem Dünnschichtchromatogramm nicht unterscheiden, konnte eine Abtrennung des Eduktes nur in Form des Lacton-Lactams (13) erreicht werden. Es war nämlich aus Voransätzen bekannt, dass das methylierte Produkt in einer säurekatalysier-

Schema 15



ten Reaktion bedeutend schwieriger zum entsprechenden Homo-Lacton-Lactam (26) cyclisiert werden konnte. Diese selektive Lactonisierung von (17) gelang mit p-Toluolsulfosäure-Monohydrat in einer 30 Minuten dauernden Reaktion bei Raumtemperatur. Nach der mühsamen Abtrennung von (13) durch präparative Dick-schichtchromatographie konnte in 71%-iger Ausbeute das C-Methyl-Enamid (25)

als farbloses Öl isoliert werden. Wie (17) konnte (25) nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Das Elektronen- und Schwingungsspektrum von (25) unterscheiden sich wenig von denjenigen des (17). Das UV-Spektrum zeigt eine geringe bathochrome Verschiebung nach 229 nm (3,95). Im IR-Spektrum überlagern sich die (C=C)- und die Lactam (C=O)-Schwingung bei  $1698\text{ cm}^{-1}$ . Hingegen tritt im NMR-Spektrum die neue Methylgruppe an der exocyclischen Doppelbindung bei 1,61 ppm als Dublett mit einer Kopplungskonstante von 7 Hz auf. Das verbleibende olefinische Proton ist bei 4,48 ppm als Quadruplett ( $J = 7\text{ Hz}$ ) ersichtlich.

Das Vorliegen eines cis-trans-Gemisches von C-Methyl-Enamid (25) (Methylgruppe an der exocyclischen Doppelbindung) durfte nicht a priori ausgeschlossen werden. Im Falle eines Gemisches sollten jedoch im NMR-Spektrum für die in verschiedener Umgebung fixierten Methylgruppen zwei Dublette auftreten. Da nur ein Dublett erscheint, liegt ein einziges geometrisches Isomeres vor, das auf Grund von Modellbetrachtungen mit grösster Wahrscheinlichkeit das cis-Isomere ( $-\text{CH}_3/-\text{NH}-$ , cis-ständig) ist.

Da sich das C-Methyl-Enamid (25) wie (17) als instabil erwies, versuchte man (25) in der vermutlich stabilen bicyclischen Form des Homo-Lacton-Lactams (26) zu erhalten. Die Cyclisierung wurde in Methylenchlorid mit 0,5 Moläquivalenten p-Toluolsulfosäure-Monohydrat bei Raumtemperatur während 7 Stunden durchgeführt, woraus nach der Aufarbeitung und chromatographischen Reinigung das gewünschte (26) in 55%-iger Ausbeute isoliert werden konnte.

Reine Kristalle vom Smp.  $96-97^{\circ}$  sind in Chloroformlösung links drehend:  $[\alpha]_{\text{D}} = -45^{\circ}$  (unnatürliche Reihe). Erwartungsgemäss unterscheidet sich das IR-Spektrum von (26) im Vergleich zu (13) nur im Finger-Print-Gebiet. Vor allem ist die Abwesenheit einer starken Bande bei  $1065\text{ cm}^{-1}$  und das neue Auftreten einer intensiven Absorption bei  $1090\text{ cm}^{-1}$  erwähnenswert. Im NMR-Spektrum erscheinen die Methylgruppen bei 1,18 ppm als scharfes Singulett und 1,15 ppm als Triplett ( $J = 7,5\text{ Hz}$ ). Im Multipletthaufen bei 1,60-2,10 ppm für die 4 aliphatischen Wasserstoffe kann ein Quadruplett mit einer Kopplungskonstante von 7,5 Hz für die Methylenprotonen der Äthylgruppe am C-5 erkannt werden.

Die Cyclopropanisierung der exocyclischen Doppelbindung von (17) und anschliessende Oeffnung des Dreiringes war eine weitere Variante, eine spezifische C-Methylierung zu erreichen.

Dass diese Möglichkeit prinzipiell zum Ziel führt, zeigt der folgende Versuch: Die Zugabe von (17) zu dem nach G. Wittig et al.<sup>24) 25)</sup> hergestelltem Bis-jodmethyl-zink-Reagens in Diäthyläther lieferte nach der Aufarbeitung und chromatographischen Reinigung das Cyclopropanderivat (27) in mässiger Ausbeute von 40%. Das NMR-Spektrum ist durch das die 4 Wasserstoffe des Cyclopropanringes wiedergebende Multiplett bei 0,55-0,90 ppm charakteristisch. Interessanterweise geben die beiden Wasserstoffe in der Essigsäureseitenkette im Gegensatz zu (17) zu einem AB-System Anlass:  $\delta_A = 2,28$  ppm,  $\delta_B = 2,50$  ppm,  $J = 15$  Hz.

Das farblose Oel (27) liess sich unzersetzt destillieren. Da die pyrolytische Dreiringöffnung (1 Stunde, 280<sup>0</sup>) nur undefinierbare Zersetzungsprodukte lieferte, wurde versucht, die Spaltung des Cyclopropanringes mit Säure zu erreichen. In der Tat konnte mit p-Toluolsulfosäure in rückflussierendem Toluol nach 6 Stunden eine teilweise Reaktion dünnschichtchromatographisch ( $R_f = 0,40$ , Essigester) und infrarotspektroskopisch (neue Bande bei 1785 cm<sup>-1</sup> für 5-Ring-Lacton) direkt zum Homo-Lacton-Lactam (26) festgestellt werden.

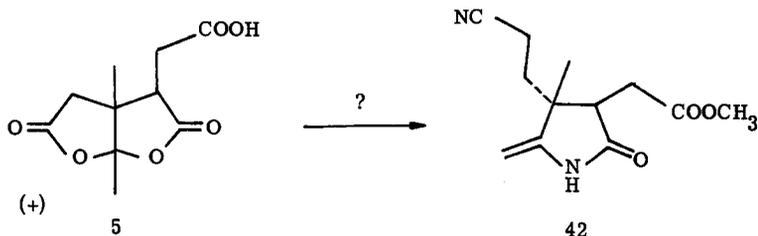
Unter diesen drastischen sauren Bedingungen musste jedoch eine teilweise Umkehr der Stereochemie am Kohlenstoff C-8 angenommen werden, denn im Falle vom Enamid (17) liess sich unter den obigen Lactonisierungsbedingungen eine teilweise Epimerisierung nachweisen (13  $\rightarrow$  13E).

Obwohl über die Silbersalzmethode das C-Methyl-Enamid (25) in vernünftiger Ausbeute zugänglich ist, sah man davon ab, die Methylgruppe am C-5 auf dieser Stufe einzuführen. Denn M. Roth<sup>26)</sup> erhielt inzwischen ausgehend vom offenen Cobalt-Komplex das ( $\pm$ )-Dicyano-cobalt (III)-1, 2, 2, 5, 7, 7, 12, 12-octamethyl-15-cyanocorrin in unverhältnismässig schlechterer Ausbeute als A. Fischli<sup>27)</sup> im Falle des am C-5 nicht methylierten Cobalt-heptamethyl-corrins. Ausserdem gelang es E. Winnacker<sup>28)</sup>, das ( $\pm$ )-Dicyano-cobalt(III)-1, 2, 2, 7, 7, 12, 12-heptamethyl-corrin spezifisch am C-5 und/oder C-15 zu methylieren.

## II. Synthese eines optisch aktiven Ring D-Derivates

Nach der erfolgreichen Synthese einer Verbindung, die sämtliche strukturellen Merkmale des Ring B von Vitamin B<sub>12</sub> aufweist, und der Ueberführung dieses Enamids (17) in den Ring C durch P. Dubs<sup>21)</sup>, war es ein herausforderndes Problem ein Ring D-Derivat aus einem Vorläufer des Ring B zu synthetisieren. Beim Vergleich des Ring D mit Ring B sind folgende Unterschiede offensichtlich: die umgekehrte Stereochemie an den Kohlenstoffen C-17 und C-18, sowie die vertauschten Essigsäure- und Propionsäureseitenketten. Eine weitere nicht zu übersehende Aufgabe besteht darin, die Propionsäureseitenkette am C-17, verglichen mit den anderen sechs Seitenketten, in spezifischer Form zu erhalten, damit ein selektiver Anknüpfungspunkt für den Nukleotidteil gewährleistet ist.

Schema 16



Mit der Nor-Dilactonsäure (5) stand eine Verbindung mit der für die Synthese eines natürlichen Ring D-Derivates geforderten Stereochemie an den Kohlenstoffen C-17 und C-18 zur Verfügung.

Der selektive Einbau des Stickstoffes in den substituierten Lactonring von Nor-Dilactonsäure (5) gestaltete sich analog zu der in der racemischen Reihe von A. Wick<sup>13)</sup> ausgeführten Umsetzung mit ammoniakalischem Methanol der entsprechenden Dilactonsäure (10). Wie im Falle der racemischen Dilactonsäure (10)<sup>13)</sup> und des optisch aktiven Dilactons (9)<sup>10)</sup> musste ein Gemisch von Nor-Lacton-Lactam-Säure (28) und Nor-Iso-Lacton-Lactam-Säure (29) erwartet werden.

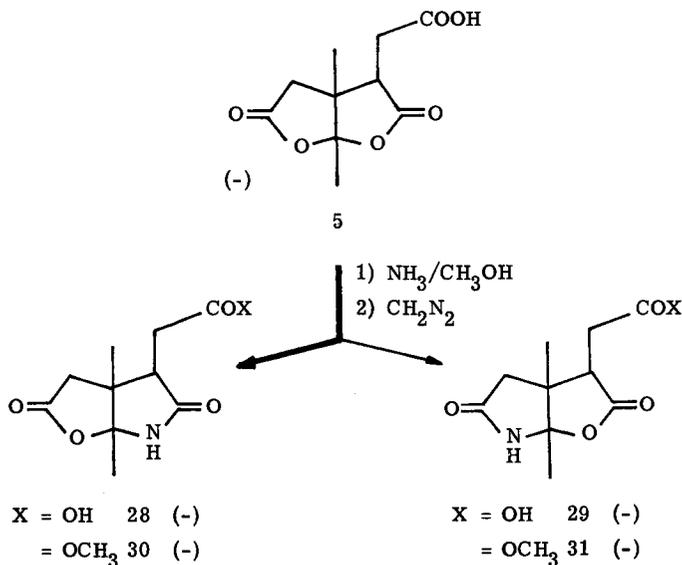
Die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes liess durch Integration der Methylsingulette bei 1,20 ppm für (28) und 1,22 ppm für (29) das Ver-

hältnis von (28) zu (29) zu ca. 9:1 abschätzen. Dabei muss hervorgehoben werden, dass die Zuordnung von (28) und (29) in Analogie zu dem bekannten Isomerenpaar (13) und (14) geschieht und auf dieser Stufe noch nicht als bewiesen betrachtet werden darf.

Die strukturell sehr ähnlichen Isomeren liessen sich aus Aceton/Hexan fraktioniert kristallisieren: 61,5 % (28) farblose Kristalle vom Smp. 196-202<sup>o</sup>, die in reiner Form in Dioxanlösung eine Drehung von  $[\alpha]_D = -137^o$  aufweisen und 3,1 % (29) weisse Nadeln vom Smp. 212-214<sup>o</sup> ( $[\alpha]_D = -54^o$  in Dioxan).

Durch Veresterung der vereinigten Mutterlaugen mit Diazomethan und anschließender chromatographischer Auftrennung an Kieselgel konnte die Ausbeute an dem in der nächsten Stufe erstrebten Nor-Lacton-Lactam (30) bezüglich (5) leicht erhöht werden, und gleichzeitig erhielt man das zu Vergleichszwecken wichtige Nor-Iso-Lacton-Lactam (31) (vgl. Tabelle 2) in geringer Ausbeute.

Schema 17



(28) zeigt im Infrarotspektrum die für Carbonsäuren typischen Banden bei 2800-2500  $\text{cm}^{-1}$  und 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Dimer). Daneben treten wie erwartet Banden bei 3305 (N-H, assoziiert), 1780 (C=O, Lacton) und 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Lactam) auf. Im NMR-Spektrum (Pyridin- $d_5$ ) treten das Carboxyl- und Lactamproton bei 13,20 resp. 10,50 ppm auf. Die beiden Wasserstoffe im Lactonring erzeugen ein AB-System mit einer Kopplungskonstante von 18,5 Hz bei  $\delta_A = 3,63$  und  $\delta_B = 2,76$  ppm. Die drei Protonen der Seitenkette geben zu einem komplexen ABC-System bei 3,60-3,30 ppm (2H) und 3,00-2,60 ppm (1H) Anlass, das durch das erwähnte AB-System teilweise überdeckt wird. Die beiden angulären Methylgruppen erscheinen als scharfe Singulette bei 1,64 und 1,20 ppm. Das Massenspektrum weist bezüglich 124 als Basis-Pik kein Molekülion auf, zeigt aber strukturbeweisende Fragmente zum Beispiel bei 209 ( $M^+-H_2O$ , 5%) und 183 ( $M^+-CO_2$ , 6%).

Bei der Gegenüberstellung von (28) und (29) zeigt vor allem das Infrarotspektrum in der Carbonylregion ein bedeutend linienreicheres Spektrum: 1785 (Lacton), 1760 (Schulter), 1750 (Säure, monomer), 1680 und 1650 (Amid-I-Banden: frei resp. assoziiert). Das Kernresonanzspektrum weist zwei markante Unterschiede auf: Das um 2,91 ppm zentrierte AB-System ( $J = 17,5$  Hz) erscheint um 29 Hz nach höherem Feld verschoben. Das durch eine Berechnung mit einem modifizierten Laocoon-II-Programm<sup>a)</sup> verifizierte ABX-System, welches durch die 3 Protonen in der Seitenkette verursacht wird, ist durch folgende Angaben charakterisiert:  $\delta_X = 3,78$ ,  $\delta_A = 3,26$ ,  $\delta_B = 2,91$  ppm;  $J_{AX} = 5$ ,  $J_{BX} = 10$  und  $J_{AB} = -18$  Hz.

Die Veresterung von (28) mit Diazomethan lieferte in über 90%-iger Ausbeute das hochkristalline Nor-Lacton-Lactam (30) vom Schmelzpunkt 178-179 $^{\circ}$  und einer spezifischen Drehung in Dioxan von  $[\alpha]_D = -112^{\circ}$ . Das IR-Spektrum ist gekennzeichnet durch die (N-H)-Schwingungen bei 3425 (frei) und 3230 (assoziiert), durch die beiden Absorptionen in der Carbonylregion bei 1785  $\text{cm}^{-1}$  (Lacton) und 1735  $\text{cm}^{-1}$  (Ester und Lactam), sowie u. a. durch zwei intensive Absorptionen bei 1065 und 920 Wellenzahlen. Das NMR-Spektrum ist durch das Auftreten des Methylsingulett der Estergruppierung bei 3,63 ppm ausgezeichnet. In einem 3 Pro-

a) Ich danke Herrn Pretsch im Laboratorium von Prof. W. Simon für das Programm.

tonen umfassenden Multiplett bei 2,50-3,50 ppm ist das AB-System, gebildet durch die beiden geminalen Wasserstoffatome im Lactonring, mit einer Kopplungskonstante von 18,5 Hz ersichtlich:  $\delta_A = 3,35$ ,  $\delta_B = 2,81$  ppm. Die beiden angulären Methylgruppen erscheinen wie gewohnt als scharfe Singulette bei 1,10 und 1,61 ppm.

Das dazu isomere Nor-Iso-Lacton-Lactam (31) hat einen Schmelzpunkt von 144-145° und ist negativ drehend ( $[\alpha]_D = -34^\circ$  in Dioxan). Dass das IR-Spektrum abgesehen vom Fingerprint-Gebiet mit demjenigen von (30) sehr ähnlich ist, ist nicht verwunderlich. Die (N-H)-Schwingungen treten bei 3420 und 3210  $\text{cm}^{-1}$ , die Carbonylbanden bei 1780 (Lacton) und 1730 (Ester und Lactam) auf. Die beiden starken Banden bei 1080 und 952 Wellenzahlen sind insofern interessant, als sie eine eindeutige Unterscheidung zum Nor-Lacton-Lactam (30) erlauben (vgl. Tabelle 2).

Das Kernresonanzspektrum weist 4 Singulette bei 10,07 (breit), 3,60, 1,59 und 1,12 ppm auf, die in dieser Reihenfolge das Lactamproton, die Estermethylgruppe und die beiden angulären Methylgruppen wiedergeben. Die beiden Wasserstoffe in  $\alpha$ -Stellung zum chiralen Zentrum C-17 geben wiederum zu einem AB-System mit einer Kopplungskonstante von 17,5 Hz bei 3,08 und 2,52 ppm Anlass, dessen Zentrum im Vergleich zum AB-System von (30) um 28 Hz nach höherem Feld verschoben ist (vgl. Tabelle 2).

Verursachen die 3 Protonen der Seitenkette im Falle von (30) ein komplexes ABC-System, so kann das 4- und 8-Liniensignal von (31) als ABX-System interpretiert werden:  $\delta_A = 3,06$ ,  $\delta_B = 2,79$  und  $\delta_X = 3,63$  ppm;  $J_{AB} = -17,5$ ,  $J_{AX} = 5$  und  $J_{BX} = 10$  Hz.

Auch auf der Stufe der beiden Methylester (30) und (31) kann auf Grund der spektroskopischen Daten keine beweiskräftige Zuordnung getroffen werden.

Der Vergleich von (30) und (31) mit dem bekannten Isomerenpaar Lacton-Lactam (13) und Iso-Lacton-Lactam (14), bei dem die strukturelle Zuordnung durch den stereospezifischen Einbau des Stickstoffes bewiesen ist (siehe Schema 6), dürfte jedoch als indirekten Beweis der korrekten Zuordnung von (30) und (31) gewertet werden. Alle diese Parallelen zwischen (30) und (13) sowie zwischen den Isoverbindungen (31) und (14) sind in der Tabelle 2 zusammengefasst. Bei der Betrachtung der IR-Spektren sind neben kleineren Unterschieden vor allem die zwei

**Tabelle 2** Gegenüberstellung von Nor-Lacton-Lactam (30), Nor-Iso-Lacton-Lactam (31) und Lacton-Lactam (13), Iso-Lacton-Lactam (14)

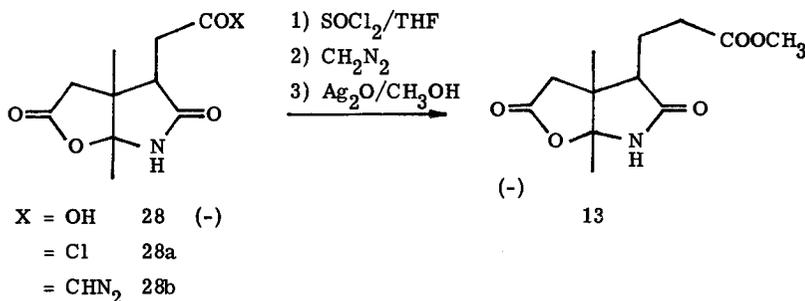
Daten	30	31	13	14
IR-Spektrum <sup>a)</sup> (CHCl <sub>3</sub> ) [cm <sup>-1</sup> ]	1065 920	1080 952	1065 918	1070 950
NMR-Spektrum <sup>b)</sup> [ppm] anguläre Methylgruppen	1,10 1,61	1,12 1,59	1,18 1,58	1,20 1,60
AB-System: Zentrum [ppm] J [Hz]	3,08 18,5	2,80 17,5	2,66 17,5	2,47 17,5
[α] <sub>D</sub> <sup>c)</sup> (gleiche Chiralitätsreihe)	-112°	-34°	-55°	+36°
Differenz	[α] <sub>D</sub> = +78°		[α] <sub>D</sub> = +91°	
Rf-Wert <sup>d)</sup>	0,31	0,20	0,34	0,20
<p>a) IR-Spektrum: intensive Banden in der Region zwischen 900-1000 cm<sup>-1</sup>.</p> <p>b) NMR-Spektrum: (30) und (31) A100 in Pyridin-d<sub>5</sub> (13) und (14) A60 in CDCl<sub>3</sub>.</p> <p>c) (30) und (31) in Dioxan, c = 1 resp. c = 0,89 (13) und (14) in CHCl<sub>3</sub>, c = 1.</p> <p>d) Kieselgel, Essigester als Laufmittel.</p>				

starken Banden von Interesse, die im Falle von (13) und (30) bei ca. 920 und 1065 cm<sup>-1</sup> erscheinen und bei den entsprechenden Isomeren (14) und (31) bei ca. 950 und 1075 cm<sup>-1</sup> auftreten. Lassen im NMR-Spektrum die entsprechenden angulären Methylsingulette keinen durchwegs konsequenten Trend erkennen, dass die Signale der Isoverbindungen bei wenig tieferem Feld erscheinen, so ist beim Vergleich der AB-Systeme eine offensichtliche Parallelität herauszulesen. Beide AB-Systeme der Iso-Verbindungen sind um 0,23-0,28 ppm bei höherem Feld zentriert.

Dies scheint plausibel, da die beiden Wasserstoffe wegen der Lactamresonanz weniger entschirmt werden. Die Iso-Verbindungen (14) und (31) unterscheiden sich, verglichen mit (13) und (30), auch in den spezifischen Drehungen, indem sie um  $91^\circ$  resp.  $78^\circ$  positiver sind, und im dünn-schichtchromatographischen Verhalten, wo beide einen kleineren Rf-Wert aufweisen.

Trotz der erwähnten Indizien konnte diese Art der Beweisführung zur Zuordnung von (30) und (31) nicht befriedigen. Die Homologisierung der Essigsäureseitenkette nach ARNDT-EISTERT würde im Falle von (28) zum bekannten Lacton-Lactam (13) und im Falle von (29) zum Iso-Lacton-Lactam (14) führen, die sich hinsichtlich der spektroskopischen Daten eindeutig auseinander halten lassen (vgl. Tabelle 2).

Schema 18



Das Nor-Lacton-Lactamsäurechlorid (28a), erhalten durch Behandlung von (28) mit 10 Moläquivalenten Thionylchlorid in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur während 18 Stunden, zeigte im Infrarotspektrum durch die Banden bei  $3420$  und  $1730\text{ cm}^{-1}$ , dass die Lactamfunktion nicht angegriffen wurde. Ueberdies nimmt die Bande bei  $1780\text{ cm}^{-1}$  (Lacton,  $-\text{COCl}$ ) an Intensität zu, was die Bildung von (28a) bestätigt. Darauf wurde das rohe Säurechlorid in bekannter Weise mit einem Ueberschuss Diazomethan behandelt, woraus das Diazoketon (28b) als blassgelbes Oel anfiel, dessen Entstehung im IR-Spektrum an den Banden bei  $2210\text{ cm}^{-1}$  ( $(\text{N}=\text{N})$ -Schwingung) und  $1640\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ -Diazoketon) erkannt werden

kann. Ebenfalls geben die beiden Maxima bei 250 ( $\epsilon = 4600$ ) und 270 nm ( $\epsilon = 4600$ ) über die Bildung von (28b) Aufschluss. Die  $\epsilon$ -Werte erlaubten durch Vergleich mit Literaturwerten<sup>29)</sup> eine Abschätzung der analytischen Ausbeute an (28b) zu 60-65%. Dabei dürfte es sich beim restlichen Material um das UV-inaktive Nor-Lacton-Lactam (30) handeln.

Deshalb musste nach der WOLFF'schen Umlagerung mit Silberoxid in siedendem Methanol mit einem Gemisch von (13) und (30) gerechnet werden. Durch fraktionierte Kristallisation aus Methylacetat/Hexan des Rohproduktes konnten 7% farblose Kristalle erhalten werden, dessen Infrarotspektrum mit dem Nor-Lacton-Lactam (30) identisch ist. Das besser lösliche Homologe (13) versuchte man wegen des minim grösseren  $R_f$ -Wertes (0,34 für (13); 0,31 für (30)) durch präparative Dickschichtchromatographie abzutrennen. Daraus erhielt man in geringer Ausbeute (7%) farblose Kristalle vom Smp. 128-130°, die eine spezifische Drehung in Chloroform von  $[\alpha]_D = -57^\circ$  aufweisen und deren spektroskopischen Daten sich wie folgt zusammenfassen lassen: Das IR-Spektrum ist mit authentischem (13) deckungsgleich und kann vor allem durch die beiden Banden bei 1065 und 918  $\text{cm}^{-1}$  von der entsprechenden Iso-Verbindung (14) unterschieden werden. (Vergleiche Tabelle 2). Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigt alle Signale von (13), weist aber noch zwei schwache Singulette bei 3,71 und 1,15 ppm auf, die nicht mit Sicherheit (30) zugeordnet werden können, da, wegen der schlechten Löslichkeit in Chloroform, nur ein Referenzspektrum von (30) in Pyridin- $d_5$  vorliegt. Ein weiteres, schwaches Singulett bei 1,26 stammt von einem unbekanntem Nebenprodukt. Das Massenspektrum zeigt alle charakteristischen Pike von (13), weist aber noch ein Fragment bei 210 (4,1%) bezüglich 124 als Basis-Pik auf, das (30) zugeordnet werden kann ( $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ) und im Spektrum von reinem (13) nicht auftritt.

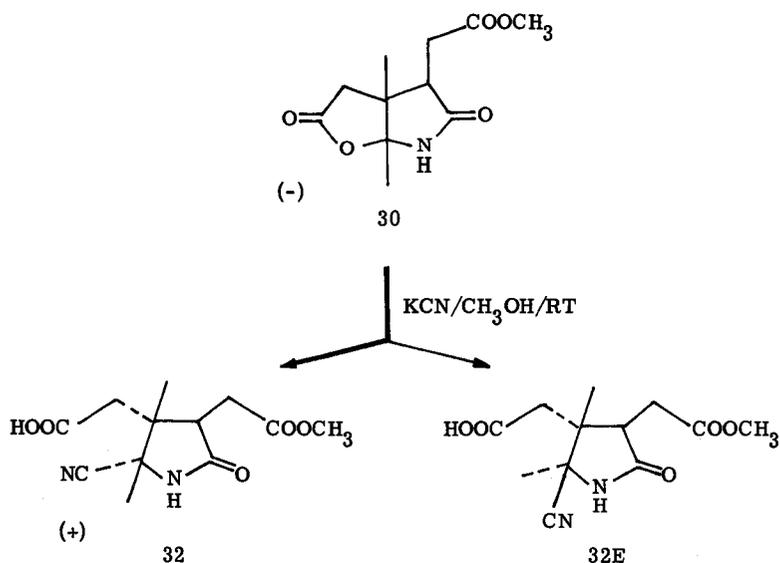
Obwohl die Kettenverlängerung nach ARNDT-EISTERT wegen der schwierigen Darstellungsweise des Säurechlorides (28a) präparativ unbefriedigend verlief, konnte auf Grund der vorangehend diskutierten spektralen Kriterien das Hauptprodukt als Lacton-Lactam (13) identifiziert werden. Die Zuordnung der beiden Isomeren auf der Stufe der Säuren (28) und (29) kann somit als bewiesen betrachtet werden.

Die weitere Synthese verlangte nun eine Kettenverlängerung der in Lactonform vorliegenden Essigsäureseitenkette. Dazu musste vorerst das bicyclische

Nor-Lacton-Lactam (30) zum monocyclischen Lactam geöffnet und zur Verhinderung einer Relactonisierung die exocyclische Doppelbindung geschützt werden.

Die Behandlung von (30) mit einem Ueberschuss Kaliumcyanid in wasserfreiem Methanol lieferte unter milden Bedingungen - 40 Stunden Raumtemperatur - in quantitativer Ausbeute ein Cyanaddukt (Schema 19). Dabei figurierte das Cyanidion sowohl als Base, um das Lacton zu öffnen, als auch als Nukleophil, welches die exocyclische Doppelbindung am intermediär entstehenden Enamid angreift.

Schema 19



Durch die Entstehung eines neuen chiralen Zentrums musste mit einem Epimerengemisch (32/32E) gerechnet werden. Tatsächlich zeigt die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes in der Methylregion vier Singulette. Durch Integration der Methylsingulette bei 1,17 ppm für (32) und 1,40 ppm für (32E) konnte das Verhältnis von (32) zu (32E) zu 92 : 8 berechnet werden.

Zwei Tatsachen lassen die bevorzugte Bildung von (32) als plausibel erscheinen, obwohl eine verbindliche Zuordnung erst auf Grund der Folgereaktion möglich ist. Wie Modellbetrachtungen zeigen, ist der  $\alpha$ -Angriff des Nucleophils sterisch begünstigt. Ferner trifft auch wie erwartet zu, dass die anguläre Methylgruppe am Kohlenstoff C-7 von (32E) - Methylgruppe und Cyanidgruppe cisständig - verglichen mit derjenigen von (32) bei tieferem Feld erscheint.

Durch vorsichtige Kristallisation aus Methylacetat konnte in über 70%-iger Ausbeute das reine Epimere (32) gewonnen werden. Reinste Kristalle von (32) schmelzen bei 166-167<sup>o</sup> und sind in Dioxanlösung rechts drehend:  $[\alpha]_D = +40^{\circ}$ .

Als Besonderheit des Cyanadduktes (32) muss die Abwesenheit einer (C $\equiv$ N)-Schwingung im IR-Spektrum (Nujol) hervorgehoben werden. Im Massenspektrum tritt bezüglich 124 als Basis-Pik das Molekülion in nur 2% auf und das Fragment 241 (M<sup>+</sup>-HCN) erscheint überraschenderweise mit noch geringerer Intensität. Hin-gegen sind u. a. die Fragmente 210 (15%, M<sup>+</sup>-HCN-OCH<sub>3</sub>), 182 (6%, M<sup>+</sup>-HCN-COOCH<sub>3</sub>) und 27 (157%, HCN) mit der Struktur vereinbar. Dass das Molekül zwei Stickstoffatome enthält, zeigt die Mikroanalyse, in welcher 10,49 % Stickstoff (berechnet 10,44 %) gefunden wurden. Die Mikrotitration in Methylcellosolve ergab einen pK<sup>\*</sup><sub>MCS</sub>-Wert von 6,40 und ein Äquivalentgewicht von 265 (berechnet 268), was eine weitere Stütze für die Struktur von (32) darstellt. Im NMR-Spektrum (A100, Aceton-d<sub>6</sub>) erscheinen neben den beiden Methylsingulettten bei 1,15 und 1,71 ppm zwei weitere scharfe Pike bei 2,87 ppm für die beiden Methylenprotonen der Essigsäureseitenkette am Kohlenstoff C-17 und bei 3,67 ppm für die Estermethylgruppierung. Die 3 Wasserstoffe in der Seitenkette am Kohlenstoff C-18 erscheinen in erster Näherung als ein AB<sub>2</sub>-System. Die Berechnung des Spektrums mit einem modifizierten Laocoon II-Programm ergab jedoch ein komplexes Spektrum von Typ eines ABC-Systems:  $\delta_A = 3,122$  (4 Linien, 1H),  $\delta_B = 2,581$ ,  $\delta_C = 2,559$  ppm (4 Linien, 2H);  $J_{AB} = 5,375$ ,  $J_{AC} = 8,500$ ,  $J_{BC} = -16,855$  Hz.

Das Säurechlorid des Cyanadduktes (33) musste wegen der Lactamfunktion unter milden Bedingungen hergestellt werden. Als optimal erwies sich die Umsetzung von (32) in Tetrahydrofuran mit 10 Moläquivalenten Thionylchlorid während 20 Stunden bei Raumtemperatur. Das IR-Spektrum ist gekennzeichnet durch die Banden bei 3420 und 3210 cm<sup>-1</sup> für die freie resp. assoziierte (N-H)-Streck-

schwingung, sowie durch zwei starke Absorptionen bei  $1798\text{ cm}^{-1}$  für die (C=O)-Schwingung des Säurechlorids und bei  $1730\text{ cm}^{-1}$  in der sich die (C=O)-Schwingungen des Lactams und des Esters überlagern. In der Region zwischen  $2260\text{--}2200\text{ cm}^{-1}$  kann wiederum keine für (C≡N)-Schwingungen charakteristische Bande beobachtet werden. Eine Probe dieser öligen Verbindung konnte bei Zimmertemperatur mit Methanol in Gegenwart von Diisopropyläthylamin in den Methylester des Cyanadduktes (35) umgewandelt werden, der sich bezüglich spektroskopischen Eigenschaften (IR-, NMR-Spektrum), Schmelz- und Mischschmelzpunkt ( $134\text{--}135^\circ$ ,  $134,5\text{--}135,5^\circ$ ,  $135,5\text{--}136,5^\circ$ ), sowie Drehung ( $[\alpha]_D = +35^\circ$  in Chloroform) mit authentischem, durch direkte Veresterung des Cyanadduktes (32) erhaltenem Material, als identisch erwies.

Die Ueberführung ins Diazoketon (34) geschah durch Zugabe des rohen in Tetrahydrofuran gelösten (33) zu einem Ueberschuss ätherischem Diazomethan bei  $-20$  bis  $20^\circ$ . Das blassgelbe ölige Rohprodukt zeigte zwei UV-Absorptionsmaxima bei  $251\text{ nm}$  (3,88) und  $272\text{ nm}$  (3,86), die hinsichtlich Lage und Intensität mit Literaturangaben<sup>29)</sup> übereinstimmen. Im infraroten Spektralbereich erscheinen die für Diazoketone typischen Banden der (N≡N)-Schwingung bei  $2215\text{ cm}^{-1}$  und der (C=O)-Schwingung bei  $1640\text{ cm}^{-1}$ .

Die WOLFF'sche Umlagerung wurde in siedendem Methanol mit Silberoxid als Katalysator durchgeführt. Nach der chromatographischen Aufarbeitung konnte ein Produkt in 68%-iger Ausbeute isoliert werden, das auf Grund der spektroskopischen Daten nicht dem homologen Ester des Cyanadduktes (Schema 20, II) entsprach, sondern der Struktur des Enamin-Esters (36) zugeordnet werden musste.

Das UV-Spektrum zeigt ein Maximum bei  $279\text{ nm}$  (4,19). Im IR-Spektrum könnten die Banden oberhalb  $3000$  Wellenzahlen wie folgt interpretiert werden:  $3460\text{ cm}^{-1}$  (N-H)-Streckschwingung des sekundären Lactams,  $3360$  und  $3270\text{ cm}^{-1}$  asymmetrische resp. symmetrische (N-H)-Streckschwingungen der primären Aminogruppe, die wegen ihrer Intensität vermutlich durch die intra- und intermolekularen Wasserstoffbrücken verursachten Banden überlagert werden. Die Region zwischen  $1750\text{--}1550\text{ cm}^{-1}$  zeigt mit den 5 Banden ein interessantes Bild:  $1740$ ,  $1700$  und  $1680\text{ cm}^{-1}$  geben die (C=O)-Schwingungen des gesättigten Esters, des Lactams und des ungesättigten Esters wieder,  $1638\text{ cm}^{-1}$  ist mit der (C=C)-Schwingung vereinbar und  $1565\text{ cm}^{-1}$  dürften die (N-H)-Deformationsschwingungen des Enamins, sowie die Amid-II-Bande des Lactams sein. R. Huisgen et al.<sup>30)</sup> untersuchte



die spektralen Daten von cis- und trans-Addukten primärer Amine an Propionsäure-methylester, woraus sich aus dem Elektronen- und Schwingungsspektrum unverkennbare Parallelen zwischen dem cis-Fall und der hier beschriebenen Verbindung herauslesen lassen. Im Protonenresonanzspektrum sind zwei breite Signale für die (N-H)-Wasserstoffe bei 7,86 ppm (1H) und bei 6,00 ppm (2H) ersichtlich. Die beiden Methylestersignale fallen zufällig bei 3,72 ppm zusammen. Die beiden Methylsingulette erscheinen bei 1,28 und 1,00 ppm. Das Massenspektrum ist wegen seines intensiven Molekülions von 82% bezüglich 166 ( $M^+$ -OCH<sub>3</sub>-H<sub>3</sub>COOC--NH<sub>2</sub>) als Basis-Pik erwähnenswert.

Das ungewohnte Ergebnis der WOLFF'schen Umlagerung verlangt einen mechanistischen Kommentar: Gemäss unseren Vorstellungen wird das intermediär gebildete Keten (Schema 20, I) von Methanol in bekannter Weise angegriffen. Indessen wird das entstehende Anion nicht protoniert, sondern vermag seinerseits die sterisch günstig angeordnete Nitrilgruppe intramolekular nucleophil anzugreifen, woraus nach der tautomeren Umlagerung des Imins der Enamin-Ester (36) resultiert. Die primäre Bildung eines Vierring-Zwischenproduktes (Schema 20, III), von dem man annehmen kann, dass es aus dem Keten (Schema 20, I) und der sterisch günstig angeordneten Nitrilgruppe entsteht, ist eine weitere Möglichkeit des Reaktionsverlaufes. Der nucleophile Angriff von Methanol an der Carbonylgruppe würde dann den 4-Ring in der gewünschten Richtung öffnen und nach der tautomeren Umlagerung des Imin-Esters den Enamin-Ester (36) ergeben. Die Bildung von IV (Schema 20) ist prinzipiell möglich. Dabei würde das primär entstehende Carben keine Umlagerung eingehen, sondern direkt mit der Nitrilgruppe reagieren. Dieser Reaktionsverlauf muss auf Grund der folgenden Reaktion ausgeschlossen werden. Ueberdies konnte die Verbindung IV nie als Nebenprodukt festgestellt werden.

Diese Nachbargruppenbeteiligung der Nitrilfunktion verlangt aus sterischen Gründen eine zur Seitenkette cis-ständige Nitrilgruppe. Somit müsste das diastereomere Cyanaddukt (32E) den homologen Ester (Schema 20, IIE) liefern. Trotz vorsichtigem Chromatographieren der an (32E) angereicherten, mit Dimethylformamid-dibenzylacetal veresterten Mutterlauge<sup>31)</sup>, konnte leider der Benzylester von (32E) nicht rein erhalten werden, was eine noch verbindlichere Aussage über die Stereochemie am Kohlenstoff C-16 erlaubt hätte.

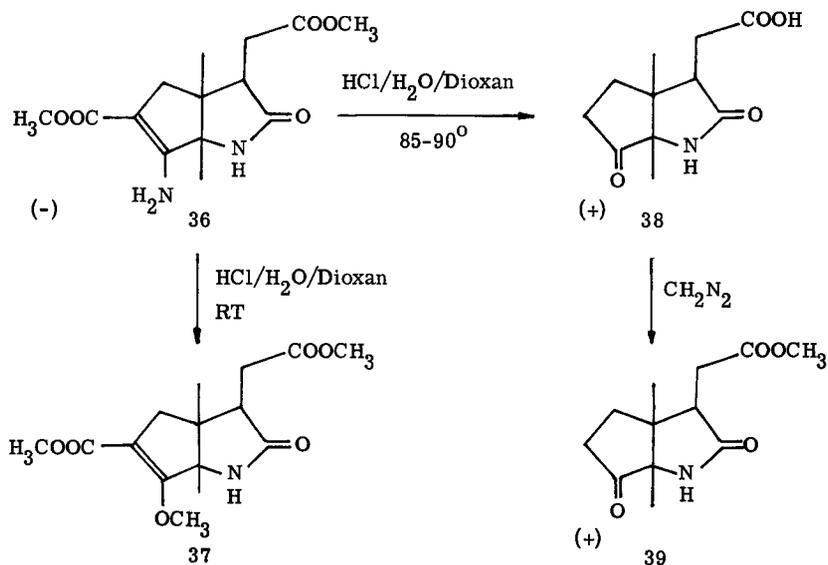
Das ungewohnte Ergebnis der Reaktion nach ARNDT-EISTERT veranlasste uns neu zu disponieren, um ausgehend vom Enamin-Ester (36) zu einem Ring D-Derivat zu gelangen.

Versetzt man den in Dioxan gelösten Enamin-Ester (36) mit 5,0 Moläquivalenten wässriger Salzsäure und erhitzt das Reaktionsgemisch während 30 Stunden auf 85-90°, so erhält man in über 90%-iger Rohausbeute kristalline Monoketo-Säure (38) (Schema 21).

Somit wurde in einem Schritt das Enamin zum Keton und die beiden Methyl-ester zur Säure hydrolysiert. Es ist klar, dass unter den obigen Reaktionsbedingungen die intermediär entstehende Diketo-Säure zur Monoketo-Säure (38) spontan decarboxylierte.

(38) aus Aceton/Hexan umkristallisiert, lieferte weisse Nadeln vom Smp. 174-175°, die eine spezifische Drehung in Dioxan von  $[\alpha]_D = +120^\circ$  aufweisen. Im scharf strukturierten Infrarotspektrum erscheinen neben der mittelstarken Bande bei 3315  $\text{cm}^{-1}$  für die (N-H)-Streckschwingung (assoziiert) die typischen schwachen Absorptionen zwischen 2800-2500  $\text{cm}^{-1}$  für Carbonsäuren. Die Bande bei

Schema 21



$1750\text{ cm}^{-1}$  ist dem 5-Ring-Keton zuzuordnen. Die intensiven Absorptionen bei  $1715$  und  $1655\text{ cm}^{-1}$  entsprechen den (C=O)-Schwingungen der Säure (Dimer) resp. des Lactams. Dabei kann nicht mit Sicherheit entschieden werden, ob die Verschiebung des 5-Ring-Lactamcarbonyls nach tieferen Wellenzahlen von der Bildung Dimerer herrührt oder ob sie auf eine intramolekulare Wasserstoffbrücke (7-Ring) zurückzuführen ist. Im Kernresonanzspektrum erkennt man zwei breite Singulette bei  $11,6$  und  $9,80$  ppm, die durch das Carboxyl- und Lactamproton verursacht werden. Zwei weitere Singulette für die angulären Methylgruppen erscheinen bei  $1,23$  und  $1,14$  ppm. Die beiden Wasserstoffe in  $\alpha$ -Stellung zur Säurefunktion geben zu einem Multiplett bei  $3,50$ - $3,15$  ppm Anlass. Das dritte Proton der Seitenkette geht teilweise in einem weiteren Multiplett bei  $3,00$ - $2,20$  ppm unter, das die beiden Protonen in unmittelbarer Nachbarschaft zur Ketofunktion wiedergibt. Da sich die restlichen beiden Wasserstoffatome benachbart zu einem chiralen Zentrum befinden und ihrerseits mit den zwei anderen Protonen im 5-Ring koppeln, erscheinen noch zwei komplexe Systeme für je 1 Proton bei  $2,40$ - $2,20$  und  $1,90$ - $1,50$  ppm.

Die Veresterung von (38) mit Diazomethan lieferte bezüglich (36) in 70%iger Ausbeute kristallines Keton (39) vom Smp.  $134$ - $138^{\circ}$  und einem Drehwert in Chloroform von  $[\alpha]_{\text{D}} = +94^{\circ}$  (Schema 21). Im IR-Spektrum sind die Schwingungen der funktionellen Gruppen deutlich sichtbar:  $3430$  und  $3280\text{ cm}^{-1}$  (N-H)-Streckschwingung der freien und assoziierten Form;  $1750$ ,  $1725$  (Schulter) und  $1715\text{ cm}^{-1}$  (C=O)-Schwingungen des 5-Ring-Ketons, des Methylesters und des 5-Ring-Lactams. Das neu auftretende scharfe Singulett des Methylesters bei  $3,74$  ppm, die Abwesenheit des Carboxylwasserstoffes und das alle Wasserstoffe in  $\alpha$ -Stellung zu einer Carbonylgruppe umfassende Multiplett bei  $3,15$ - $2,30$  ppm sind im Vergleich zu (38) die wesentlichen Unterschiede des NMR-Spektrums. Wiederum geben die beiden aliphatischen Wasserstoffe zu zwei, je 1 Proton repräsentierenden, Multiplen bei  $2,25$  -  $1,92$  und  $1,90$  -  $1,50$  ppm Anlass.

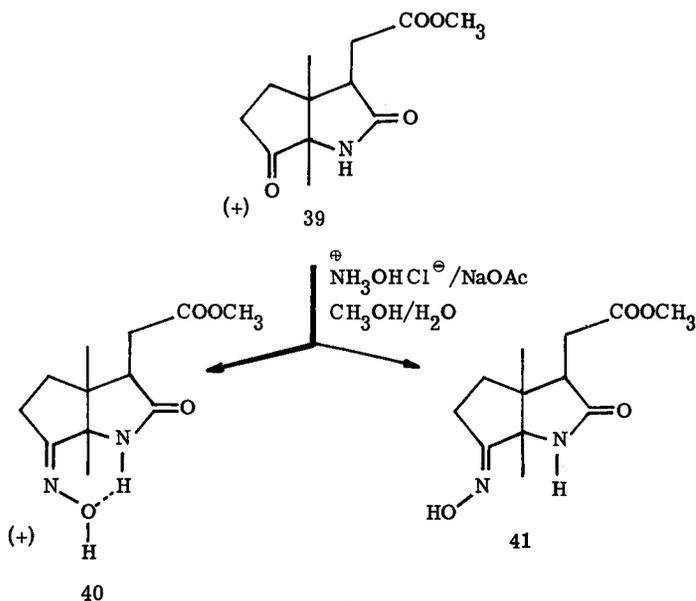
Der Versuch, den Enamin-Ester (36) unter milden Bedingungen zum Ketodiester zu hydrolisieren, konnte nicht realisiert werden. So erhielt man nach der Behandlung mit  $2,1$  Moläquivalenten wässriger Salzsäure während  $160$  Stunden bei Raumtemperatur nach der Aufarbeitung vorwiegend einen Säureteil, der mit Diazomethan verestert den Enoläther (37) lieferte. Das UV-Absorptionsmaximum ist gegenüber (36) um  $30$  nm hypsochrom auf  $249$  nm ( $3,74$ ) verschoben. In der brei-

ten und intensiven Bande bei  $1700\text{ cm}^{-1}$  des IR-Spektrums fallen die Carbonylschwingungen der beiden Ester und des Lactams zusammen. Die (C=C)-Absorption erscheint bei 1630 Wellenzahlen. Die wichtigsten Unterschiede im NMR-Spektrum verglichen mit dem Enamin-Ester (36) sind die Abwesenheit der beiden Wasserstoffe der Aminogruppe und das neue Auftreten eines Singulets bei 4,05 ppm für die (OCH<sub>3</sub>)-Gruppierung des Enoläthers.

Versuche, das Keton (39) in das zum Nor-Lacton-Lactam (30) homologe 6-Ring-Lacton-Lactam nach BAEYER-VILLIGER überzuführen, lieferten ausschliesslich Edukt zurück. Eine weitere Variante, um zu einem Ring D-Derivat zu gelangen, war die Ueberführung des Ketons (39) ins Oxim, das uns für eine Fragmentierung geeignet erschien.

Erwartete man aus sterischen Gründen bei der Umsetzung des Ketons (39) mit Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumacetat in Methanol-Wasser das anti-Oxim (41), so wurde diese Erwartung auf Grund spektraler Daten nicht erfüllt (Schema 22).

Schema 22



Das NMR-Spektrum (Aceton- $d_6$ ) machte folgende Aussage über die Zusammensetzung des Gemisches: Durch Integration der Methylregion bei 1,00 und 1,42 ppm für (41) resp. 1,05 und 1,31 ppm für (40) liess sich das Verhältnis von anti-Oxim (41) zu syn-Oxim (40) zu 1 : 4 berechnen. Dasselbe Verhältnis konnte durch Integration der (O-H)- resp. (N-H)-Wasserstoffe bei 9,78 resp. 10,20 ppm und 7,00 resp. 7,60 ppm ermittelt werden. Die obige Zuordnung scheint auf Grund der nachstehenden Daten gerechtfertigt.

Im weiteren liess es das Infrarotspektrum des Rohproduktes als sehr wahrscheinlich erscheinen, dass vorwiegend das intramolekular gebrückte syn-Oxim (40) gebildet wurde: schwache Banden bei 3580 und 3420  $\text{cm}^{-1}$  entsprechend der freien (O-H)- resp. (N-H)-Streckschwingung, intensive und breite Bande bei 3250  $\text{cm}^{-1}$ .

Die chromatographische Trennung der beiden Isomeren war nur insofern erfolgreich, als das, eine wenig grössere Retention aufweisende, syn-Oxim (40), rein erhalten werden konnte.

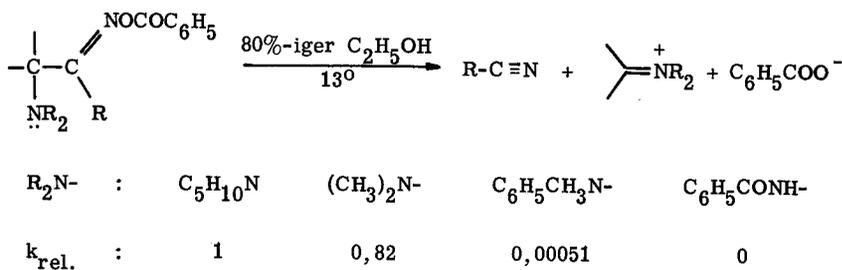
Die aus Methylenchlorid/Diisopropyläther umkristallisierte Analysenprobe weist einen Schmelzpunkt von 164-165 $^{\circ}$  und eine Drehung in Chloroformlösung von  $[\alpha]_D = +68,5^{\circ}$  auf. Das IR-Spektrum ist vor allem durch die starke Absorption bei 3250  $\text{cm}^{-1}$  ((O-H)- und (N-H)-Streckschwingung, assoziiert) und die Abwesenheit der beiden Banden bei 3580 und 3420  $\text{cm}^{-1}$  ((O-H)- und (N-H)-Streckschwingung, frei) gekennzeichnet. Da (40) in Tetrachlorkohlenstoff schlecht löslich ist, musste auf eine Verdünnungsreihe, welche die intramolekulare Wasserstoffbrückenbildung nachweisen könnte, verzichtet werden. Andere Lösungsmittel, wie Chloroform und Tetrahydrofuran, überlagerten die zu untersuchende Region schon in geringer Verdünnung. Bemerkenswerterweise treten in der Carbonylregion nur zwei Banden bei 1736  $\text{cm}^{-1}$  für die Estergruppierung und bei 1685  $\text{cm}^{-1}$  für das Lactam und die (C=N)-Schwingung des Oxims auf. Die für ein sekundäres 5-Ring-Lactam niedere Wellenzahl findet ihre Erklärung bei der Annahme einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbildung. Denn das in nicht reiner Form erhaltene anti-Oxim (41) zeigt eine starke Bande bei 1705  $\text{cm}^{-1}$  ((C=N)-Schwingung, Lactam), deren Lage mit einer nicht gebrückten Spezies vereinbar ist. Ueberdies treten die beiden Banden bei 3580 und 3420  $\text{cm}^{-1}$ , verglichen mit derjenigen bei 3250  $\text{cm}^{-1}$ , mit grosser Intensität auf. Im weiteren ist die für Oxime charakteristische mittelstarke Bande bei 960 Wellenzahlen für die (N-O)-Streckschwingung ersichtlich. Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigt zwei Methylsingulette bei 1,08 und 1,34 ppm

und ein weiteres für die Estermethylgruppierung bei 3,68 ppm. Das Hydroxyl- und das Lactamproton erscheinen bei 10,20 resp. 8,44 ppm während die übrigen Wasserstoffe als drei Multipletthaufen bei 1,50-1,85 (1H), 1,90-2,20 (1H) und 2,22-3,00 ppm in Erscheinung treten.

Beim längeren Erhitzen von (40) am Hochvakuum auf 50° konnte auf Grund des IR-Spektrums keine Veränderung des syn-Oxims (40) festgestellt werden. Hingegen deuten im Infrarotspektrum die schwachen Absorptionen bei 3580 und 3420 cm<sup>-1</sup> und das Auftreten einer Schulter bei 1705 cm<sup>-1</sup> einer bei 0,01 Torr und 140-145° sublimierte Probe auf eine Isomerisation hin.

In neuerer Zeit untersuchte C. A. Grob<sup>32)</sup> die Fragmentierung von  $\alpha$ -Amino-Oximen zu den entsprechenden Nitrilen (Schema 23). Im Falle der anti-Oxime kann diese Beckmann-Spaltung als eine coplanar-trans-Elimination betrachtet werden, die, verglichen mit der Fragmentierung der syn-Oxime, verständlicherweise bessere Resultate liefert. Ebenfalls reagieren durch Mesomerie stabilisierte Aminogruppen bedeutend langsamer wie das die Daten im Schema 23 zum Ausdruck bringen.

Schema 23



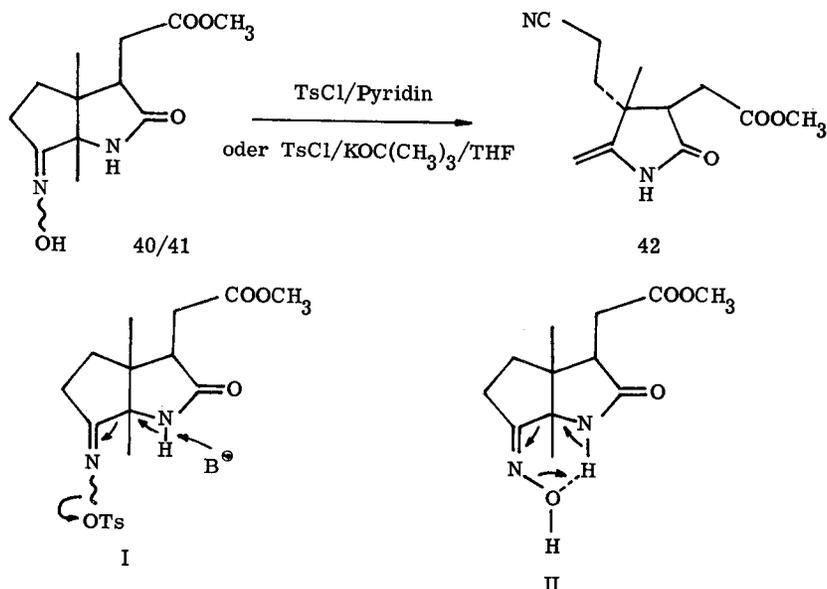
Das in dieser Arbeit erhaltene Oxim-Gemisch (40/41) scheint auf Grund der obigen Literaturbeobachtung kein Idealfall für die Beckmannfragmentierung zu sein. Es resultierte jedoch bei der Behandlung von (40/41) mit 1,1 Moläquivalenten p-Toluolsulfochlorid in Pyridin während 72 Stunden bei 110° ein Gemisch von Edukt

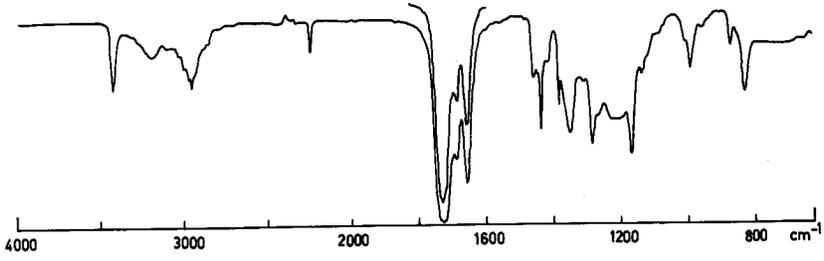
und Nitril (42). Durch zweimalige präparative Dickschichtchromatographie an Kieselgel konnte das einen grösseren Rf-Wert aufweisende Nitril (42) dünn-schichtchromatographisch rein erhalten werden.

Das in einem Kugelrohr destillierte (0,01 Torr, 200-210<sup>0</sup>) farblose Oel kristallisierte langsam durch und wies einen Smp. von 128-132<sup>0</sup> auf. Die Ausbeute entsprach 16,4 % bezüglich (40/41). Ueberraschenderweise weist (42) bei einer Konzentration von  $c = 1$  in Chloroform keine spezifische Drehung auf. Da die Stereochemie am Kohlenstoff C-17 keine Umkehr erfahren kann, scheint dieser Befund, dass (42) keine spezifische Drehung aufweist, ein Zufall zu sein, was noch zu beweisen ist.

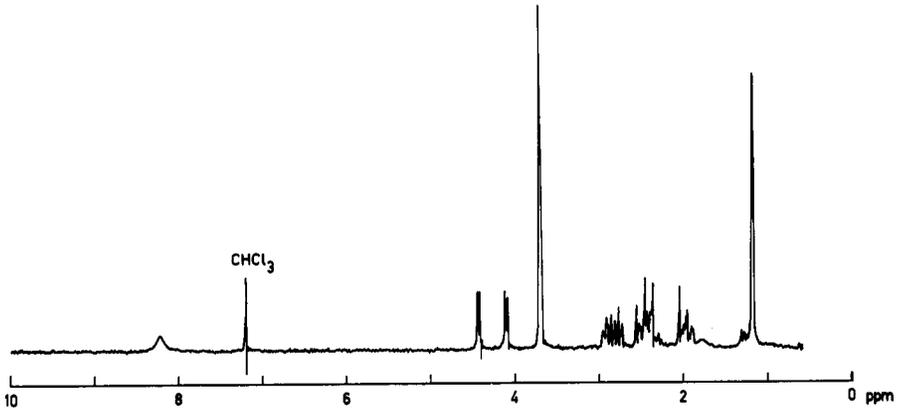
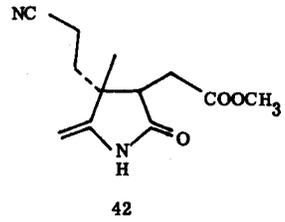
Die spektroskopischen Daten liessen keine Zweifel über die Struktur von (42) aufkommen (Abb. 4): Das Ultraviolett-spektrum hat ein Maximum bei 222 nm (4,08), das bezüglich Lage und Intensität mit dem bekannten Enamid (17) vergleichbar ist. Die scharfe Bande des Infrarotspektrums bei 2245 cm<sup>-1</sup> für die

Schema 24





a)



b)

Abb. 4 a) IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>)  
b) NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>, A100)

(C≡N)-Schwingung ist als besonderes Charakteristikum erwähnenswert. Die (N-H)-Region zeigt zwei Absorptionen bei 3420 (frei) und 3195 (assoziiert) Wellenzahlen. Die Banden bei 1730, 1688 und 1660  $\text{cm}^{-1}$  können in dieser Reihenfolge den (C=O)-Schwingungen des Esters resp. des Lactams und der (C=C)-Streckschwingung zugeordnet werden. Daneben ist eine Absorption mittlerer Stärke bei 830  $\text{cm}^{-1}$  der "out-of-plane"-Schwingung der olefinischen Protonen zuzuordnen. Die beiden geminalen Wasserstoffe an der exocyclischen Doppelbindung geben im Kernresonanzspektrum zu einem AB-System mit einer Kopplungskonstanten von  $J = 2 \text{ Hz}$  Anlass:  $\delta_A = 4,34 \text{ ppm}$ ,  $\delta_B = 4,18 \text{ ppm}$ . Drei Singulette bei 8,22, 3,68 und 1,18 ppm können dem Lactamproton, der Estermethylgruppe und der angulären Methylgruppe am C-17 zugeordnet werden. Das Multiplett bei 3,00-2,65 ppm dürfte den Wasserstoffen in  $\alpha$ -Stellung zur Nitrilgruppe zugeordnet werden. Der drei Protonen umfassende Multipletthaufen bei 2,60-2,20 gibt die Wasserstoffe der Essigsäureseitenkette am C-18 wieder. Das verbleibende komplexe Mehrlinien-signal entspricht den Methylenprotonen in  $\alpha$ -Stellung zum chiralen Zentrum am C-17.

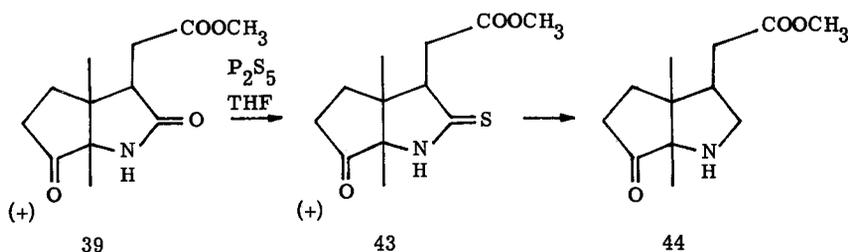
Die unter den obigen Reaktionsbedingungen erhaltene mässige Ausbeute (16,4%) an (42) legt nahe, dass vorwiegend das anti-Oxim (41), das ja im Gemisch zu 20% vorliegt, tosyliert, und anschliessend dieses Zwischenprodukt (Schema 24, I) zu (42) fragmentiert wird. Dies scheint plausibel, weil sich das aus der Reaktion zurückgewonnene Edukt gemäss NMR-Spektrum als syn-Oxim (40) erwies. Im Falle des anti-Oxims (41) sind die Bedingungen der Coplanarität und der trans-Anordnung für eine Elimination gegeben, woraus eine Beckmannfragmentierung verständlich wird. Sowohl die Bildung des Tosylates als auch die Deprotonierung des Lactams dürfte im Falle des syn-Oxims (40) aus sterischen Gründen schwieriger sein.

Die Ausbeute an (42) konnte gesteigert werden, indem anstelle von Pyridin die viel stärkere Base Kaliumtertiärbutanolat verwendet wurde. Das nicht isolierte Zwischenprodukt (Schema 24, I), hergestellt durch Zugabe von je 1,05 Moläquivalenten Base in Tetrahydrofuran und Tosylchlorid zu (40/41), wurde mit einem weiteren Moläquivalent Base versetzt, woraus nach der Aufarbeitung und chromatographischen Reinigung das Nitril (42) in 44,5%-iger Ausbeute resultierte, dessen UV- und IR-Spektrum mit dem entsprechenden Analysenspektren identisch sind.

Dasselbe Ergebnis, nämlich die Bildung von (42), erwartete man bei der Pyrolyse des syn-Oxims (40) (Schema 24, II). 30-minütiges Erhitzen auf 200° einer Probe in einem zugeschmolzenen Glasröhrchen lieferte nach der Destillation des Rohproduktes, chromatographischer Reinigung und anschliessender Sublimation an die 30 % eines farblosen Oeles. Das NMR-Spektrum zeigt neben der angulären Methylgruppe bei 1,18 ppm für (42) einen weiteren Pik bei 1,30 ppm, der von der angulären Methylgruppe des entsprechenden Epimeren am C-18 (42E) herrühren dürfte. Das Verhältnis von (42) zu (42E) lässt sich daraus zu 2:1 berechnen. Neben dem bei 4,26 ppm zentrierten AB-System für (42) tritt ein weiteres, um 0,05 ppm nach tieferem Feld verschobenes, AB-System in Erscheinung, das wiederum eine Erklärung in der Bildung von (42E) findet.

War mit der Herstellung des Nitrils (42) ein wichtiges Ziel erreicht, so verlangte die Synthese-Planung ein für die direkte Verknüpfung der Ringe A und D passendes Molekül, bei dem die Carbonylgruppe des Lactams zur Methylengruppe reduziert ist. Die Herstellung des Thiolactams und anschliessende Entschwefelung mit Raney-Nickel ist ein prinzipiell gangbarer Weg, um das gewünschte Amin-Keton (44) zu erhalten. Da das Nitril (42) sehr reaktionsfähig und hydrolyseempfindlich ist und überdies ein Enamin entstehen würde, war es ratsam, die Reaktionsfolge mit dem Keton (39), einem stabilen Vorläufer von (42), auszuführen (Schema 25).

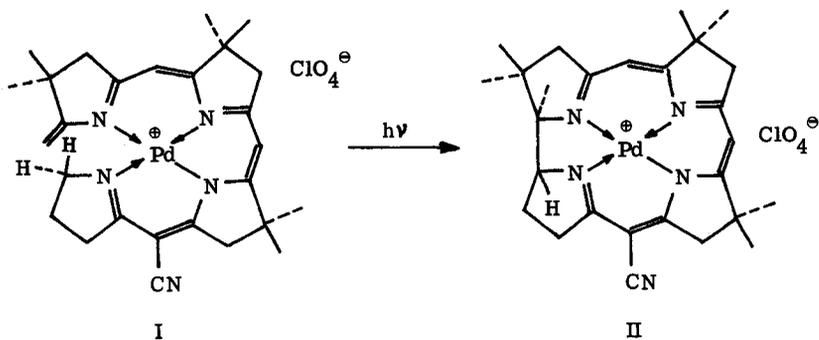
Schema 25



Die altbewährte Methode<sup>33) 34)</sup> zur Ueberführung eines Amides in dessen Thioanaloge kam in diesem Fall ebenfalls mit Erfolg zur Anwendung: 5-stündiges Rühren des Ketons (39) in Tetrahydrofuran mit einem 10-fachen Ueberschuss Phosphorpentasulfid bei Raumtemperatur lieferte das Thiolactam (43) in annähernd 75%-iger Ausbeute. Reinste Kristalle haben einen Schmelzpunkt von 140-141<sup>o</sup> und weisen eine spezifische Drehung in Chloroform von  $[\alpha]_D = +129^o$  auf. Die prinzipiell mögliche Entstehung des Thioketons war unter den obigen Reaktions-Bedingungen nicht zu erwarten und konnte auf Grund der Mikroanalyse (Schwefel: ber. 12,56 %, gef. 12,76 %), sowie der spektralen Daten ausgeschlossen werden. (43) zeigt im IR-Spektrum als besonderes Merkmal das Auftreten der intensiven Thioamidbande bei 1480  $\text{cm}^{-1}$ . Das Verschwinden der Bande bei 1715  $\text{cm}^{-1}$  (Lactamcarbonyl), sowie die verbleibende breite Bande um 1745  $\text{cm}^{-1}$  (Ketoncarbonyl und Estercarbonyl) sind erwähnenswert. Im Gegensatz zu (39) ist das Thiolactam UV-aktiv: 274 nm (4,18). Im NMR-Spektrum treten im Vergleich zu (39), abgesehen von einer Ausnahme, keine wesentlichen Unterschiede in den chemischen Verschiebungen auf. Ein 2 Wasserstoffe manifestierendes Multipllett tritt um 0,40 ppm nach tieferem Feld verschoben auf, das vermutlich den  $\alpha$ -Protonen zum Ketoncarbonyl zuzuordnen ist. Im Massenspektrum ist das Molekül-Ion 255 ( $M^+$ , 46 %) bezüglich 139 als Basis-Pik von hoher Intensität.

Gegenwärtig sind unter anderem Untersuchungen im Gange, welche die Entschwefelung des Thiolactams zum Amin-Keton (44) zum Ziele haben. Dies ist umso interessanter und dringender, weil es in unserem Laboratorium Y. Yamada<sup>35)</sup> gelungen ist, auf photochemischem Wege das tetradentate Ligandensystem (Schema 26, I) zum Palladium-Corrin (Schema 26, II) mit korrekter trans-Stereochemie an den Kohlenstoffen C-1 und C-19 in phantastischer Ausbeute (> 95 %) zu schliessen. Das ist, gelinde gesagt, bemerkenswert.

Schema 26



\*\*\*

Besonderen Dank gebührt auch den Herren Dr. H. Gschwend und Dr. A. Wick für die Ueberlassung von Unterlagen, nicht zuletzt aber auch für viele wertvolle Ratschläge.

## EXPERIMENTELLER TEIL

---

Für die Bestimmung der Analysen und Aufnahme der Spektren sei folgenden Herren und ihren Mitarbeitern gedankt:

Herrn Prof. Dr. W. Simon für die

IR-Spektren, auf Perkin-Elmer Spektrographen PE 125 und PE 257 aufgenommen. Die Routine-Spektren wurden auf einem Perkin-Elmer Infracord aufgenommen. Die geschätzten Intensitätsbezeichnungen s, m, w bedeuten stark, mittel, schwach.

UV-Spektren, auf Cary-Spektrophotometer für Charakterisierungen und Perkin-Elmer 137 UV-Apparat für Kontrollspektren aufgenommen. Die eingeklammerten Werte hinter den Absorptionsmaxima (in nm) bedeuten  $\log \epsilon$ -Werte.

NMR-Spektren, aufgenommen auf einem Varian A60 Spektrometer (60 MHz) und einem Varian Spektrometer Modell V 4311 (100 MHz) mit Tetramethylsilan ( $\delta = 0$ ) als interner Referenz. Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm, Spin-Spin-Wechselwirkungen J in cps (Hz) angegeben. Abkürzungen: s Singulett, d Dublett, t Triplett, q Quadruplett, m Multiplett.

$pK_{MCS}^*$ -Werte, für deren Definition und Bestimmung vgl. W. Simon et al. 36) 37)

Herrn PD Dr. J. Seibl für die Massenspektren, aufgenommen auf Massenspektrographen Hitachi RMU 6A (einfache Fokussierung) und 6D (doppelte Fokussierung) mit Direktzuführung; Ionisationsenergie 70 eV.

Herrn W. Manser für die unter seiner Leitung durchgeführten Mikroanalysen.

Die optischen Drehungen wurden in einem 0,1 dm oder 0,5 dm Rohr mit einem lichtelektrischen Präzisionspolarimeter Zeiss gemessen. Die  $[\alpha]_D$ -Werte wurden teils durch graphische Extrapolation aus den angegebenen spezifischen Drehwerten, teils durch direkte Messung der spezifischen Drehung ermittelt.  
c = g/100 ml.

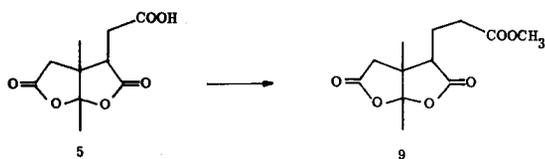
Die Schmelz- und Zersetzungspunkte wurde im offenen Röhrchen in einer Apparatur nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert.

Die Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden ausgeführt mit:

- a) "Kieselgel G für Dünnschichtchromatographie nach Stahl" (Merck, Darmstadt) aktiviert bei 120° während mindestens 4 Stunden für die Routine-Aufnahmen.
- b) DC-Fertigplatten Kieselgel F<sub>254</sub> (Merck, Darmstadt) zur Bestimmung von R<sub>f</sub>-Werten; Laufstrecke 16 cm. Die Substanzen wurden mit Jod sichtbar gemacht.

Die Dickschichtchromatogramme wurden ausgeführt mit:

"Kieselgel für die präparative Schichtchromatographie PF<sub>254</sub>" (Merck, Darmstadt); 10 g pro 10 x 20 cm Platte; Aktivierung während mindestens 4 Stunden bei 120°. Die Substanzen wurden unter einer UV-Lampe lokalisiert und mit Essigester vom Kieselgel abgelöst.



Nor-Dilactonsäurechlorid<sup>a)</sup> (6)

20 g (87,7 mMol) pulverisierte (-)-Nor-Dilactonsäure (5) (unnatürliche Reihe) vom Smp. 142-144° ( $[\alpha]_D^{23} = -122^\circ$ ,  $c = 2$  in Dioxan) wurden mit 60 ml (ca. 100 Moläquivalente) Thionylchlorid<sup>b)</sup> während 28 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht. Nach dem Absaugen des überschüssigen Thionylchlorides am Wasserstrahlvakuum über eine Kühlfalle und Trocknen am Hochvakuum bei Zimmertemperatur erhielt man 21,7 g (ca. 100 %) blassgelbe Kristalle, die ohne weitere Reinigung weiter verwendet wurden.

IR (Nujol) u.a. Banden bei 1800<sup>S</sup>, 1780<sup>S</sup>, 1130<sup>m</sup>, 1070<sup>m</sup> (Doppelbande), 768<sup>m</sup>, 730<sup>m</sup>, 705<sup>m</sup>, 670<sup>m</sup> cm<sup>-1</sup>.

Nor-Dilactonsäurediazoketon (7)

Zu 550 ml (325 mMol entsprechen 3,7 Moläquivalenten) auf -15 bis -20° gekühlter (Tetrachlorkohlenstoff-Trockeneis-Gemisch) 0,59 m ätherischer Diazomethanlösung wurden unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss 21,7 g (87,7 mMol) Säurechlorid in 400 ml warmem Dioxan<sup>c)</sup> gelöst, innert 2 1/2 Stunden getropft. (Sobald das schwerlösliche Säurechlorid im Tropftrichter ausfiel, wurde es jeweils durch gelindes Erwärmen mit einem Föhn wieder in Lösung gebracht). Darauf wurde das Reaktionsgemisch je 1 Stunde bei -15 bis -20° und Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Absaugen vom Ueberschuss an Diazomethan und der Lö-

a) Die Rückführung des Nor-Dilactonsäurechlorides (6) zum Nor-Dilacton (8) wurde in der racemischen Reihe von U. Locher ausgeführt.

b) Thionylchlorid: Siegfried, Zofingen, reinst, einmal unter Stickstoff destilliert, Sdp. 77-78°.

c) Dioxan: zweimal unter Stickstoff über Natrium destilliert.

sungsmittel am Rotationsverdampfer bei 60 - 70° wurde ein rotbraunes Oel mit folgendem IR-Spektrum erhalten, das noch wenig Dioxan enthielt.

IR (CHCl<sub>3</sub>) u.a. Banden bei 2110<sup>S</sup>, 1800<sup>S</sup>, 1640<sup>S</sup>, 1065<sup>S</sup>, 935<sup>S</sup> cm<sup>-1</sup>;  
aus analogem Ansatz ferner Banden des Dioxans durch Vergleich mit authentischem Dioxanspektrum bei 1250<sup>m</sup>, 1120<sup>S</sup>, 890<sup>S</sup>, 870<sup>S</sup> cm<sup>-1</sup>.

Wegen der Empfindlichkeit des Diazoketons wurde absichtlich auf ein langes Trocknen verzichtet, da dieses Material direkt weiterverarbeitet wurde.

#### Wolff'sche Umlagerung

Das rohe Diazoketon (7) in 800 ml Methanol <sup>a)</sup> gelöst, wurde 4 Stunden auf dem Wasserbad unter Stickstoff am Rückfluss gekocht. Während den ersten 1 1/2 Stunden wurde portionenweise eine frisch zubereitete Aufschlämmung von Silberoxid <sup>b)</sup> (ca. 0,48 Äquivalente Silber) in Methanol <sup>a)</sup> zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach der Filtration über Celite zur Abtrennung des Silbers und des überschüssigen Silberoxides und Einengen am Rotationsverdampfer, wurde der kristallisierende Rückstand in 300 ml Methylacetat gelöst, 1 Stunde am Rückfluss gekocht, und die kalte Lösung zur Entfernung des kolloidal gelösten Silbers durch 25 g Aluminiumoxid (Aktivität II) filtriert. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das gelbe Kristallisat aus Methylenchlorid/Methanol umkristallisiert.

1. Fraktion 13,63 g Smp. 127,5-128,5° blassgelbe Kristalle
2. Fraktion 1,415 g Smp. 126,5-127,5° blassgelbe Kristalle

Die nochmalige Umkristallisation der vereinigten Fraktionen aus Methylenchlorid/Methanol ergab 13,96 g (62,1 %) farblose Kristalle vom Smp. 128-128,5°.

---

a) Methanol: Fluka AG, Buchs, puriss., p.a., absolut und acetonfrei, Sdp. 64-65°.

b) Silberoxid: 72 ml 10%-ige wässrige Silbernitratlösung wurden mit 2 n Natronlauge bis zu schwach alkalischer Reaktion versetzt. Der schwarze Niederschlag (ca. 0,48 Äquivalente Silber bezogen auf (-)-Nor-Dilactonsäure (5)) wurde zehnmal mit destilliertem Wasser, fünfmal mit Methanol und fünfmal mit absolutem Methanol <sup>a)</sup> gewaschen.

Die Mutterlaugen aus der 1. Kristallisation und der Umkristallisation aus den beiden Fraktionen wurden vereint, woraus sich nochmals 2,14 g kristallisieren liessen, die nochmals umkristallisiert, 1,515 g (6,7 %) farblose Kristalle vom Smp. 126-127<sup>o</sup> lieferten.

Totale Ausbeute: 68,8 %. Analoge Ansätze lieferten Ausbeuten von 65-68 %.

Die vereinigten Mutterlaugen aus mehreren Nachschubansätzen wurden jeweils an der 15-fachen Menge Kieselgel mit Methylenchlorid chromatographiert. Die dünnenschichtchromatographisch reinen Fraktionen (Rf = 0,47 (Essigester)) wurden aus Methylacetat/Hexan kristallisiert, woraus infrarotspektroskopisch reines Material vom Smp. 125-127<sup>o</sup> erhalten wurde.

Zur Analyse gelangte aus einem analogen Ansatz in der natürlichen Reihe eine dreimal aus Methylacetat/Hexan umkristallisierte Probe vom Smp. 128,5-129,5<sup>o</sup>. Die glänzenden Nadeln wurden pulverisiert und 3 Tage am Hochvakuum bei 60<sup>o</sup> getrocknet.

$C_{12}H_{16}O_6$             gef.    C 56,30    H 6,16 %  
(MG 256)            ber.    C 56,24    H 6,29 %

$[\alpha]_D^{23}$             +32<sup>o</sup>, c = 1 in Chloroform (natürliche Reihe)

$[\alpha]^{23}$             +39<sup>o</sup> (546 nm), +77<sup>o</sup> (436 nm), +100<sup>o</sup> (405 nm),  
+157<sup>o</sup> (365 nm).

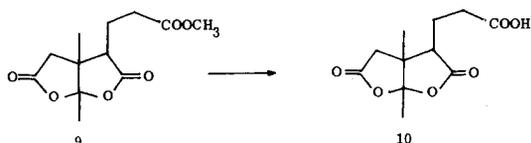
IR (CHCl<sub>3</sub>)            u. a. Banden bei 1795<sup>s</sup>, 1730<sup>s</sup>, 1440<sup>m</sup>, 1395<sup>m</sup>, 1070<sup>s</sup>,  
935<sup>s</sup> cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)             $\delta$  = 3,70 (s, 3H); AB-System:  $\delta_A$  = 2,82 (J=18, 1H);  
(A60)             $\delta_B$  = 2,58 (J=18, 1H); unter AB-System: 2,90-2,50  
(m, 3H); 2,20-1,70 (m, 2H); 1,66 (s, 3H); 1,22 (s, 3H) ppm.

MS            m/e = 258(M<sup>+</sup>+2, 9,2%), 257(M<sup>+</sup>+1, 60%), 256(M<sup>+</sup>, 1%),  
225 (100%), 213 (48%), 212 (49%), 184 (30%), 181 (52%),  
169 (16%), 168 (20%), 166 (68%), 152 (20%), 151 (23%),  
140 (38%), 139 (22%), 137 (15%), 136 (17%), 127 (27%),  
125 (76%), 124 (31%), 111 (30%), 110 (45%), 109 (34%),  
107 (24%), 100 (25%), 99 (24%), 97 (21%), 96 (15%),  
95 (20%), 82 (58%), 81 (32%), 69 (17%), 68 (18%),  
67 (23%), 59 (19%), 55 (28%) (Pike  $\geq$  15 %, ausge-  
nommen 258, 257, 256).

DC

R<sub>f</sub> = 0,47 (Essigester)



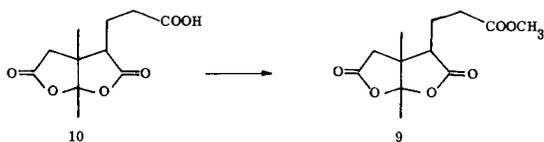
5 g (19,5 mMol) (-)-Dilacton (9) (unnatürliche Reihe) vom Smp. 126-128<sup>0</sup> in 30 ml Dioxan gelöst, wurden mit 25 ml (50 mMol entsprechen ca. 100 Mol-äquivalenten) 4 n Schwefelsäure versetzt und 25 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde in Essigester aufgenommen und zweimal mit gesättigter Kaliumbicarbonatlösung ausgeschüttelt. Nach dem Neutralwaschen mit gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Absaugen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer fielen 0,535 g Edukt an, die einmal aus Methylenchlorid/Hexan kristallisiert 0,480 g (9,6 %) farblose Kristalle vom Smp. 127-128<sup>0</sup> lieferten. Das IR-Spektrum ist praktisch mit dem Analysenmaterial identisch. Die wässrige Phase wurde mit konzentrierter Phosphorsäure angesäuert und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wusch man zweimal mit wenig gesättigter Kochsalzlösung und trocknete sie über Natriumsulfat. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer fielen 4,155 g (88 %) Kristalle an, die aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert 3,613 g (76,4 %) farblose Kristalle vom Smp. 136-137<sup>0</sup> und nach Einengen der Mutterlauge nochmals 0,153 g (3,2 %) farbloses Material vom Smp. 134-136<sup>0</sup> lieferten.

Totale Ausbeute: 79,6 %. Die IR-Spektren der beiden Kristallsorten waren praktisch mit jenem der Analysenprobe identisch.

Zur Analyse gelangte aus einem analogen Ansatz eine fünfmal aus Methylenchlorid/Benzol umkristallisierte, während 4 Tagen am Hochvakuum bei 65<sup>0</sup> getrocknete, Probe vom Smp. 137-138<sup>0</sup>.

C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	gef.	C 54,61	H 5,89 %
(MG 242)	ber.	C 54,54	H 5,83 %

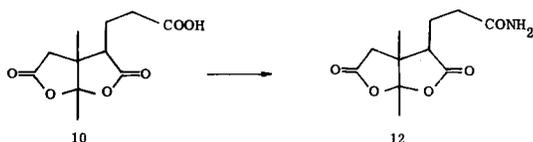
$[\alpha]_D^{23}$	$-40^\circ$ (extrapoliert) $c = 1$ in Dioxan
$[\alpha]^{23}$	$-41^\circ$ (578 nm), $-46^\circ$ (546 nm), $-96^\circ$ (436 nm), $-121^\circ$ (405 nm), $-178^\circ$ (365 nm).
IR (Nujol)	u. a. Banden bei $3540^W$ , $2760-2500^W$ , $1790^S$ , $1780^S$ , $1705^S$ , $1389^m$ , $1290^m$ , $1218^m$ , $1070^S$ , $968^m$ , $925^S$ $\text{cm}^{-1}$ .
NMR (Aceton- $d_6$ ) (A60)	$\delta = 7,83$ (s, breit, 1H); $3,00-2,50$ (m, 3H); $2,86$ (s, 2H); $2,20-1,80$ (m, 2H); $1,69$ (s, 3H); $1,30$ (s, 3H) ppm.
MS	Spektrum bei Zuführungs-Temperatur $150^\circ$ : kein Molekular-Pik. Spektrum bei Zuführungs-Temperatur $183^\circ$ : kein Molekular-Pik, aber $243$ ( $M^+ + 1$ , 17%) bezüglich $110$ als Basis-Pik. Fragmente u. a. $225$ (52%), $199$ (28%), $198$ (38%), $181$ (33%), $180$ (25%), $170$ (27%), $155$ (22%), $154$ (27%), $152$ (58%), $138$ (23%), $137$ (33%), $126$ (30%), $125$ (55%), $124$ (24%), $111$ (35%), <u><math>110</math></u> (100%), $109$ (38%), $97$ (26%), $96$ (24%), $95$ (41%), $93$ (23%), $85$ (31%), $82$ (58%), $81$ (35%), $79$ (25%), $69$ (26%), $68$ (87%), $67$ (48%), $55$ (38%), $53$ (25%), (Pike I $\geq 20\%$ ).
$\text{pK}^*_{\text{MCS}}$	$6,67$ ; Äquivalentgewicht: gef. $247$ , ber. $242$ .



500 mg (0,206 mMol) (-)-Dilactonsäure (10) (unnatürliche Reihe) vom Smp.  $137-138^\circ$  in Methylenchlorid aufgeschlämmt, wurden unter Rühren mit einem Ueberschuss ätherischem Diazomethan versetzt. Nach dem Absaugen des überschüssigen Diazomethans und der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer er-

hielt man 530 mg (100 %) eines spontan kristallisierenden Rohproduktes. Nach dreimaliger Umkristallisation aus Methylenchlorid/Hexan konnten 280 mg (53 %) farblose Nadeln vom Smp. 127,5-128,5° gewonnen werden. Die vereinigten Mutterlaugen, aus demselben Lösungsmittelgemisch kristallisiert, ergaben nochmals 190 mg (36 %) weiße Kristalle vom Smp. 127-128°.

Das IR- und NMR-Spektrum, aufgenommen vom ersten Kristallisat, war mit authentischem Material identisch. Die Drehung ( $[\alpha]_D^{23} = -32^{\circ}$ ,  $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ) war im Drehsinn und Betrag gleich wie das ursprüngliche (-)-Dilacton (9).



#### Dilactonsäurechlorid (11)

2,42 g (10,0 mMol) (-)-Dilactonsäure (10) (unnatürliche Reihe) vom Smp. 135-138° wurden in 45 ml eisgekühltem Thionylchlorid<sup>a)</sup> unter Rühren gelöst. Die klare Lösung wurde inert 2 Stunden auf Raumtemperatur gebracht und 19 Stunden stehen gelassen. Das überschüssige Thionylchlorid wurde am Wasserstrahlvakuum über eine Kühlfalle bei ca. 50° abgesogen. Nach dreistündigem Trocknen am Hochvakuum bei Raumtemperatur fielen 2,6 g (100 %) farblose Kristalle vom Smp. 117-119° an.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) u. a. Banden bei 1800<sup>S</sup>, 1380<sup>m</sup>, 1275<sup>m</sup>, 1065<sup>S</sup>, 975<sup>m</sup>, 932<sup>S</sup>  $\text{cm}^{-1}$ .

a) Thionylchlorid: Siegfried, Zofingen, reinst, einmal unter Stickstoff destilliert, Sdp. 77-78°.

(-)-Dilactonsäureamid (12)

2,60 g (10,0 mMol) Dilactonsäurechlorid (11) wurden in 50 ml Methylenchlorid<sup>a)</sup> gelöst und zu 60 ml eisgekühltem 0,4 m ammoniakalischem Methylenchlorid unter Rühren getropft. Das Reaktionsgemisch wurde innert 1 Stunde auf Raumtemperatur gebracht, noch 1 Stunde gerührt und anschliessend zwecks Abtrennung des ausgefallenen Ammoniumchlorids durch Celite filtriert. Das Ammoniumchlorid wurde mit 50 ml heissem Aceton<sup>b)</sup> nachgewaschen und das trübe Gesamfiltrat nochmals durch Celite filtriert. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer fielen 2,380 g (99 %) farblose Kristalle an.

Die Umkristallisation aus ca. 60 ml Aceton lieferte 1,730 g (72 %) farblose Kristalle vom Smp. 172-174,5<sup>o</sup>. Durch Einengen der ersten und zweiten Mutterlauge konnten nochmals 0,380 g (16%) vom Smp. 172-174<sup>o</sup> und 0,121 g (5 %) vom Smp. 172-174<sup>o</sup> farbloses Material erhalten werden.

Totale Ausbeute: 2,231 g (93 %) weisse Kristalle vom Smp. 172-174,5<sup>o</sup>.

Zur Analyse gelangte eine dreimal aus Aceton umkristallisierte und 5 Tage bei Raumtemperatur am Hochvakuum getrocknete Probe vom Smp. 174-175<sup>o</sup>.

C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub>	gef.	C 54,66	H 6,28	N 5,84 %
(MG 241)	ber.	C 54,76	H 6,27	N 5,81 %

[α]<sub>D</sub><sup>23°</sup> -23<sup>o</sup> (extrapoliert) c = 1 in Dioxan

[α]<sub>D</sub><sup>23°</sup> -24<sup>o</sup> (578 nm), -30<sup>o</sup> (546 nm), -62<sup>o</sup> (436 nm),  
-84<sup>o</sup> (405 nm), -126<sup>o</sup> (365 nm).

IR (Nujol) 3440<sup>m</sup>, 3330-3190<sup>w</sup> (4 Banden), 1800<sup>s</sup>, 1780<sup>s</sup>, 1735<sup>w</sup>,  
1675<sup>s</sup>, 1655<sup>m</sup>, 1620<sup>w</sup>, 1290<sup>m</sup>, 1240<sup>m</sup>, 1080<sup>m</sup>, 1065<sup>m</sup>,  
930<sup>s</sup> cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7,3 (s, breit, 1H); 6,8 (s, breit, 1H); 2,88 (s, 2H);  
(A60) 2,81 (t, J=7, 1H); 2,45-2,20 (m, 2H); 1,85 (t, J=7, 2H);  
1,65 (s, 3H); 1,18 (s, 3H) ppm.

a) Methylenchlorid: einmal unter Stickstoff über Phosphorpentoxid destilliert.  
b) Aceton: E. Merck AG, Darmstadt, zur Analyse, p. a.



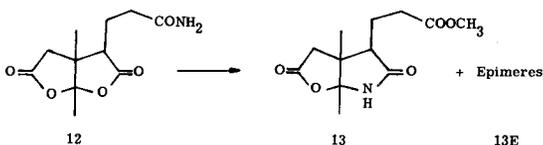
$C_{11}H_{13}O_5Cl$   
(MG 260,5)

IR ( $CHCl_3$ )

u. a. Banden bei  $1795^s$ ,  $1380^m$ ,  $1275^m$ ,  $1065^m$ ,  $975^m$ ,  
 $932^s$   $cm^{-1}$ .

NMR ( $CDCl_3$ )  
(A60)

$\delta = 3,60-3,15$  (m, 2H); AB-System:  $\delta_A = 2,80$   
( $J=18, 1H$ );  $\delta_B = 2,61$  ( $J=18, 1H$ ); unter AB-System:  
 $2,80-2,40$  (m, 1H);  $2,20-1,70$  (m, 2H);  $1,67$  (s, 3H);  
 $1,22$  (s, 3H) ppm.



Eine auf  $0^\circ$  gekühlte Lösung von 964 mg (4,0 mMol) (-)-Dilactonsäureamid (12) (unnatürliche Reihe) vom Smp.  $172-174^\circ$  in 70 ml Methanol<sup>a)</sup> wurde unter Stickstoff mit 16,8 ml (5,0 Moläquivalenten) 1,19 m Natriummethanolat in Methanol<sup>a)</sup> versetzt (Lösung 0,046 m), inert zwei Stunden auf Raumtemperatur gebracht und 46 Stunden verschlossen stehen gelassen. Dann wurde die farblose und klare Lösung bei  $0^\circ$  mit 2 n Phosphorsäure auf pH = 2 angesäuert, mit Kochsalz gesättigt und fünfmal mit 150 ml Essigester extrahiert. Nach der Vereinigung der organischen Phasen, dem Trocknen über Natriumsulfat und Absaugen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurden 969 mg (95 %) Kristalle erhalten. Das Dünnschichtchromatogramm mit Essigester als Laufmittel wies neben einem Fleck am Start nur noch einen Fleck mit dem für (-)-Lacton-Lactam (13) charakteristischen Rf-Wert von 0,34 auf. Das Infrarotspektrum (No. 461) zeigte jedoch neben den typischen Banden für (13) eine Bande von geringer Intensität bei  $955\ cm^{-1}$ , die auf das Epi-(+)-Lacton-Lactam (13E) hinwies; sowie Ban-

a) Methanol: Fluka AG, Buchs, puriss., p. a., absolut und acetonfrei, Sdp.  $64-65^\circ$ .

den bei  $1685^m$  (Schulter) und  $1590^w \text{ cm}^{-1}$  (primäres Amid?). Das NMR-Spektrum eines analog hergestellten Rohproduktes erlaubte durch Integration der Methylsingulette bei 1,18 und 1,30 ppm eine Abschätzung des Verhältnisses von (13) zu (13E) von ca. 9:1. Daneben konnten noch zwei Pike bei 1,26 und 1,35 ppm unbekannter Nebenprodukte geringer Intensität festgestellt werden.

Dieses Rohprodukt wurde an der 30-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Methylenchlorid-Essigester 1:1 und Essigester eluierten in den Fraktionen 2-9 à 30 ml 590 mg (57,8 %) eines Gemisches von (13) und (13E). Das Dünnschichtchromatogramm zeigte nur einen Fleck ( $R_f = 0,34$ , Essigester). Die Umkristallisation aus Methylacetat/Hexan lieferte 423 mg farblose Kristalle vom Smp.  $136-138^0$ , die nochmals umkristallisiert 362 mg (35,5 %) weisse Nadeln vom Smp.  $138-139^0$  ergaben. Aus den vereinigten Mutterlaugen liessen sich aus demselben Lösungsmittelgemisch 118 mg Kristalle vom Smp.  $135-138^0$  erhalten, die nochmals umkristallisiert 97 mg (9,5 %) Material vom Smp.  $137-139^0$  lieferten. Die IR-Spektren beider Fraktionen sind praktisch mit dem Analysenmaterial identisch. Zur Analyse gelangte eine nochmals zweimal aus Methylacetat/Hexan umkristallisierte bei  $60^0$  am Hochvakuum während 5 Tagen getrocknete Probe vom Smp.  $138-139^0$  (s. unten).

Nach Abtrennung von 45 % (13) konnten aus den vereinigten Mutterlaugen aus Methylacetat/Hexan 82 mg farblose Kristalle vom Smp.  $110-112^0$  erhalten werden. Gemäss IR-Spektrum handelte es sich um ein Gemisch von (13) und (13E), dessen Verhältnis, gemäss den Intensitäten der Banden bei  $918$  und  $955 \text{ cm}^{-1}$ , zu ca. 2:1 abgeschätzt wurde.

Essigester-Aethanol 9:1, sowie 1:1 und Aethanol eluierten in den Fraktionen 10-18 à 40 ml 289 mg (28,3 %) einer unbekanntes Verbindung. Das Infrarotspektrum aus einem analogen Voransatz zeigte u.a. Banden bei  $3580^w$ ,  $3500^w$  (Doppelbande),  $3400^m$ ,  $1780^s$ ,  $1730^s$ ,  $1680^s$  und  $1590^m \text{ cm}^{-1}$ . Da dieses IR-Spektrum und das Dünnschichtchromatogramm mit Essigester als Laufmittel (1 Fleck am Start) ein primäres Amid als wahrscheinlich erscheinen lässt, wurde dieses Material nochmals auf gleiche Weise mit Natriummethanolat in Methanol behandelt. Beim erwähnten primären Amid handelt es sich wegen der starken (C=O)-Absorption einer Estergruppierung bei  $1730 \text{ cm}^{-1}$  nicht um Edukt. Nach analoger Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung erhielt man nach der einmaligen Kristallisation der vereinigten dünn-schichtchromatographisch einheit-

lichen Fraktionen ( $R_f = 0,34$ , Essigester) aus Methylacetat/Hexan 50 mg (4,9 %) farblose Kristalle vom Smp.  $137-138^\circ$ . Das IR-Spektrum ist praktisch mit dem Analysenpräparat von (13) identisch.

Die totale Ausbeute an epimerenfreiem (-)-Lacton-Lactam (13) betrug somit 509 mg (49,9 %) weisse Kristalle vom Smp.  $137-139^\circ$ .

Versuch zur chromatographischen Auftrennung des Epimerengemisches (13/13E)

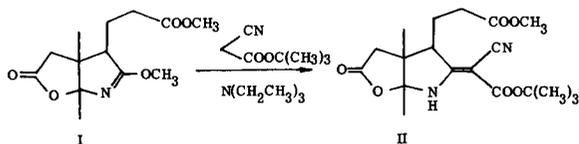
155 mg (0,61 mMol) eines Gemisches von (13) und (13E) aus dem obigen und einem analogen Voransatz versuchte man an der 100-fachen Menge Kieselgel mit Hilfe eines Fraktionensammlers zu trennen. Das IR-Spektrum zeigte ein Gemisch von (13) zu (13E) im Verhältnis von ca. 1:1 (ungefähr gleiche Bandenintensität im IR-Spektrum bei  $918$  und  $955\text{ cm}^{-1}$ ). Trotz vorsichtigem Eluieren mit Methylenchlorid-Essigester 20:1 (Fraktionen  $131-160 \text{ \AA } 5\text{ ml}$ ) konnten nur wenige Milligramme epimerenfreies (13) erhalten werden. Auch ein zweiter Versuch, das Epimere (13E) rein zu bekommen, misslang. 45 mg der Mischfraktionen, angereichert an (13E), aus dem zweiten Chromatogramm wurden wie folgt untersucht: Durch Integration der Methylregion bei  $\delta = 1,18$  und  $1,30$  ppm des NMR-Spektrums konnte das Verhältnis der beiden Epimere (13) und (13E) zu ca. 2:1 abgeschätzt werden. Das Dünnschichtchromatogramm mit Essigester als Laufmittel zeigte 1 Fleck bei  $R_f = 0,34$ . Die beiden Verbindungen sind dünnschichtchromatographisch nicht unterscheidbar.

(-)-Lacton-Lactam (13)

$C_{12}H_{17}NO_5$ (MG 255)	gef.	C 56,41	H 6,70	N -	%
		C 56,36	H 6,61	N 5,50	%
	ber.	C 56,46	H 6,71	N 5,49	%
$[\alpha]_D^{23}$	-58 $^\circ$	(extrapoliert) $c = 1$ in Chloroform			
$[\alpha]^{23}$	-60 $^\circ$	(578 nm), -65 $^\circ$ (546 nm), -120 $^\circ$ (436 nm), -147 $^\circ$ (405 nm), -202,5 $^\circ$ (365 nm).			

IR (CHCl <sub>3</sub> )	u. a. Banden bei 3430 <sup>m</sup> , 3220 <sup>w</sup> (breit), 1782 <sup>s</sup> , 1730 <sup>s</sup> , 1440 <sup>m</sup> , 1390 <sup>m</sup> , 1065 <sup>s</sup> , 918 <sup>s</sup> cm <sup>-1</sup> .
NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (A60)	δ = 7,25 (s, breit, 1H); 3,70 (s, 3H); AB-System: δ <sub>A</sub> = 2,80 (J=17,5, 1H); δ <sub>B</sub> = 2,54 (J=17,5, 1H); unter AB-System 2,85-2,25 (m, 3H); 2,10-1,70 (m, 2H); 1,58 (s, 3H); 1,18 (s, 3H) ppm.
MS	Bezüglich 124 als Basis-Pik kein Molekular-Pik. Fragmente u. a. 224 (11%), 169 (10%), 136 (10%), 126 (22%), 125 (11%), <u>124</u> (100%), 110 (11%), 81 (10%), 67 (12%), 55 (20%), 43 (46%), 42 (30%), 41 (22%), (Pike I > 10%).
DC	Rf = 0,34 (Essigester) (13) ist von (13E) nicht unterscheidbar.

H. Gschwend<sup>16)</sup> gelang die Isolierung und Charakterisierung des Epi-(+)-Lacton-Lactams (13E) bei der Ausführung der nachstehenden Reaktion.



Bei der Umsetzung vom (+)-Lactimäther<sup>a)</sup> (I) (unnatürliche Reihe) vom Smp. 98-99<sup>o</sup> mit 2,6 Moläquivalenten Cyan-essigsäuretertiäbutylester und 0,5 Moläquivalenten Triäthylamin während 27 Stunden bei 83-85<sup>o</sup> erhielt man ein Gemisch, das neben wenig (II) hauptsächlich aus Edukt (I) und einer Verbindung mit demselben Rf-Wert (0,34) wie (-)-Lacton-Lactam (13) bestand. Nach der Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel wurden die vereinigten Fraktionen, die Edukt (I), (13) sowie (13E) enthielten, in Methanol gelöst, mit 0,1 m

a) Herstellung aus (13) und Hydrolyse zu (13) siehe P. Löliger, Diss. ETH 1968.

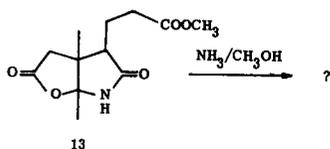
Salzsäure versetzt und 23 Stunden bei 0° im verschlossenen Kolben stehen gelassen. Darauf wurde in Methylenchlorid aufgenommen und mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurden nach der Kristallisation und einmaliger Umkristallisation aus Methylacetat/Hexan farblose Kristalle von Epi-(+)-Lacton-Lactam (13E) vom Smp. 122-122,5° erhalten. Die Ausbeute an (13E) betrug bezüglich eingesetztem Lactimäther (I) 13,5%. Eine nochmals aus Methylacetat/Hexan umkristallisierte, während 24 Stunden am Hochvakuum getrocknete, Probe wurde der Charakterisierung zugeführt (siehe unten).

Da bei der sauren Hydrolyse des Lactimäthers zu (13) unter diesen Bedingungen keine Epimerisation am Kohlenstoff C-8 erfolgt (siehe P. Löliger, Diss. ETH, Seite 71), muss die Stereochemie unter den obigen basischen Kondensationsbedingungen eine Umkehr zu (13E) erfahren haben. (Zur präparativen Darstellung von (13E) müsste der (+)-Lactimäther (I) nur in Gegenwart von Triäthylamin bei erhöhter Temperatur behandelt werden.)

#### Epi-(+)-Lacton-Lactam (13E)

$C_{12}H_{17}NO_5$ (MG 255)	gef. C 55,71 H 6,80 N 5,57 % ber. C 56,46 H 6,71 N 5,49 %
$[\alpha]_D^{23}$	+ 9,8° (extrapoliert) $c = 1,025$ in Chloroform
$[\alpha]^{23}$	+11,2° (578 nm), +14,2° (546 nm), +32,6° (436 nm), +40,0° (405 nm), +65,2° (365 nm).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	u.a. Banden bei 3415 <sup>W</sup> , 3200 <sup>W</sup> (breit), 1782 <sup>S</sup> , 1725 <sup>S</sup> , 1435 <sup>m</sup> , 1390 <sup>m</sup> , 1110 <sup>S</sup> , 1075 <sup>m</sup> , 955 <sup>S</sup> cm <sup>-1</sup> .
NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (A60)	$\delta = 7,28$ (s, breit, 1H); 3,70 (s, 3H); AB-System: $\delta_A = 2,75$ (J=17,5, 1H); $\delta_B = 2,34$ (J=17,5, 1H); unter AB-System: 3,00-2,10 (m, 3H); 2,10-1,70 (m, 2H); 1,58 (s, 3H); 1,30 (s, 3H) ppm.
DC	Rf = 0,34 (Essigester) (13E) ist von (13) nicht unterscheidbar.





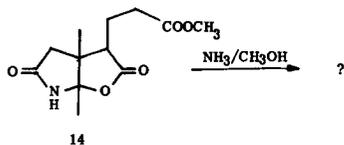
Behandlung von (13) unter den Bedingungen zur Herstellung von (13) und (14) aus (-)-Dilacton (9) und Ammoniak

127,5 mg (0,5 mMol) (-)-Lacton-Lactam (13) (unnatürliche Reihe) vom Smp. 138-139<sup>o</sup> ( $[\alpha]_D^{23} = -54^o$ ,  $c = 1$  in CHCl<sub>3</sub>) wurden in 5 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol<sup>a)</sup> gelöst. Man leitete während 2 Stunden durch einen Kaliumhydroxid-Turm getrockneten Ammoniak in eisgekühltes Methanol. Das Reaktionsgemisch liess man 1 Stunde im verschlossenen Kolben bei Raumtemperatur stehen<sup>b)</sup>. Darauf wurde der Ammoniak und das Lösungsmittel am Wasserstrahlvakuum entfernt. Den farblosen Schaum löste man in 50 ml Aceton<sup>c)</sup>, entwässerte mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach zweimaligem Absaugen mit wenig Chloroform und 15-stündigem Trocknen am Hochvakuum, erhielt man 125 mg (98 %) kristallines Rohprodukt. Das Dünnschichtchromatogramm (Essigester) wies neben dem Fleck bei R<sub>f</sub> = 0,34 für (13) noch einen Fleck am Start auf. Das IR-Spektrum (No. 896) war abgesehen von einer schwachen Schulter bei 1150 cm<sup>-1</sup> mit dem Edukt (13) identisch. Das NMR-Spektrum (No. 11983) glich weitgehend dem Spektrum von authentischem Material. Zwei Pike bei 1,12 (Schulter) und 1,45 ppm, der Lage entsprechend die Methylsignale von (+)-Dilactam (15), erlaubten durch Integration der Methylregion bei 1,12 und 1,17 ppm sowie 1,45 und 1,58 ppm eine Abschätzung des (+)-Dilactams (15) zu 0,2 - 0,3 H, was ca. 6 - 10 % entspräche. Der Anteil eines weiteren Singulettes bei 1,27 ppm, das von einer unbekanntem Verunreinigung herrührte, wurde aus der Integration der Methylregion bei 1,17 und 1,27 ppm zu ca. 0,38 H berechnet, was 10 - 15 % entspräche.

a) Methanol: Fluka AG, Buchs, puriss., p. a., absolut und acetonefrei, Sdp. 64-65<sup>o</sup>.

b) P. Löliger führte die Herstellung von (13) aus (9) unter denselben Bedingungen aus, mit dem einzigen Unterschied, dass das Reaktionsgemisch im offenen Kolben stehen gelassen wurde.

c) Aceton: E. Merck AG, Darmstadt, zur Analyse, Sdp. 55-56<sup>o</sup>.



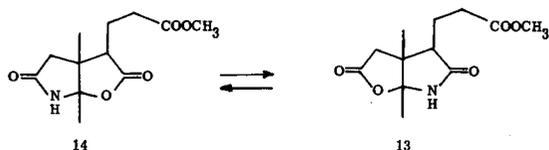
Behandlung von (14) unter den Bedingungen zur Herstellung von (13) und (14) aus (-)-Dilacton (9) und Ammoniak

127,5 mg (0,5 mMol) (+)-Iso-Lacton-Lactam (14) (unnatürliche Reihe) vom Smp. 144-146<sup>o</sup> ( $[\alpha]_D^{23} = +29^o$ ,  $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ) wurden gleich wie im Falle von (13) mit ammoniakalischem Methanol<sup>a)</sup> behandelt und analog aufgearbeitet.

Das IR-Spektrum (No. 897) dieses Rohproduktes unterschied sich, verglichen mit dem Edukt, vor allem in der Carbonylregion durch eine weniger intensive Bande bei 1775  $\text{cm}^{-1}$  (Abnahme der (C=O)-Absorption des 5-Ring-Lactons) und das Auftreten einer Schulter bei 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

Durch Integration der Methylsingulette im NMR-Spektrum (No. 11983) bei 1,19 und 1,59 ppm resp. 1,12 und 1,45 ppm konnte das Verhältnis zwischen Edukt und (+)-Dilactam (15) zu 1:1 berechnet werden. Im weiteren erschien bei 1,27 ppm ein scharfes Singulett (ca. 0,4 H) einer unbekanntenen Verbindung, deren Anteil auf 10-15 % geschätzt werden kann.

a) Methanol: Fluka AG, Buchs, puriss., p.a., absolut und acetonfrei, Sdp. 64-65<sup>o</sup>.



Isomerisierung mit 5,0 Äquivalenten 1 m Salzsäure in Methanol (Methanol-Wasser 2:1), Edukt-Molarität der Lösung: 0,07 m

Eine Lösung von 255 mg (1,0 mMol) (+)-Iso-Lacton-Lactam (14)<sup>a)</sup> (unnatürliche Reihe) vom Smp. 145-146° in 10 ml Methanol<sup>b)</sup> wurden mit 5 ml (5,0 mMol) 1 m wässriger Salzsäure versetzt (Lösung 0,07 m) und während 22 Stunden am Rückfluss gekocht. Darauf neutralisierte man die eisgekühlte Lösung mit 4 ml (4,0 mMol) 1 m Natronlauge und brachte durch vorsichtiges Zutropfen von 0,2 m Natriumhydrogenphosphat-Puffer auf pH = 2. Man engte die immer noch farblose und klare Lösung am Hochvakuum über eine Kühlfalle bei 50° auf ca. 5 ml ein und sog dreimal mit 50 ml Essigester aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit wenig gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der teilweise hydrolysierte Methylester wurde nach dem Lösen des öligen Rohproduktes in 5 ml Methanol<sup>b)</sup> mit ätherischer Diazomethanlösung verestert. Der Ueberschuss an Diazomethan und die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer abgesogen. Nach 15-stündigem Trocknen am Hochvakuum bei Raumtemperatur erhielt man 258 mg (ca. 100 %) eines durchkristallisierten Oeles. Das NMR-Spektrum<sup>c)</sup> des Rohproduktes ergab durch Integration der Methylregion bei 1,17 und 1,19 ppm ein Verhältnis für (13) zu (14) von 42 : 58.

a) (14) hatte eine Drehung von  $[\alpha]_D^{23} = +29^\circ$  (c = 1,0 in CHCl<sub>3</sub>) und zeigte im NMR-Spektrum bei  $\delta = 1,30$  ppm 5 % (14E ?) und 2,5 % einer unbekanntnen Verunreinigung bei  $\delta = 1,25$  ppm.

b) Methanol: Fluka AG, Buchs, puriss., p. a., absolut und acetonfrei, Sdp. 64-65°.

c) NMR-Spektrum (A100): Die chemischen Verschiebungen sind verglichen mit dem NMR-Spektrum (A60) wenig nach höherem Feld verschoben.

Unter Berücksichtigung des Nebenproduktes (14E ?) bei 1,30 ppm mit 5,8 % und einer unbekanntem Verunreinigung bei 1,25 ppm mit 3,2 %, berechnete sich das Verhältnis für (13) und (14) zu 38 : 53. Da das Methylgruppen-Signal für (14E ?) bei den obigen Reaktionsbedingungen nur unwesentlich zunahm, kann eine Epimerisierung am Kohlenstoff C-8 ausgeschlossen werden (siehe Bemerkung a), Seite 81). Die Bildung von (-)-Dilacton (9) konnte nicht nachgewiesen werden (kein Methylsingulett bei  $\delta = 1,67$  ppm.).

Das Rohprodukt wurde an der 90-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Aus den mit 550 ml Methylenchlorid-Essigester 10:1 und 9:1 eluierten Fraktionen 13-23 konnten nach der Kristallisation aus Methylacetat/Hexan 76 mg (29,8 %) weiße Nadeln des (-)-Lacton-Lactams (13) vom Smp. 137-138<sup>o</sup> gewonnen werden. ( $[\alpha]_D^{23} = -52^o$ , (c = 1 in CHCl<sub>3</sub>); IR-Spektrum: mit dem Spektrum der Analysenprobe deckungsgleich). Die Fraktionen 30-36, eluiert mit 400 ml Methylenchlorid-Essigester 9:1, ergaben 101 mg dünn-schichtchromatographisch einheitliches (Essigester), spontan kristallisierendes (+)-Iso-Lacton-Lactam (14). Die Kristallisation aus Methylacetat/Hexan lieferte 77 mg (29,4 %) farblose Kristalle vom Smp. 146-148<sup>o</sup> ( $[\alpha]_D^{23} = +34^o$ , c = 1 in CHCl<sub>3</sub>; IR-Spektrum identisch mit authentischem Material). Durch Einengen der Mutterlauge konnten noch 14 mg (5,5 %) farblose Kristalle vom Smp. 142-145<sup>o</sup> gewonnen werden.

Isomerisierung mit 6,4 Äquivalenten 1m Salzsäure in Methanol (Methanol-Wasser 2:5), Edukt-Molarität der Lösung: 0,28 m<sup>a)</sup>

1,0 g (3,92 mMol) (+)-Iso-Lacton-Lactam (14) (unnatürliche Reihe) vom Smp. 148-149<sup>o</sup> in 10 ml Methanol gelöst, wurde mit 25 ml (25 mMol) 1 m Salzsäure versetzt (Lösung 0,28 m) und 24 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann nahm man in Essigester auf und wusch zweimal mit wenig gesättigter Kochsalzlösung, trocknete über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Darauf veresterte man den teilweise hydrolysierten Methylester in Methanol mit einem Ueberschuss ätherischer Diazomethanlösung. Nach dem Absaugen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und Trocknen am Hochvakuum wurde das Rohprodukt NMR-spektroskopisch untersucht.

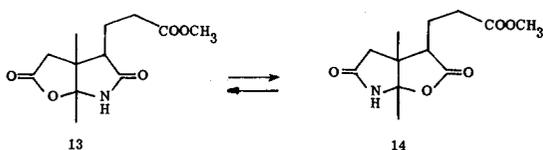
---

a) Versuch ausgeführt von H. Gschwend.

Durch Integration der Methylregion bei 1,18, 1,20, 1,22 und 1,30 ppm konnte die Zusammensetzung des Gemisches wie folgt berechnet werden: 56 % (13), 33 % (14), sowie je 5-6 % (9) und (13E/14E ?). Das Dünnschichtchromatogramm mit Essigester als Laufmittel zeigte zwei Hauptflecken bei  $R_f = 0,20$  für Edukt und 0,34 für (13). Im weiteren konnten noch zwei schwache Flecken bei  $R_f = 0,47$  für (9) und bei ca. 0,22 für ein unbekanntes Nebenprodukt (14E ?) beobachtet werden.

Dieses Rohprodukt wurde an der 30-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Methylenchlorid-Essigester 9:1 eluierten dünn-schichtchromatographisch einheitliches (13), das zweimal aus Methylacetat/Hexan umkristallisiert, 266 mg (26,6 %) weisse Kristalle vom Smp. 138-139<sup>o</sup> lieferte. Das NMR-Spektrum und die Drehung ( $[\alpha]_D^{23} = -56^o$ ,  $c = 0,965$  in  $\text{CHCl}_3$ ) waren mit authentischem Material identisch. Der Mischschmelzpunkt mit (13) zeigte keine Depression.

Nach der Chromatographie<sup>a)</sup> von (13) und (14) wurden jeweils die Fraktionen von (14) und die Mischfraktionen von (13) und (14) aus mehreren Nachschubansätzen zusammengenommen und auf die oben beschriebene Weise isomerisiert, woraus die Ausbeute an gewünschtem (13) auf über 60 % erhöht werden konnte.



Isomerisierung mit 5,0 Äquivalenten 1 m Salzsäure in Methanol (Methanol-Wasser 2:1), Edukt-Molarität der Lösung: 0,07 m

255 mg (1,0 mMol) (-)-Lacton-Lactam (13) (unnatürliche Reihe) vom Smp. 138-139<sup>o</sup> ( $[\alpha]_D^{23} = -54^o$ ,  $c = 1,0$  in  $\text{CHCl}_3$ ) wurden wie (14) der oben beschriebenen sauren Isomerisation unterzogen und gleich aufgearbeitet, woraus ebenfalls

---

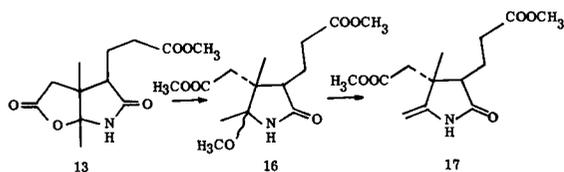
a) Vgl. P. Löliger, Diss. ETH 1968.

eine quantitative Rohausbeute resultierte. Das NMR-Spektrum (No. 10842) erlaubte eine Abschätzung der Zusammensetzung des Gemisches durch Integration der Methylregion bei 1,17, 1,19 und 1,26 ppm von 72 % (13), 24 % (14) und 4 % einer unbekanntenen Verbindung.

Isomerisierung mit 6,4 Äquivalenten 1 m Salzsäure in Methanol (Methanol-Wasser 2:5), Edukt-Molarität der Lösung: 0,28 m<sup>a)</sup>

100 mg (0,392 mMol) (-)-Lacton-Lactam (13) (unnatürliche Reihe) vom Smp. 138-139<sup>0</sup> in 1 ml Methanol gelöst, wurden mit 2,5 ml 1 m Salzsäure versetzt (Lösung 0,28 m) und 18 Stunden am Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung blieb sich wie bei der sauren Isomerisation von (14) gleich.

Die Integration der Methylregion bei 1,17, 1,19, 1,22, 1,25 und 1,30 ppm des NMR-Spektrums (No. 6480) vom Rohprodukt liess folgende Abschätzung der einzelnen Komponenten zu: 48 % (13), 25,5 % (14), 14,5 % (9), 7 % unbekannte Verbindung und 5 % (13E/14E ?).



Methoxyaddukt des (+)-Enamids (16)

Eine auf 0<sup>0</sup> gekühlte Lösung von 1,02 g (4 mMol) (-)-Lacton-Lactam (13) (unnatürliche Reihe) vom Smp. 138-139<sup>0</sup> ( $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -54^{\circ}$ , c = 1 in Chloroform) in 40 ml Methanol<sup>b)</sup> wurden unter Stickstoff und Rühren mit 0,23 ml (0,05 Mol-äquivalente) 0,874 m Natriummethanolat in Methanol<sup>b)</sup> und anschliessend mit

a) Versuch ausgeführt von H. Gschwend.

b) Methanol: Fluka AG, Buchs, puriss., p.a., absolut und acetonfrei, Sdp. 64-65<sup>0</sup>.

18 ml (2,0 Moläquivalente) 0,45 m ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Der Kolben wurde mit einem Calciumchloridrohr versehen. Nach 1 Stunde wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gebracht, nach 3 und 6 Stunden nochmals mit je 10 ml ätherischer Diazomethanlösung versetzt und 18 Stunden<sup>a)</sup> stehen gelassen. Nach dem Einengen der Lösung am Rotationsverdampfer bei weniger als 40° auf ca. 10 ml wurde die blassgelbe Lösung in 100 ml Methylenchlorid aufgenommen und zweimal mit 10 ml 0,2 m Natriumhydrogenphosphatlösung ausgeschüttelt. Nach der Extraktion der vereinigten wässerigen Phasen mit 100 ml Methylenchlorid, dem Trocknen der organischen Phasen über Natriumsulfat und Absaugen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bei weniger als 40° wurden 1,196 g (99,5 %) eines dünn-schichtchromatographisch reinen blassgelben Oeles erhalten<sup>b)</sup>, dessen IR-Spektrum praktisch mit einer zweimal aus Aether/Hexan umkristallisierten Probe identisch war.

Zur Charakterisierung gelangte aus einem analogen Voransatz eine zweimal aus Aether/Hexan umkristallisierte Probe (unnatürliche Reihe) vom Smp. 91-92°. Da sich die Kristalle beim Trocknen am Hochvakuum bei Raumtemperatur schon nach kurzer Zeit zersetzten, musste auf eine Analyse verzichtet werden. Das NMR-Spektrum stammte aus einem analogen Ansatz der racemischen Reihe. Das IR-Spektrum der dreimal aus Aether/Hexan umkristallisierten Probe (Smp. 107-108,5°) war mit demjenigen der unnatürlichen Reihe identisch.

$C_{14}H_{23}NO_6$   
(MG 301)

$[\alpha]_D^{23}$  +85,5° (extrapoliert)  $c = 1,063$  in Chloroform  
 $[\alpha]^{23}$  + 89° (578 nm), +101,5° (546 nm), +175° (436 nm),  
 +206° (405 nm), +270° (365 nm).

IR (CHCl<sub>3</sub>) u. a. Banden bei 3425<sup>m</sup>, 1730<sup>s</sup>, 1440<sup>m</sup>, 1100<sup>m</sup>,  
 1050<sup>m</sup> cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 7,55$  (s, breit, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,66 (s, 3H);  
 (A60) 3,19 (s, 3H); 3,00-2,30 (m, 5H); 1,90-1,50 (m, 2H);  
 1,37 (s, 3H); 1,03 (s, 3H) ppm.

- a) Wenn die Reaktion nach 4-6 Stunden aufgearbeitet wurde, bewegten sich die Ausbeuten in der gleichen Größenordnung.  
 b) Im Falle eines analogen Voransatzes kristallisierte dieses Rohprodukt im Kühlschrank über Nacht durch.

DC Rf = 0,39 (Essigester)  
Rf = 0,20 (Diäthyläther)

(+)-Enamid (17)

Das mit möglichst wenig Methylenechlorid<sup>a)</sup> in ein Kugelrohr transferierte Methoxyaddukt (16) wurde durch Abblasen mit Stickstoff bei ca. 40° vom Lösungsmittel befreit. Zur Abspaltung von Methanol destillierte man in einem auf 185-190° vorgeheiztem<sup>b)</sup> Kugelrohrfen bei 0,05-0,01 Torr unter ständigem Drehen des Kugelrohres (4 Kugeln). Die nochmalige Destillation lieferte 0,998 g (92 %) eines farblosen dickflüssigen Oeles<sup>c)</sup>, dessen Infrarotspektrum mit dem Analysenprodukt identisch war und dessen Dünnschichtchromatogramm nur einen Flecken bei Rf = 0,45 (Essigester) zeigte. Analoge Ansätze lieferten Ausbeuten von 90-96 %.

Zur Analyse gelangte eine fünfmal unter den obigen Bedingungen destillierte Probe aus einem analogen Ansatz.

C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>	gef.	C 57,67	H 7,30	N 5,09 %
(MG 269)	ber.	C 57,98	H 7,11	N 5,20 %
[α] <sub>D</sub> <sup>23°</sup>		+79° (extrapoliert) c = 0,99 in Chloroform (unnatürliche Reihe)		
[α] <sup>23°</sup>		+81,9° (578 nm), +99° (546 nm), +171,8° (436 nm), +206° (405 nm), +282° (365 nm).		
IR (CHCl <sub>3</sub> )		u. a. Banden bei 3425 <sup>W</sup> , 3190 <sup>W</sup> (breit), 1730 <sup>S</sup> , 1682 <sup>m</sup> , 1655 <sup>W</sup> , 1437 <sup>m</sup> , 1170 <sup>m</sup> , 1010 <sup>W</sup> , 828 <sup>W</sup> cm <sup>-1</sup> .		
UV (EtOH)		223 nm (4,07)		
UV (Cyclohexan)		218 nm (3,88)		

a) Methylenechlorid: einmal unter Stickstoff über Phosphorpentoxid destilliert.

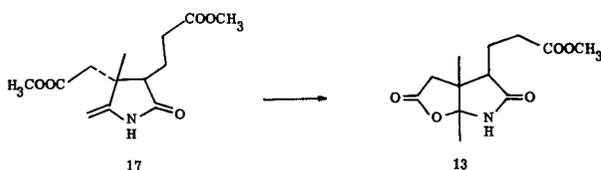
b) Beim langsamen Aufheizen des Kugelrohrfens destilliert zum Teil auch das Methoxyaddukt.

c) Das (+)-Enamid (17) ist im Tiefkühlschrank einige Tage haltbar.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8,34 (s, breit, 1H); AB-System:  $\delta_A$  = 4,35 (A60) ( $J=2,5$ , 1H);  $\delta_B$  = 4,12 ( $J=2,5$ , 1H); 3,70 (s, 6H); 3,10-2,50 (m, 3H); 2,60 (s, 2H); 2,10-1,65 (m, 2H); 1,25 (s, 3H) ppm.

MS  $m/e$  = 270 ( $M^+ + 1$ , 1,5%), 269 ( $M^+$ , 5%) bezüglich 164 als Basis-Pik. Fragmente u. a. 238 (18%), 206 (16%), 196 (50%), 165 (12%), 164 (100%), 136 (41%), 122 (16%), 110 (21%), 59 (10%), 55 (16%), 38 (10%), 33 (13%), 28 (12%), (Pike I  $\gg$  10%)

DC  $R_f$  = 0,45 (Essigester)  
 $R_f$  = 0,30 (Diäthyläther)



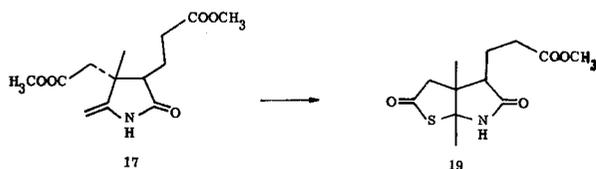
134,5 mg (0,5 mMol) frisch hergestelltes (+)-Enamid (17) (unnatürliche Reihe,  $[\alpha]_D^{23} = +79^\circ$  ( $c = 0,99$  in Chloroform)) in 2,5 ml Methylenechlorid<sup>a)</sup> gelöst, wurden unter Rühren mit 45 mg (0,25 mMol) p-Toluolsulfosäure-Monohydrat<sup>b)</sup> versetzt. Die gelbe klare Lösung wurde 5 Stunden<sup>c)</sup> verschlossen unter Stickstoff bei Raumtemperatur stehen gelassen, dann mit 50 ml Essigester verdünnt, zweimal mit 0,2 m Natriumhydrogenphosphatlösung extrahiert, einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man 133 mg (ca. 100%) eines kristallisierenden Oeles, dessen Dünnschichtchromatogramm

- a) Methylenechlorid: einmal unter Stickstoff über Phosphorpentoxid destilliert.  
b) p-Toluolsulfosäure-Monohydrat: Fluka AG, Buchs, puriss., p.a. Smp. 103-105°.  
c) Die DC-Kontrolle (Kieselgel, Essigester) zeigte schon nach 1 Minute Reaktionszeit Produkt an und nach 1 Stunde sah das DC dem Rohprodukt nach 5 Stunden gleich.

neben dem (-)-Lacton-Lactam (13) noch zwei wenig intensive Flecken bei  $R_f = 0,37$  und  $R_f = 0,45$  (Essigester) aufwies. Durch Umkristallisation aus Methylacetat/Hexan konnten 88 mg (69,5 %) farblose Kristalle vom Smp. 137-138<sup>0</sup> erhalten werden. Da sich die Mutterlauge einer weiteren Kristallisation widersetzte, wurde sie auf einer Kieselgel-Dickschichtplatte mit Essigester als Laufmittel gereinigt. Die daraus erhaltenen einmal umkristallisierten 13 mg farblosen Kristalle vom Smp. 135-137<sup>0</sup> wurden nochmals zusammen mit dem ersten Kristallinat aus Methylacetat/Hexan umkristallisiert, woraus nach dem Trocknen am Hochvakuum bei 80<sup>0</sup> während 8 Stunden 94 mg (73,7 %) farblose Kristalle vom Smp. 137,5-138,5<sup>0</sup> resultierten.

Dieses Material erwies sich hinsichtlich Infrarot-, Kernresonanzspektrum, Drehung ( $[\alpha]_D^{23} = -54^{\circ}$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ )), Schmelz- und Mischschmelzpunkt (keine Depression) mit dem (-)-Lacton-Lactam (13) identisch.

**Anmerkung:** Die Cyclisierung von (+)-Enamid (17) mit 0,5 Moläquivalenten p-Toluolsulfosäure<sup>a)</sup> in Toluol während 5 1/2 Stunden am Rückfluss ergab nach der Aufarbeitung in 98%-iger Ausbeute dünnschichtchromatographisch ( $R_f = 0,34$ , Essigester) einheitliches (13). Gemäss der charakteristischen Bande im IR-Spektrum bei  $955\text{ cm}^{-1}$  fand jedoch eine teilweise Epimerisierung zu (13E) statt.



990 mg (3,68 mmol) frisch hergestelltes (+)-Enamid (17) (unnatürliche Reihe) in 10 ml Methylenchlorid<sup>b)</sup> gelöst, wurden in einen Autoklaven (Inhalt: 40 cm<sup>3</sup>) gebracht. Dann kondensierte man während 45 Minuten Schwefelwasserstoff, der zuerst eine Kühlfalle von -40<sup>0</sup> und ein Calciumchloridrohr passier-

a) p-Toluolsulfosäure: p-Toluolsulfosäure-Monohydrat wurde durch Destillation im Kugelrohr bei 0,05 Torr und 140<sup>0</sup> entwässert.

b) Methylenchlorid: einmal unter Stickstoff über Phosphorpentoxid destilliert.

te, bei  $-78^{\circ}$  in den Autoklaven. Nach der Zugabe von 10 Tropfen Trifluoressigsäure<sup>a)</sup> wurde der Autoklav verschlossen, innert 12 Stunden auf Raumtemperatur gebracht und 14 Tage<sup>b)</sup> stehen gelassen. Durch vorsichtiges Öffnen des Ventils wurde der Ueberschuss Schwefelwasserstoff abgelassen, das Reaktionsprodukt in 250 ml Methylenchlorid aufgenommen und zweimal mit gesättigter Kaliumbicarbonatlösung ausgeschüttelt. Die vereinigten Wasserphasen extrahierte man nochmals mit 100 ml Methylenchlorid. Nach dem Neutralwaschen der vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen über Natriumsulfat, Absaugen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und zweistündigem Trocknen am Hochvakuum bei Raumtemperatur fielen 995 mg (99,7 %) eines blassgelben Oeles an. Das Ultraviolettpektrum ( $\lambda_{\text{Max}} = 232 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 2500$ ) zeigte eine spektroskopische Ausbeute von ca. 71 % an. Das Infrarotspektrum hatte eine Schulter bei  $1780 \text{ cm}^{-1}$  und das Dünnschichtchromatogramm (Diäthyläther) wies einen schwachen Fleck bei  $R_f = 0,12$  auf, die auf (-)-Lacton-Lactam (13) hindeuteten. Das Rohprodukt wurde an der 30-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Benzol-Aether 2 : 1 (Fraktionen 9-22 à 50 ml) eluierte 714 mg (71,8 %) ein dünnschichtchromatographisch reines farbloses Oel von (-)-Thialacton-Lactam (19), das im Kühlschrank über Nacht langsam durchkristallisierte und dessen Infrarotspektrum praktisch mit dem der Analysenprobe identisch war. Dasselbe Lösungsmittelgemisch eluierte 111 mg (11 %) Gemisch (Fraktionen 23-27 à 50 ml), das an einer Kieselgel-Dickschichtplatte mit Diäthyläther als Laufmittel aufgetrennt wurde, woraus noch 67 mg (6,7 %) öliges (-)-Thialacton-Lactam (19) resultierten. (DC: Spuren von Verunreinigungen anwesend). Aether (Fraktionen 28-32 à 100 ml) eluierte 100 mg (10 %) Kristalle, die einmal aus Methylacetat/Hexan umkristallisiert durch Schmelzpunkt ( $136-137^{\circ}$ ), Dünnschichtchromatogramm ( $R_f = 0,12$ ; Diäthyläther) und Infrarotspektrum als (-)-Lacton-Lactam (13) identifiziert wurden.

Das dünnschichtchromatographisch einheitliche Material wurde in Methylacetat gelöst, mit derselben Menge Diisopropyläther<sup>c)</sup> versetzt und am Wasserstrahlvakuum unter gelindem Erwärmen auf ca. 5 ml eingeeengt. Nach Zugabe

- 
- a) Trifluoressigsäure: Fluka AG, Buchs, purum, Sdp.  $71-73^{\circ}$ , einmal unter Stickstoff destilliert.
  - b) Ein Ansatz mit einer Reaktionszeit von 7 Tagen ergab nach der Chromatographie des Rohproduktes eine vergleichbare Ausbeute von 75 %.
  - c) Diisopropyläther: einmal unter Stickstoff über Lithiumaluminiumhydrid destilliert.

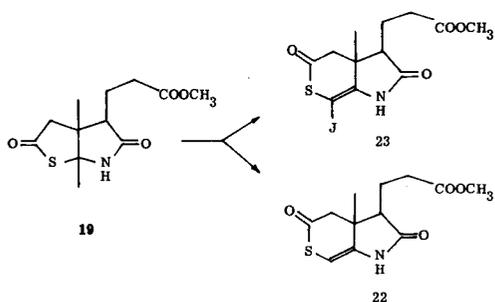
von einigen Tropfen Hexan liess man über Nacht bei 0° kristallisieren. Dabei erhielt man nach zweistündigem Trocknen am Hochvakuum bei Raumtemperatur 436 mg (43,6 %) farblose Kristalle vom Smp. 81,5-83°. ( $[\alpha]_D^{23} = -146^\circ$ ,  $c = 1$  in Chloroform, Infrarot- und Ultraviolettpektrum sind mit der Analysenprobe praktisch identisch.) Aus der Mutterlauge konnten nochmals 123 mg (12,3 %) farblose Kristalle vom Smp. 79-81° erhalten werden, deren Infrarotpektrum eine Schulter bei 1780<sup>W</sup> cm<sup>-1</sup> zeigte. Die schwer kristallisierbare, feuchtigkeitsempfindliche Substanz wurde im folgenden direkt nach der Chromatographie für Reaktionen verwendet.

Zur Analyse gelangte eine fünfmal aus Methylacetat/Diisopropyläther umkristallisierte, während 5 Tagen bei Raumtemperatur am Hochvakuum getrocknete Probe vom Smp. 83,5-84,5° aus einem analogen Ansatz.

$C_{12}H_{17}NO_4S$	gef. C 52,79 H 6,24 N 5,25 S 11,66 %
(MG 271)	ber. C 53,13 H 6,27 N 5,16 S 11,82 %
$[\alpha]_D^{23}$	-151,5° (extrapoliert) $c = 0,95$ in Chloroform
$[\alpha]^{23}$	-158° (578 nm), -188° (546 nm), -356° (436 nm), -450° (405 nm), -655° (365 nm).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	u. a. Banden bei 3460 <sup>W</sup> , 3220 <sup>W</sup> , 1728 <sup>S</sup> , 1705 <sup>S</sup> , 1445 <sup>m</sup> , 1390 <sup>m</sup> , 1055 <sup>m</sup> , 1032 <sup>m</sup> , 910 <sup>W</sup> , 865 <sup>W</sup> cm <sup>-1</sup> .
UV (EtOH)	232 nm (3,55)
NMR (CDCl <sub>3</sub> )	$\delta = 7,45$ (s, breit, 1H); 3,70 (s, 3H); AB-System: (A60) $\delta_A = 2,91$ (J=17, 1H); $\delta_B = 2,71$ (J=17, 1H); unter AB-System: 2,90-2,50 (m, 3H); 2,10-1,60 (m, 2H); 1,80 (s, 3H); 1,15 (s, 3H) ppm.
MS	m/e = 272 (M <sup>+</sup> +1, 3,3%), 271 (M <sup>+</sup> , 17%) bezüglich 124 als Basis-Pik. Fragmente u. a. 240 (15%), 196 (7%), 164 (9%), 136 (9%), 125 (10%), <u>124</u> (100%), 110 (7%), 96 (7%), 95 (5%), 94 (5%), 84 (7%), 81 (5%), 67 (5%), 59 (5%), 55 (7%), 42 (12%), (Pike I $\geq$ 5%).
DC	Rf = 0,35 (Essigester)



IR (CHCl <sub>3</sub> )	u. a. Banden bei 3430 <sup>W</sup> , 3240 <sup>W</sup> (breit), 1730 <sup>S</sup> , 1695 <sup>S</sup> , 1440 <sup>m</sup> , 1390 <sup>m</sup> , 1160 <sup>m</sup> , 1120 <sup>m</sup> cm <sup>-1</sup> .
NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (A60)	δ = 7,65 (s, breit, 1H); 7,50 (s, breit, 1H); 3,70 (s, 3H); AB-System: δ <sub>A</sub> = 2,48 (J=17, 1H); δ <sub>B</sub> = 2,30 (J=17, 1H); unter AB-System: 2,85-2,20 (m, 3H); 2,10-1,65 (m, 2H); 1,45 (s, 3H); 1,12 (s, 3H) ppm.
MS	m/e = 256 (M <sup>+</sup> +2, 1,4%), 255 (M <sup>+</sup> +1, 4,3%), 254 (M <sup>+</sup> , 20%) bezüglich 124 als Basis-Pik. Fragmente u. a. 223 (45%), 196 (51%), 181 (20%), 168 (74%), 164 (31%), 153 (14%), 138 (10%), 136 (20%), 125 (15%), <u>124</u> (100%), 111 (17%), 110 (26%), 109 (10%), 95 (10%), 59 (22%), 55 (13%), 43 (10%), 42 (17%), (Pike I ≥ 10%).
DC	Rf = 0,50 (Essigester-Methanol 1:1).



Eine auf 0° gekühlte Lösung von 542 mg (2,0 mMol) (-)-Thialacton-Lactam (19) (unnatürliche Reihe) vom Smp. 77-81<sup>o</sup> a) in 15 ml Monoglym<sup>b)</sup> wurde unter

- Dabei handelt es sich um dünnschichtchromatographisch einheitliches Material (Rf = 0,19; Aether), das nach der Chromatographie des Rohproduktes im Kühlschrank durchkristallisierte.
- Monoglym: Fluka AG, Buchs, purum, einmal unter Stickstoff über Lithium-aluminiumhydrid destilliert, Sdp. 83-84<sup>o</sup>.

Rühren und Feuchtigkeitsausschluss (Stickstoffatmosphäre) mit 6,84 ml (2,10 Moläquivalente) 0,615 m Kaliumtertiärbutanolat in tertiär Butanol<sup>a)</sup> versetzt. Nach 5 Minuten tropfte man zur klaren Lösung während 10 Minuten eine solche von 534 mg (2,1 mMol) Jod in 10 ml Monoglym<sup>b)</sup>. Das Reaktionsgemisch rührte man bei Raumtemperatur unter Stickstoff und Lichtausschluss (Aluminiumfolie) während 15 Stunden. Die bräunliche und vom ausgefallenen Kaliumjodid trübe Lösung wurde am Hochvakuum über eine Kühlfalle bei 40° auf ca. 10 ml eingengt, in 150 ml Methylenchlorid aufgenommen und einmal mit 0,2 m Natriumhydrogenphosphat-Puffer, dem einige Tropfen 0,1 m Natriumthiosulfatlösung beigemischt waren, ausgeschüttelt. Nach dem einmaligen Waschen der organischen Phase mit gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, erhielt man 498 mg (93 %) eines bräunlichen Oeles. Das Dünnschichtchromatogramm mit Aether als Laufmittel zeigte neben Edukt (19) zwei neue Flecken bei Rf = 0,29 für (22) und 0,48 für (23).

Dieses Rohprodukt wurde an der 30-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Die Säule war mit Aluminiumfolie abgedeckt. Mit 210 ml Benzol-Aether (9:1) konnte man in den Fraktionen 8-14 114 mg (21,2 %) spontan kristallisierendes Jod-Thioenamid (23) eluieren, das einmal bei 0° unter Lichtausschluss aus Methylacetat/Hexan umkristallisiert 62 mg (11,5 %) farblose Nadeln vom Smp. 151-153° lieferte. Aus der violett gefärbten Mutterlauge liessen sich keine Kristalle mehr gewinnen. Auch erwiesen sich die anfänglich weissen Kristalle als feuchtigkeits- und extrem lichtempfindlich. Zur Charakterisierung gelangte eine auf gleiche Weise dreimal umkristallisierte Probe vom Smp. 154-155° (siehe unten).

Mit 540 ml Benzol-Aether (8:1 bis 6:1) eluierte man in den Fraktionen 19-36 237 mg (44 %) (+)-Thioenamid (22), das nach dem Kratzen langsam kristallisierte. Die Kristallisation aus Methylacetat/Hexan ergab 58 mg (10,8 %) farblose Kristalle vom Smp. 108-109°. Aus der ersten Mutterlauge erhielt man 90 mg (16,7 %) weisse Kristalle vom Smp. 107-108°. Die IR- und UV-Spektren sind praktisch gleich wie diejenigen der Analysenprobe. Durch Einengen der zweiten Mutterlauge konnten nochmals 41 mg (7,6 %) farblose Kristalle vom Smp. 105-

a) tertiär Butanol: zweimal unter Stickstoff über Kalium destilliert.

b) Monoglym: Fluka AG, Buchs, purum, einmal unter Stickstoff über Lithiumaluminiumhydrid destilliert, Sdp. 83-84°.

107° erhalten werden. Auch hier ist das IR-Spektrum mit der Analysensubstanz praktisch identisch, mit Ausnahme einer schwachen Schulter bei 1780<sup>W</sup> cm<sup>-1</sup>. Totale Ausbeute: 35,1 % farblose Kristalle vom Smp. 105-109°.

Die Charakterisierung erfolgte mit einer sechsmal aus Methylacetat/Hexan umkristallisierten Probe vom konstanten Smp. 109-110°. Die vermörserten Kristalle wurden 6 Tage bei Raumtemperatur am Hochvakuum getrocknet.

(+)-Thioenamid (22)

C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> S	gef. C 53,47 H 5,67 N 5,24 S 11,86 %
(MG 269)	ber. C 53,53 H 5,62 N 5,20 S 11,91 %
[α] <sub>D</sub> <sup>23°</sup>	+179° (extrapoliert) c = 0,995 in Chloroform
[α] <sub>D</sub> <sup>23°</sup>	+185° (578 nm), +207° (546 nm), +291° (436 nm), +253° (405 nm).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	u.a. Banden bei 3420 <sup>W</sup> , 3180 <sup>W</sup> (breit), 1732 <sup>S</sup> , 1688 <sup>m</sup> , 1665 <sup>S</sup> , 1440 <sup>m</sup> , 1382 <sup>m</sup> , 835 <sup>W</sup> cm <sup>-1</sup> .
UV (EtOH)	249 nm (3,93) 293 nm (3,57) Schulter.
NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (A60)	δ = 8,72 (s, breit, 1H); 5,50 (s, 1H); 3,73 (s, 3H); AB-System: δ <sub>A</sub> = 2,90 (J=16, 1H); δ <sub>B</sub> = 2,80 (J=16, 1H); zum Teil unter AB-System 2,90-2,35 (m, 3H); 2,30-1,70 (m, 2H); 1,20 (s, 3H) ppm.
MS	m/e = 271 (M <sup>+</sup> +2, 7,2%), 270 (M <sup>+</sup> +1, 17%), 269 (M <sup>+</sup> , 97%) bezüglich 222 als Basis-Pik. Fragmente u.a. 238 (47%), 227 (11%), 223 (13%), 222 (100%), 210 (10%), 196 (14%), 195 (64%), 168 (12%), 167 (28%), 166 (11%), 154 (25%), 153 (68%), 152 (21%), 150 (12%), 139 (12%), 126 (12%), 125 (13%), 114 (11%), 113 (29%), 85 (11%), 81 (10%), 80 (12%), 69 (15%), 68 (13%), 67 (15%), 65 (10%), 55 (33%), 53 (18%), 45 (23%), 42 (12%), 41 (33%), (Pike I > 10%)

DC Rf = 0,29 (Diäthyläther)  
Rf = 0,43 (Essigester)

Jod-Thioenamid (23)

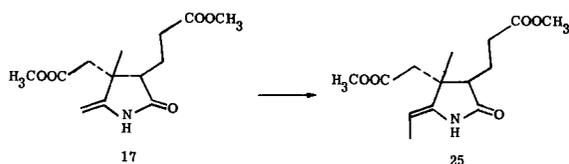
IR (CHCl<sub>3</sub>) u. a. Banden bei 3400<sup>W</sup>, 1732<sup>S</sup>, 1690<sup>S</sup>, 1650<sup>S</sup>, 1442<sup>m</sup>,  
1385<sup>m</sup>, 1355<sup>m</sup>, 1144<sup>m</sup>, 858<sup>W</sup> cm<sup>-1</sup>.

UV (EtOH) 255 nm (4,00)  
300 nm (3,44) Schulter

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,80 (s, breit, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,20-2,50 (m, 5H);  
(A60) 2,20-1,60 (m, 2H); 1,22 (s, 3H) ppm.

MS m/e = 398 (M<sup>+</sup>+2, 6,1%), 397 (M<sup>+</sup>+1, 13,8%),  
396 (M<sup>+</sup>, 94,5%) bezüglich 194 als Basis-Pik.  
Fragmente u. a. 381 (42%), 365 (29%), 269 (21%),  
268 (17%), 226 (29%), 222 (15%), 195 (22%),  
194 (100%), 166 (22%), 153 (27%), 152 (85%),  
140 (68%), 67 (20%), 59 (19%), 55 (29%),  
53 (21%), 41 (35%) (Pike I ≥ 15%).

DC Rf = 0,48 (Diäthyläther)



538 mg (2,0 mMol) frisch hergestelltes (+)-Enamid (17) (unnatürliche Reihe)  
( $[\alpha]_D^{23} = +77^{\circ}$ , c = 1 in CHCl<sub>3</sub>) in 15 ml tertiär Butanol<sup>a)</sup> gelöst, wurden

a) tertiär Butanol: zweimal unter Stickstoff über Kalium destilliert.

unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss (Stickstoffatmosphäre) bei Raumtemperatur schnell mit 3,25 ml (2,0 Moläquivalente) 0,615 m Kaliumtertiärbutanolat in tertiär Butanol<sup>a)</sup> versetzt. Nach zehnmütigem Rühren gab man immer noch unter Stickstoff und jetzt Lichtausschluss (Aluminiumfolie) 800 mg (2,28 mMol entsprechen 2,08 Moläquivalenten) Silberfluoroboratdibenzolat<sup>b)</sup> in 15 ml tertiär Butanol gelöst, dazu. Nach 20 Minuten wurde die vom ausgefallenen Kaliumfluoroborat trübe Lösung am Hochvakuum über zwei Kühlfallen bei 40-50<sup>o</sup> vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt ein blassgelbes und amorphes Silbersalz (24) mit folgendem IR-Spektrum:

IR (CHCl<sub>3</sub>)                    3500-3200 (keine Banden), 1730<sup>S</sup>, 1560<sup>S</sup>, 1070<sup>S</sup>  
(breit, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>-Jon).

Zum Silbersalz tropfte man unter Rühren (Stickstoff, Aluminiumfolie) bei -20<sup>o</sup> innert 20 Minuten 20 ml Methyljodid<sup>c)</sup>. Die gelbe und anfänglich klare Lösung wurde 1 Stunde in der Kälte und 22 Stunden bei Raumtemperatur im verschlossenen Kolben gerührt. Die heterogene Lösung verdünnte man mit 50 ml Essigester<sup>d)</sup> und filtrierte zur Abtrennung des Silberjodidniederschlags durch Celite. Da die Lösung noch leicht trüb war, entschloss man sich nach dem Absaugen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 40<sup>o</sup> zu einer Filtration des Rohproduktes durch 5 g Kieselgel mit 50 ml Essigester<sup>d)</sup> als Eluiermittel. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Trocknen am Hochvakuum bei Raumtemperatur erhielt man 548 mg (96,7 %) eines blassgelben Oeles. Das NMR-Spektrum (No. 11129) des Gemisches von (25) und (17) zeigte durch Integration der Methylregion bei  $\delta = 1,22$  und 1,25 ppm (ringständige Methylsingulette am C-7 von (25) resp. (17)) ein Verhältnis von 4:1. Auch konnte eine ca. 80%-ige Ausbeute an (25) durch Integration des bei  $\delta = 1,60$  ppm auftretenden Dubletts für die C-Methylgruppe abgeschätzt werden. Dünnschichtchro-

- 
- a) tertiär Butanol: zweimal unter Stickstoff über Kalium destilliert.  
b) Silberfluoroboratdibenzolat<sup>38)</sup>: die extrem hygroskopische Substanz wurde in der "Dry-Box" unter Stickstoff ausgewogen. Die potentiometrische Titration mit 0,1 m Salzsäure ergab einen Silbergehalt von 91 % bezogen auf AgBF<sub>4</sub>·Ph<sub>2</sub>.  
c) Methyljodid: Fluka AG, Buchs, puriss., p.a. mit Silber stabilisiert, einmal unter Stickstoff destilliert, Sdp. 42-43<sup>o</sup>.  
d) Essigester: zwecks Entsäuerung über basischem Aluminiumoxid aufbewahrt.

matographisch (Essigester) unterschieden sich die beiden Verbindungen nicht. Das IR-Spektrum hatte bei  $1608\text{ cm}^{-1}$  eine schwache Bande, die auf eine Verunreinigung hinwies und eine kleine Schulter bei  $1780\text{ cm}^{-1}$ , die das Vorliegen geringer Mengen von (13) oder (26) andeutete.

Um das nicht methylierte Edukt (17) von (25) abzutrennen - im Gemisch sind die beiden Verbindungen dünn-schichtchromatographisch nicht unterscheidbar - wurde das Gemisch von (17) und (25) den sauren Cyclisationsbedingungen von (17) zu (13) unterworfen. Erfahrungsgemäss cyclisierte (25) schwerer zu (26) als (17) zu (13). Das (+)-C-Methyl-Enamid (25) und das (-)-Lacton-Lactam (13) konnten dann auf Grund der verschiedenen Rf-Werte 0,30 resp. 0,09 (Diäthyläther) chromatographisch getrennt werden. Deshalb wurde eine Lösung von 283 mg (ca. 1 mMol) des obigen Gemisches (25) und (17) in 5 ml Methylenchlorid<sup>a)</sup> bei Raumtemperatur mit einer solchen von 238 mg (0,125 mMol) p-Toluolsulfosäure-Monohydrat<sup>b)</sup> in 2 ml Methylenchlorid<sup>a)</sup> versetzt. Nach 30-minütiger Reaktionszeit verdünnte man die klare und gelbe Lösung mit 100 ml Essigester, extrahierte zweimal mit 2 n Kaliumbicarbonatlösung und schüttelte die vereinigten wässrigen Phasen nochmals mit 50 ml Essigester aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei  $40\text{-}50^{\circ}$  entfernt.

Die 280 mg Oel zeigten auf dem Dünnschichtchromatogramm (Diäthyläther<sup>c)</sup>) drei Flecken mit abnehmender Intensität: Rf = 0,40 (25), 0,09 (13) und 0,14 (26). Dieses Rohprodukt wurde durch präparative Dickschichtchromatographie auf 3 Platten mit Diäthyläther<sup>c)</sup> als Laufmittel getrennt. Nach dem Herauslösen mit Essigester gewann man 185 mg dünn-schichtchromatographisch einheitliches (+)-C-Methyl-Enamid (25). Das IR-, UV- und NMR-Spektrum war mit den entsprechenden Spektren der Analysensubstanz identisch. Die nochmalige analoge Reinigung einer Mischfraktion lieferte 16 mg (25). (DC einheitlich, IR-Spektrum mit obigem Material identisch.)

Die totale Ausbeute an (+)-C-Methyl-Enamid (25)<sup>d)</sup> bezogen auf (17) betrug somit 201 mg (71 %).

a) Methylenchlorid: einmal unter Stickstoff über Phosphorpentoxid destilliert.

b) p-Toluolsulfosäure-Monohydrat: Fluka AG, Buchs, puriss., p.a. Smp.  $103\text{-}105^{\circ}$ .

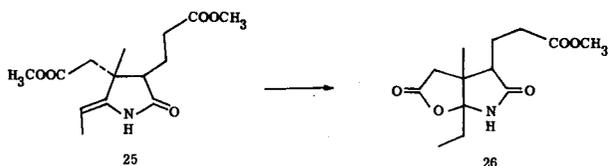
c) Diäthyläther: Fluka AG, Buchs, absolut über Natrium, Sdp.  $35\text{-}36^{\circ}$ .

d) (+)-C-Methyl-Enamid (25) ist 1-2 Wochen im Tiefkühlschrank haltbar. Das IR-Spektrum nach ca. 2 Monaten verglichen mit dem Analysenpräparat zeigt folgende Unterschiede:  $3410\text{ cm}^{-1}$  (schwächer, breiter),  $1780^{\text{m}}$  (Schulter neu),  $1698$  (verschwindet unter Verbreiterung der Bande bei  $1730^{\text{s}}\text{ cm}^{-1}$ ).

38 mg Gemisch von (13) und (26), bei dem die erste Substanz gemäss Dünnschichtchromatogramm und IR-Spektrum mengenmässig vorherrschte, wurde nicht mehr weiter untersucht.

Zur Charakterisierung gelangte eine zweimal bei 0,05 Torr und 190-195° destillierte Probe aus einem analogen Ansatz.

$C_{14}H_{21}NO_5$ (MG 283)	gef. C 59,15 H 7,40 N 5,03 % ber. C 59,35 H 7,47 N 4,94 %
$[\alpha]_D^{23}$	+ 77° c = 1 in Chloroform
$[\alpha]^{23}$	+ 90° (546 nm), +157° (436 nm), +191° (405 nm), +260° (365 nm).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	u. a. Banden bei 3440 <sup>m</sup> , 3200 <sup>w</sup> (breit), 1730 <sup>s</sup> , 1698 <sup>s</sup> , 1440 <sup>m</sup> , 1360 <sup>m</sup> , 1175 <sup>m</sup> , 1015 <sup>w</sup> , 880 <sup>w</sup> cm <sup>-1</sup> .
UV (EtOH)	229 nm (3,95)
NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (A60)	δ = 8,75 (s, breit, 1H); 4,48 (q, J=7, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); ca. 3,10-2,50 (m, 3H); 2,55 (s, 2H); ca. 2,10-1,70 (m, 2H); 1,61 (d, J=7, 3H); 1,22 (s, 3H) ppm.
MS	m/e = 284 (M <sup>+</sup> +1, 4%), 283 (M <sup>+</sup> , 15%) bezüglich 178 als Basis-Pik. Fragmente u. a. 252 (19%), 220 (12%), 210 (56%), 179 (13%), 178 (100%), 164 (11%), 150 (36%), 136 (41%), 135 (17%), 124 (17%), 122 (15%), 59 (12%), 55 (16%), 42 (11%), 40 (14%) (Pike I ≥ 10%).
DC	Rf = 0,30 (Diäthyläther) Rf = 0,47 (Essigester)



141,5 mg (0,5 mMol) frisch hergestelltes (+)-C-Methyl-Enamid (25) (unnatürliche Reihe) in 4 ml Methylenechlorid<sup>a)</sup> gelöst, wurden mit einer Lösung von 47,5 mg (0,25 mMol) fein zermörserter p-Toluolsulfosäure-Monohydrat<sup>b)</sup> in 2 ml Methylenechlorid<sup>a)</sup> bei Raumtemperatur versetzt. Das gelbe und klare Reaktionsgemisch liess man 7 Stunden im verschlossenen Kolben stehen. Dann wurde es in 100 ml Essigester aufgenommen, zweimal mit 2 n Kaliumbicarbonatlösung extrahiert und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat sog man am Rotationsverdampfer zur Trockene ab. Da das schlecht kristallisierende Rohprodukt auf dem Dünnschichtchromatogramm (Diäthyläther) wenig (25) und eine Verunreinigung bei  $R_f = \text{ca. } 0,53$  aufwies, wurde es durch präparative Dickschichtchromatographie mit Diäthyläther als Laufmittel gereinigt. 99 mg (73,6 %) dünn-schichtchromatographisch einheitliches Material wurden aus Methylacetat/Hexan kristallisiert, woraus 39 mg (29 %) (-)-Homo-Lacton-Lactam (26) vom Smp. 97-97,5<sup>o</sup> resultierten. Durch Einengen der Mutterlauge liessen sich nochmals 7 mg (5,2 %) weisse Nadeln vom Smp. 95-97<sup>o</sup> gewinnen. Ein weiteres präparatives Dickschichtchromatogramm der zweiten Mutterlauge und einer bei der ersten Dickschichtchromatographie angefallenen Mischfraktion lieferte, einmal aus Methylacetat/Hexan umkristallisiert, 29 mg (21,6 %) farblose Kristalle von (26) vom Smp. 93-96<sup>o</sup>.

Die totale Ausbeute an (-)-Homo-Lacton-Lactam (26) betrug somit 55,8 % an kristallinem Material vom Smp. 93-97,5<sup>o</sup>.

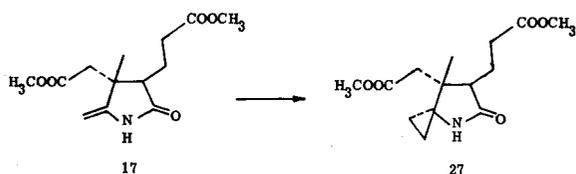
a) Methylenechlorid: einmal unter Stickstoff über Phosphorpentoxid destilliert.

b) p-Toluolsulfosäure-Monohydrat: Fluka AG, Buchs, puriss., p.a., Smp. 103-105<sup>o</sup>.

Kristalle vom Smp. 96-97° aus einem ähnlichen a) Ansatz wurden der Charakterisierung zugeführt. Das Material war fünfmal aus Methylacetat/Hexan umkristallisiert und 7 Tage am Hochvakuum bei 40° getrocknet.

$C_{13}H_{19}NO_5$	gef.	C 57,71	H 7,21	N 5,29 %
(MG 269)	ber.	C 57,98	H 7,11	N 5,20 %
$[\alpha]_D^{23}$		-45° (extrapoliert) c = 1 in Chloroform		
$[\alpha]^{23}$		-47,5° (578 nm), -50° (546 nm), -82,5° (436 nm), -100° (405 nm), -125° (365 nm).		
IR (CHCl <sub>3</sub> )		u. a. Banden bei 3430 <sup>m</sup> , 1785 <sup>s</sup> , 1735 <sup>s</sup> , 1465 <sup>m</sup> , 1440 <sup>m</sup> , 1390 <sup>w</sup> , 1090 <sup>m</sup> , 978 <sup>w</sup> , 968 <sup>w</sup> , 920 <sup>s</sup> cm <sup>-1</sup> .		
NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (A60)		$\delta$ = 7,48 (s, breit, 1H); 3,70 (s, 3H); AB-System: $\delta_A$ = 2,78 (J=17,5, 1H); $\delta_B$ = 2,56 (J=17,5, 1H); unter AB-System ca. 2,90-2,25 (m, 3H); 1,87 (q, J=7,5, 2H); unter Quadruplett ca. 2,10-1,60 (m, 2H); 1,18 (s, 3H); 1,15 (t, J=7,5, 3H) ppm.		
MS		m/e = 270 (M <sup>+</sup> +1, 5,4%), 269 (M <sup>+</sup> , 13%) bezüglich 138 als Basis-Pik. Fragmente u. a. 238 (39%), 210 (26%), 183 (43%), 182 (14%), 178 (22%), 168 (18%), 152 (13%), 150 (17%), 140 (20%), 139 (28%), <u>138</u> (100%), 136 (26%), 126 (54%), 125 (18%), 124 (23%), 122 (13%), 110 (17%), 109 (17%), 98 (22%), 83 (13%), 82 (26%), 81 (43%), 80 (14%), 79 (17%), 69 (22%), 68 (25%), 67 (24%), 59 (36%), 57 (60%), 56 (62%), 55 (61%), 53 (29%), 42 (24%) (Pike I $\geq$ 13%).		
DC		Rf = 0,14 (Diäthyläther) Rf = 0,40 (Essigester)		

a) Die Cyclisierung von (25) mit 1,08 Äquivalenten Trifluoressigsäure und 3,08 Äquivalenten Wasser in Acetonitril bei Raumtemperatur während 48 Stunden ergab (26) in 34,5%-iger Ausbeute.



Zu 3,35 ml (2,0 mMol) auf  $-20^{\circ}$  gekühlter 0,6 m ätherischer Zinkjodidlösung<sup>a)</sup> tropfte man unter Rühren, Feuchtigkeits- und Sauerstoffausschluss (Stickstoff durch Kaliumhydroxidturm und Pyrogallollösung geleitet) während 10 Minuten 10 ml (4,0 mMol) ätherische Diazomethanlösung, so dass jeder Tropfen augenblicklich entfärbt wurde.

Zur Gehaltsbestimmung der Lösung an Bis-jodmethyl-zink wurde jeweils 1 ml Lösung zu 10 ml 0,2 m Jodlösung gegeben und der Jodüberschuss mit 0,1 n Natriumthiosulfatlösung zurücktitriert. Die Lösung enthielt in analogen Ansätzen 0,12 mMol Bis-jodmethylzink/ml, entsprechend einer Ausbeute von 80 % bezogen auf Zinkjodid<sup>24)</sup>.

Die ätherische Lösung wurde am Wasserstrahlvakuum über eine Kühlfalle bei  $-20^{\circ}$  auf ca. einen Viertel des Volumens eingengt und immer noch unter Stickstoff in einem Guss mit 390 mg (1,5 mMol) (+)-Enamid (17) (unnatürliche Reihe) in wenig Aether gelöst, versetzt. Nach dem Entfernen des Kühlbades wurde die inzwischen leicht trüb gewordene Lösung 2 1/2 Stunden auf dem Wasserbade rückflussiert. Dann nahm man die Lösung in Methylenchlorid auf, extrahierte einmal mit verdünntem Ammoniak, wusch viermal mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das gelbe Oel (430 mg, ca. 100 %) zeigte auf dem Dünnschichtchromatogramm mit Essigester als Laufmittel 3 Flecken bei  $R_f = 0,35$ , 0,28 und ca. 0,10. Dieses Rohprodukt wurde an der 30-fachen Menge Kieselgel

a) Man gab zu frisch über Natriumhydrid destilliertem Diäthyläther einen Ueberschuss Zinkjodid<sup>b)</sup> und filtrierte nach 15-20 Stunden vom ungelösten Salz ab. 1 ml der blassgelben Lösung wurde mit Wasser auf 100 ml verdünnt und Proben à 10 ml wurden komplexometrisch mit 0,01 m AedTE-Lösung mit Eriochromschwarz T als Indikator titriert.

b) Zinkjodid: E. Merck AG, Darmstadt, zur Analyse.

chromatographiert. 270 ml Benzol-Aether 1 : 1 und reiner Aether eluierten 165 mg (40 %) eines dünn-schichtchromatographisch einheitlichen ( $R_f = 0,28$ , Essigester) Oeles, das durch IR-, NMR- und Massenspektrum als Cyclopropanderivat (27) identifiziert wurde. Die beiden Nebenprodukte wurde nicht weiter untersucht. Es wurden keine Versuche zur Optimierung der Ausbeute durchgeführt.

$C_{14}H_{21}NO_5$   
(MG 283)

IR ( $CHCl_3$ )

u.a. Banden bei  $3410^W$ ,  $3200^W$ ,  $3050^W$  (Schulter),  $1730^S$ ,  $1700^S$ ,  $1015^m$   $cm^{-1}$ .

NMR ( $CDCl_3$ )  
(A60)

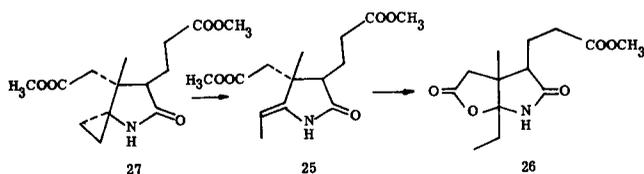
$\delta = 5,95$  (s, breit, 1H);  $3,70$  (s, 3H);  $3,67$  (s, 3H);  
AB-System:  $\delta_A = 2,50$  ( $J=15$ , 1H);  $\delta_B = 2,28$  ( $J=15$ ,  
1H); teilweise unter AB-System:  $2,90-2,20$  (m, 3H);  
 $2,05-1,60$  (m, 2H);  $1,00$  (s, 3H);  $0,90-0,55$  (m, 4H) ppm.

MS

$m/e = 284$  ( $M^+ + 1$ , 4,9%),  $283$  ( $M^+$ , 13%) bezüglich  
 $178$  als Basis-Pik. Fragmente u.a.  $252$  (38%),  $251$  (13%),  
 $224$  (14%),  $210$  (44%),  $196$  (25%),  $194$  (17%),  $192$  (36%),  
 $191$  (14%),  $178$  (100%),  $177$  (45%),  $164$  (22%),  $150$  (57%),  
 $149$  (17%),  $136$  (53%),  $135$  (75%),  $124$  (20%),  $123$  (15%),  
 $122$  (47%),  $96$  (13%),  $81$  (14%),  $67$  (13%),  $59$  (17%),  
 $55$  (27%),  $43$  (13%),  $41$  (22%) (Pike I  $\geq 13\%$ ).

DC

$R_f = 0,28$  (Essigester)



### Versuche zur pyrolytischen Dreiringöffnung

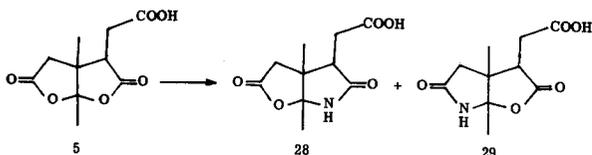
Das Cyclopropanderivat (27) (unnatürliche Reihe) konnte unzersetzt im Kugelrohr (0,01 Torr, 190-200<sup>o</sup>) destilliert werden. Nach einstündigem Erhitzen auf 200<sup>o</sup> einer in einem Glühröhrchen eingeschmolzenen Probe zeigte das bei 229 nm erwartete UV-Absorptionsmaximum nicht. Bei längerem Erhitzen auf 280<sup>o</sup> zersetzte sich die Verbindung.

### Versuche zur säurekatalysierten Dreiringöffnung

40 mg (0,14 mMol) Cyclopropanderivat (27) (unnatürliche Reihe) in 0,5 ml Toluol gelöst, versetzte man mit 12 mg (0,07 mMol) p-Toluolsulfosäure-Monohydrat<sup>a)</sup> und kochte 6 Stunden unter Stickstoff am Rückfluss. Dann nahm man in Methylenchlorid auf und extrahierte zweimal mit wenig 0,2 m Natriumhydrogenphosphat-Puffer. Die organische Phase trocknete man über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Dünnschichtchromatographisch (Essigester) erwiesen sich die 36 mg (90 %) als ein Gemisch von Edukt (Rf = 0,28)<sup>a)</sup> und (-)-Homo-Lacton-Lactam (26) (Rf = 0,40). (26) konnte im IR-Spektrum am Auftreten der charakteristischen Bande bei 1785<sup>m</sup> cm<sup>-1</sup> erkannt werden.

Bei der sauren Cyclisierung von (+)-Enamid (17) zu (-)-Lacton-Lactam (13)<sup>b)</sup> unter den obigen Reaktionsbedingungen war die Stereochemie am Kohlenstoff C-8 nicht mehr gewährleistet. Das Auftreten der Bande bei 955 cm<sup>-1</sup> zeigte (13E) an. Deshalb musste auf eine der Verbindung entsprechend so drastische Säurebehandlung verzichtet werden. Andererseits konnte unter mildereren Bedingungen keine Öffnung des Dreiringes erreicht werden.

a) p-Toluolsulfosäure-Monohydrat: Fluka AG, Buchs, puriss., p. a. Smp. 103-105<sup>o</sup>.  
 b) Siehe Anmerkung Seite 88.



Während 90 Minuten leitete man Ammoniak, der vorerst zur Entfernung von Feuchtigkeit durch einen Kaliumhydroxid-Turm geleitet wurde, in 600 ml auf 0° gekühltes Methanol<sup>a)</sup>. Zu dieser 7,3 m Lösung (100 Moläquivalente) gab man unter Rühren 10,0 g (43,9 mMol) pulverisierte (-)-Nor-Dilactonsäure (5) vom Smp. 140-141,5° ( $[\alpha]_D^{23} = -120^\circ$ ,  $c = 2$  in Dioxan). Die farblose und klare Lösung wurde 120 Stunden bei Raumtemperatur verschlossen stehen gelassen. Nach dem Absaugen des Ammoniaks und des Methylalkoholes am Rotationsverdampfer bei 50° wurde das kristallisierende Rohprodukt in 500 ml Essigester aufgeschlämmt, in einen 1-Liter Scheidetrichter gebracht und der unlösliche Rückstand mit zweimal 30 ml 2 n Phosphorsäure transferiert. Die wässrige Phase sättigte man mit Kochsalz und extrahierte dreimal mit 500 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 10 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt 9,310 g (93,5 %) eines farblosen Kristallisates.

Das NMR-Spektrum (No. 11657) dieses Rohproduktes aus einem analogen Ansatz legte ein Gemisch von (28) und (29) nahe. Durch Integration der Methylsingulette bei 1,20 ppm für (28) und 1,22 ppm für (29) konnte das Verhältnis von (28) zu (29) zu ca. 9 : 1 abgeschätzt werden. (Die Zuordnung geschieht hier in Analogie zu der in der Homoreihe erhaltenen Isomeren (13) und (14). Weitere Kriterien für die Konstitutionszuordnung von (28) und (29) werden im theoretischen Teil angeführt.) Singulettssignale bei 1,33, 1,55 und 2,00 ppm unbekannter Nebenprodukte treten in vernachlässigbarer Intensität auf, je 0,10-0,12 H entsprechen je ca. 3-5 %.

a) Methanol: Fluka AG, Buchs, puriss., p.a., absolut und acetonfrei, Sdp. 64-65°.

9,310 g Rohprodukt	→	4,230 g K <sub>1</sub> Smp. 200-202° (28) IR, DC: einheitlich
ML <sub>1</sub>	→	0,970 g K <sub>2</sub> Smp. 200-201° (28) IR, DC: einheitlich
↓		
ML <sub>2</sub>	→	0,207 g K <sub>3</sub> Smp. 197-199° (28),(29), DC: zwei Flecken
↓		
ML <sub>3</sub>	→	0,190 g K <sub>4</sub> Smp. 187-195° (28),(29), DC: zwei Flecken
↓		
ML <sub>4</sub>	→	0,128 g K <sub>5</sub> Smp. 187-190° (28),(29), DC: zwei Flecken
↓		
ML <sub>5</sub>	→	0,800 g K <sub>6</sub> Smp. 196-198° (28),(29), DC: zwei Flecken
↓		
	↘	0,421 g K <sub>7</sub> Smp. 198-201° (28), DC: einheitlich
ML <sub>6</sub> + ML <sub>7</sub>	→	0,273 g K <sub>8</sub> Smp. 198-199° (28), IR, DC: einheitlich
↓		
ML <sub>8</sub>	→	0,301 g K <sub>9</sub> Smp. 197-200° (28),(29), DC: 2 Flecken
↓		
ML <sub>9</sub>	→	0,230 g K <sub>10</sub> Smp. 196-198° (28), DC: einheitlich

Die Ausbeute an (-)-Nor-Lacton-Lactam-Säure (28) betrug somit 6,124 g (61,5 %) vom Smp. 196-202° (Kristallfraktionen: K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>7</sub>, K<sub>8</sub>, K<sub>10</sub>). Aus den vereinigten Mischfraktionen (K<sub>3</sub>, K<sub>4</sub>, K<sub>5</sub>, K<sub>9</sub>) konnten durch Umkristallisation aus Aceton/Hexan 0,310 g (3,1 %) (-)-Nor-Iso-Lacton-Lactam-Säure (29) vom Smp. 208-210° gewonnen werden. Das IR-Spektrum war mit dem Analysenpräparat identisch.

Die vereinigten Mutterlaugen wurden in 30 ml Methanol gelöst, mit einem Ueberschuss ätherischer Diazomethanlösung verestert und an der 100-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Mit 500 ml Essigester erhielt man in den Frak-

tionen 4-6 1,278 g dünn-schichtchromatographisch einheitliches (-)-Nor-Lacton-Lactam (30), die einmal aus Methylacetat/Hexan umkristallisiert, 0,852 g farblose Kristalle vom Smp. 172-176° ( $[\alpha]_D^{23} = -108^\circ$ ,  $c = 1$  in Dioxan) lieferten. Das IR-Spektrum ist mit dem Analysenspektrum identisch. Mit 700 ml Essigester/Methanol (8:1, 6:1) eluierte man in den Fraktionen 11-17 0,289 g (-)-Nor-Iso-Lacton-Lactam (31), die einmal aus Methylacetat/Hexan umkristallisiert 0,241 g feine Nadeln vom Smp. 144-145° ( $[\alpha]_D^{23} = -37^\circ$ ,  $c = 1$  in Dioxan) ergaben. Das IR-Spektrum ist mit dem Analysenspektrum deckungsgleich. Die berechnete Gesamtausbeute bezogen auf (-)-Nor-Dilactonsäure (5) betrug somit 69,5 % für (-)-Nor-Lacton-Lactam-Säure (28) und 5,4 % für (-)-Nor-Iso-Lacton-Lactam-Säure (29).

(-)-Nor-Lacton-Lactam-Säure (28)

Die Eigenart von (28) dimorph zu kristallisieren, muss an dieser Stelle erwähnt werden. So unterscheiden sich die IR-Spektren in Nujol der Kristalle  $K_1$  und  $K_2$  (vgl. Kristallisationsschema) drastisch. Die Kristalle  $K_1$  haben ein mit der Analysenprobe identisches Spektrum (siehe Charakterisierung unten). Hingegen ist das IR-Spektrum in Nujol der Kristalle  $K_2$  verschieden: 3280<sup>m</sup>, 2800-2500<sup>w</sup> (breit), 1755<sup>s</sup>, 1725<sup>s</sup>, 1678<sup>s</sup>, sowie Unterschiede im Finger-Print Gebiet. Die IR-Spektren in Tetrahydrofuran beider Kristallsorten sind identisch: 1785<sup>s</sup>, 1730<sup>s</sup>. Ebenfalls ist das NMR-Spektrum in Deuteropyridin des Kristallisates  $K_2$  mit dem Analysenpräparat identisch, und die Drehung ( $[\alpha]_D^{23} = -129^\circ$ ,  $c = 1$  in Dioxan) darf in den Fehlergrenzen als gleich bezeichnet werden.

Aus einem analogen Ansatz gelangte eine viermal aus Aceton/Methylacetat/Hexan umkristallisierte, während 4 Tagen bei 100° am Hochvakuum getrocknete, Probe vom Smp. 189-190° zur Analyse.

$C_{10}H_{13}NO_5$	gef.	C 52,68	H 5,88	N 6,36 %
(MG 227)	ber.	C 52,86	H 5,77	N 6,17 %
$[\alpha]_D^{23}$		-137° (extrapoliert) $c = 1$ in Dioxan		
$[\alpha]^{23}$		-139° (578 nm), -159° (546 nm), -276° (436 nm), -336° (405 nm), -441° (365 nm).		

IR (Nujol)	u. a. Banden bei 3325 <sup>m</sup> (Schulter), 3305 <sup>m</sup> , 2800-2500 <sup>w</sup> (breit), 1780 <sup>s</sup> , 1720 <sup>s</sup> , 1680 <sup>s</sup> , 1278 <sup>s</sup> , 1065 <sup>s</sup> , 910 <sup>s</sup> cm <sup>-1</sup> .
NMR (Pyridin-d <sub>5</sub> ) (A100)	δ = 13, 20 (s, breit, 1H); 10, 50 (s, breit, 1H); AB-System: δ <sub>A</sub> = 3, 63 (J=18, 5, 1H); δ <sub>B</sub> = 2, 76 (J=18, 5, 1H); 3, 60-3, 30 (m, 2H); 3, 00-2, 60 (m, 4 Liniensignal, 1H); 1, 64 (s, 3H); 1, 20 (s, 3H) ppm.
MS	Kein Molekular-Pik Fragmente u. a. m/e = 209 (5%), 183 (6%), 168 (6%), 140 (5%), 125 (10%), <u>124</u> (100%), 123 (14%), 122 (13%), 111 (15%), 96 (9%), 95 (9%), 94 (8%), 83 (6%), 68 (13%), 67 (13%), 60 (12%), 55 (11%), 53 (9%), 45 (7%), 44 (17%), 43 (35%), 42 (25%), 41 (20%), (Pike I ≥ 5%).
pK <sub>MCS</sub> *	6,36 ; Äquivalentgewicht: gef. 231, ber. 227.

(-)-Nor-Iso-Lacton-Lactam-Säure (29)

Eine Probe vom Smp. 212-214<sup>o</sup> eines analogen Ansatzes, fünfmal aus Aceton/Methylacetat/Hexan umkristallisiert, bei 100<sup>o</sup> während 6 Tagen am Hochvakuum getrocknet, wurde analysiert.

C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> (MG 227)	gef. C 52,73 H 5,92 N 6,05 % ber. C 52,86 H 5,77 N 6,17 %
[α] <sub>D</sub> <sup>23°</sup>	- 54 <sup>o</sup> (extrapoliert) c = 1 in Dioxan
[α] <sup>23°</sup>	- 56 <sup>o</sup> (578 nm), -62 <sup>o</sup> (546 nm), -117 <sup>o</sup> (436 nm), -144 <sup>o</sup> (405 nm), -198 <sup>o</sup> (365 nm).
IR (Nujol)	u. a. Banden bei 3180 <sup>m</sup> , 2800-2500 <sup>w</sup> , 1785 <sup>s</sup> , 1760 <sup>s</sup> (Schulter), 1750 <sup>s</sup> , 1680 <sup>m</sup> , 1650 <sup>m</sup> , 1275 <sup>s</sup> , 1180 <sup>s</sup> , 1082 <sup>m</sup> , 1072 <sup>m</sup> , 960 <sup>m</sup> cm <sup>-1</sup> .

NMR (Pyridin-d<sub>5</sub>)  $\delta$  = 11,25 (s, 1H); 10,14 (s, 1H); ABX-System a):  
 (A100)  $\delta_X = 3,78$  ( $J_{AX} = -5$ ,  $J_{BX} = -10$ , 1H);  
 $\delta_A = 3,26$  ( $J_{AB} = -18$ , 1H);  $\delta_B = 2,91$  ( $J_{AB} = -18$ , 1H);  
 AB-System:  $\delta_A = 3,28$  ( $J = 17,5$ , 1H);  $\delta_B = 2,55$   
 ( $J_{AB} = 17,5$ , 1H); 1,62 (s, 3H); 1,22 (s, 3H) ppm.

MS Spektrum bei Zuführungs-Temperatur 250°:  
 kein Molekular Pik  
 Spektrum bei Zuführungs-Temperatur 400°:  
 m/e = 229 (M<sup>+</sup>+2, 36%), 228 (M<sup>+</sup>+1, 143%), 227 (M<sup>+</sup>, 100%),  
 jedoch bezüglich 124 als Basis-Pik kein Molekular-Pik.  
 Fragmente u.a. 183 (14%), 168 (10%), 140 (7%), 138 (14%),  
 125 (10%), 124 (100%), 123 (5%), 122 (15%), 111 (7%),  
 110 (6%), 106 (6%), 96 (8%), 95 (12%), 94 (9%),  
 69 (5%) (Pike I  $\geq$  5%).

pK<sub>MCS</sub><sup>\*</sup> 6,20; Äquivalentgewicht gef. 223, ber. 227.

(-)-Nor-Iso-Lacton-Lactam (31)

Zur Analyse gelangte aus einem analogen Ansatz eine dreimal aus Methyl-  
 acetat/Hexan umkristallisierte, bei 100° während 6 Tagen am Hochvakuum ge-  
 trocknete Probe vom Smp. 144-145°.

C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub>	gef.	C 54,77	H 6,30	N 5,86 %
(MG 241)	ber.	C 54,76	H 6,27	N 5,81 %

$[\alpha]_D^{23}$  -34° (extrapoliert) c = 0,89 in Dioxan

$[\alpha]^{23}$  -37,2° (578 nm), -45° (546 nm), -81° (436 nm),  
 -103,5° (405 nm), -146° (365 nm).

IR (CHCl<sub>3</sub>) u.a. Banden bei 3420<sup>m</sup>, 3210<sup>w</sup> (breit), 1780<sup>s</sup>, 1730<sup>s</sup>,  
 1080<sup>s</sup>, 952<sup>s</sup> cm<sup>-1</sup>.

a) ABX-System wurde mit einem modifizierten Laocoon-II-Programm berech-  
 net.

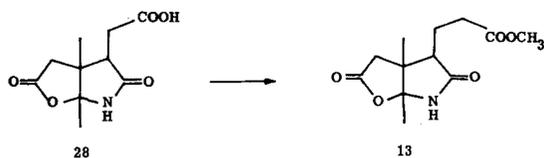


Die Kristallisation aus ca. 50 ml heissem Methylacetat ergab 4,157 g (81,4 %) farblose Kristalle vom Smp. 176-177° ( $[\alpha]_D^{23} = -110^\circ$ ,  $c = 1$  in Dioxan). Durch Einengen der ersten und zweiten Mutterlauge und Zugabe von wenig Hexan konnten nochmals 0,159 g (3,1 %) und 0,127 g (2,5 %) weisse Kristalle vom Smp. 172-175° erhalten werden. Die Dünnschichtchromatogramme aller Kristallisate zeigten nur einen Fleck ( $R_f = 0,31$ ; Essigester); hingegen wies die Mutterlauge bei  $R_f = \text{ca. } 0,40$  eine mit Jod intensiv anfärbende Verunreinigung auf. Die Filtration der schlecht kristallisierenden Mutterlauge an der 100-fachen Menge Kieselgel mit Essigester als Eluiermittel lieferte nach einmaliger Umkristallisation aus Methylacetat/Hexan 317 mg (6,2 %) Kristalle vom Smp. 173-175°. Das IR-Spektrum ist mit den vorangehenden Spektren gleich.

Die totale Ausbeute betrug 4,760 g (93,2 %) farblose Kristalle vom Smp. 172-177°. Analoge Ansätze lieferten Ausbeuten von 88 % - 94 %.

Die Charakterisierung erfolgte aus einem analogen Ansatz mit einer viermal aus Methylacetat/Hexan umkristallisierten Probe vom Smp. 178-179°, die fein zermörsert 4 Tage am Hochvakuum bei 80° getrocknet worden war.

$C_{11}H_{15}NO_5$	gef.	C 54,67	H 6,32	N 5,89 %
(MG 241)	ber.	C 54,76	H 6,27	N 5,81 %
$[\alpha]_D^{23}$		-112° (extrapoliert) $c = 1$ in Dioxan		
$[\alpha]^{23}$		-116° (578 nm), -130° (546 nm), -214° (436 nm), -280° (405 nm), -370° (365 nm).		
IR (CHCl <sub>3</sub> )		u.a. Banden bei 3425 <sup>m</sup> , 3230 <sup>w</sup> (breit), 1785 <sup>s</sup> , 1735 <sup>s</sup> , 1065 <sup>s</sup> , 920 <sup>s</sup> cm <sup>-1</sup> .		
NMR (Pyridin-d <sub>5</sub> )		$\delta = 10,0$ (s, breit, 1H); 3,63 (s, 3H); AB-System:		
(A100)		$\delta_A = 3,35$ (J=18,5, 1H); $\delta_B = 2,81$ (J=18,5, 1H); 3,50-2,35 (11 Linien; m, 3H); 1,61 (s, 3H); 1,10 (s, 3H) ppm.		
MS		Kein Molekular-Pik bei 241, bezüglich 124 als Basis-Pik. Fragmente u.a. 210 (40%), 154 (18%), 126 (18%), 125 (33%), <u>124</u> (100%), 123 (38%), 122 (24%), 111 (10%), 98 (14%), 96 (20%), 95 (19%), 94 (16%), 84 (17%), 69 (13%), 68 (19%), 67 (21%), 59 (19%), 57 (11%), 55 (31%), (Pike I $\geq$ 10%).		
DC		$R_f = 0,31$ (Essigester)		



Nor-Lacton-Lactam-Säurechlorid (28a)

113,5 mg (0,5 mMol) (-)-Nor-Lacton-Lactam-Säure (28) vom Smp. 199-202<sup>0</sup> in 10 ml Tetrahydrofuran <sup>a)</sup> gelöst, wurden mit 0,18 ml (ca. 10,0 Moläquivalente Thionylchlorid <sup>b)</sup> versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur in einem mit einem Calciumchloridrohr verschlossenen Kolben gerührt. Darauf entfernte man das Lösungsmittel und den Ueberschuss an Thionylchlorid über zwei Kühlfallen am Hochvakuum. Nach einstündigem Trocknen des blassgelben Oeles am Hochvakuum erhielt man 134 mg (ca. 100 %) Säurechlorid mit folgendem Infrarotspektrum:

IR (CHCl<sub>3</sub>) u. a. Banden bei 3420<sup>w</sup>, 1790<sup>s</sup>, 1735<sup>s</sup>, 1065<sup>s</sup>, 990<sup>m</sup>, 920<sup>m</sup> cm<sup>-1</sup>.

Nor-Lacton-Lactam-Diazoketon (28b)

Zu 3 ml (2,7 Moläquivalente) auf -20<sup>0</sup> gekühltem 0,45 m ätherischem Diazomethan tropfte man innert 30 Minuten eine Lösung des rohen Säurechlorides in 3 ml Tetrahydrofuran <sup>a)</sup>. Nach 30-minütigem und 90-minütigem Rühren bei -20<sup>0</sup> resp. Raumtemperatur sog man am Hochvakuum über eine Kühlfalle zur Trockene ab, woraus ein blassgelbes Diazoketon mit folgenden spektroskopischen Daten resultierte.

IR (CHCl<sub>3</sub>) u. a. Banden bei 3420<sup>w</sup>, 2110<sup>s</sup>, 1700<sup>s</sup>, 1730<sup>s</sup>, 1640<sup>s</sup>, 1062<sup>s</sup>, 918<sup>m</sup> cm<sup>-1</sup>.

- a) Tetrahydrofuran: einmal unter Stickstoff über Lithiumaluminiumhydrid destilliert.  
 b) Thionylchlorid: Siegfried, Zofingen, reinst, einmal unter Stickstoff destilliert, Sdp. 77-78<sup>0</sup>.

UV (EtOH)                    250 nm (3,66)  
                                  270 nm (3,66)

Das rohe Diazoketon in 2 ml Methanol<sup>a)</sup> gelöst wurde 4 Stunden auf dem Wasserbade unter Stickstoff am Rückfluss gekocht und bei Siedebeginn portionenweise mit einer frisch zubereiteten Aufschlämmung von Silberoxid<sup>b)</sup> in Methanol<sup>a)</sup> versetzt. Nach 14-stündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur, nach der Filtration durch Celite und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer fielen 128 mg (100 %) eines gelbbraunen Oeles an, das durch präparative Dickschichtchromatographie mit Essigester als Laufmittel von Silber und Silberoxid befreit wurde. Die daraus erhaltenen 74 mg (58 %) zeigten auf dem Dünnschichtchromatogramm mit Essigester als Laufmittel einen leicht schleppenden Fleck bei  $R_f = 0,34$ . Das IR-Spektrum unterschied sich zu demjenigen von reinem (-)-Lacton-Lactam (13) durch geringere Intensität der Banden bei 1300 und  $840\text{ cm}^{-1}$ , sowie durch zwei schwache Absorptionen bei 1010 und  $990\text{ cm}^{-1}$ , die mit der Struktur von (30) vereinbar sind. Dass dieses Rohprodukt keine Iso-Verbindungen (14) resp. (31) enthielt, konnte wegen der Abwesenheit der Banden bei ca. 1080 und  $950\text{ cm}^{-1}$  angenommen werden (vgl. theoretischer Teil, Tabelle 2).

Da das (-)-Nor-Lacton-Lactam (30) schwerer löslich ist, als dessen Homologe (13), wurde dieses Rohprodukt in Methylacetat/Hexan gelöst und mit (30) angeimpft. Man erhielt 12 mg Kristalle, die nochmals aus Methylacetat/Hexan umkristallisiert, 9 mg (7 %) farblose Kristalle vom Smp.  $170-172^{\circ}$  lieferten, dessen Infrarotspektrum mit dem Analysenmaterial identisch ist.

Aus der Mutterlauge liessen sich aus Methylacetat/Hexan 31 mg weisse Kristalle vom Smp.  $126-129^{\circ}$  gewinnen, die nochmals aus demselben Lösungsmittelgemisch umkristallisiert, 20 mg (15,7 %) farblose Nadeln vom Smp.  $128-130^{\circ}$  (reinstes (13):  $137-138^{\circ}$ ) lieferten. Da die beiden strukturell sehr ähnlichen Verbindungen in reiner Form eine wenig verschiedene Retention mit Essigester

- 
- a) Methanol: Fluka AG, Buchs, puriss., p.a., absolut und acetonfrei, Sdp.  $64-65^{\circ}$ .  
b) Silberoxid: 3 ml 10%-ige wässrige Silbernitratlösung wurden mit 1 n Natronlauge bis zu schwach alkalischer Reaktion versetzt. Der schwarze Niederschlag wurde zehnmals mit destilliertem Wasser, zehnmals mit Methanol und fünfmal mit absolutem Methanol<sup>a)</sup> gewaschen.

als Laufmittel aufweisen ((13) 0,34, (30) 0,31), versuchte man durch zweimalige präparative Dickschichtchromatographie das gewünschte (13) anzureichern. Leider erwiesen sich die verbleibenden 9 mg (7 %) farblosen Kristalle vom Smp. 128-130° nicht als reines (-)-Lacton-Lactam (13).

Das IR-Spektrum und das Massenspektrum wurden mit den obigen Kristallen aufgenommen. Das vom Infrarotspektrum zurückgewonnene Material und die restlichen Kristalle wurden dreimal mit Chloroform abgesogen, 15 Stunden am Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet und dem NMR-Spektrum zugeführt. Mit dem wiederum zurückgewonnenen Material wurde die spezifische Drehung gemessen:

$[\alpha]_D^{23^\circ}$   $-57^\circ$   $c = 0,70$  in Chloroform  
 $[\alpha]^{23^\circ}$   $-71,5^\circ$  (546 nm),  $-143^\circ$  (436 nm),  $-172^\circ$  (405 nm),  
 $-229^\circ$  (365 nm).

Direkter Vergleich der spezifischen Drehung mit reinstem (13)

$[\alpha]_D^{23^\circ}$   $-57^\circ$   $c = 0,70$  in Chloroform  
 $[\alpha]^{23^\circ}$   $-71,5^\circ$  (546 nm),  $-121^\circ$  (436 nm),  $-144^\circ$  (405 nm),  
 $-208^\circ$  (365 nm).

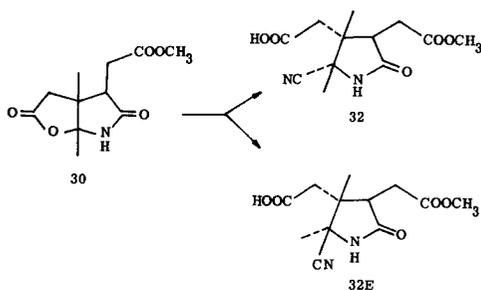
IR (CHCl<sub>3</sub>) Das IR-Spektrum ist mit demjenigen von (13) identisch, das aus dem Dilactonsäureamid (12) hergestellt wurde (siehe Seite 73)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 6,90$  (s, 1H); 3,71 (s, 0,6H); 3,68 (s, 2,4H);  
(A100) AB-System:  $\delta_A = 2,76$  (J=17, 1H);  $\delta_B = 2,52$  (J=17, 1H);  
3,10-2,30 (m, 3H); 2,20-1,66 (m, 2H); 1,58 (s, 3H);  
1,19 (s, 2,3H); 1,15 (s, 0,7H) ppm.

Die beiden Singulette bei 3,71 und 1,15 ppm, die 20-23 % entsprechen, können nicht mit Sicherheit (30) zugeordnet werden, da kein NMR-Spektrum von (30) wegen der schlechten Löslichkeit in Deuteriochloroform vorliegt. Das Singulett bei 1,26 ppm (ca. 0,25H) stammt von einem unbekanntem Nebenprodukt.

MS Das Massenspektrum zeigte alle charakteristischen Pike von (13), wies aber ein Fragment bei 210 (4,1 %) bezüglich 124 als Basis-Pik auf, das (30) zugeordnet werden konnte ( $M^+-OCH_3$ ) und im Spektrum von reinem (13) nicht auftrat.

DC Rf = 0,34 (Essigester)  
Im direkten Vergleich mit (13) identisches Verhalten.



4,82 g (20 mmol) (-)-Nor-Lacton-Lactam (30) ( $[\alpha]_D^{23} = -110^\circ$ ,  $c = 1$  in Dioxan) vom Smp. 174-177° in 370 ml Methanol<sup>a)</sup> gelöst, wurden unter Rühren mit 1,950 g (1,5 Moläquivalente) festem Kaliumcyanid<sup>b)</sup> versetzt. Die farblose klare Lösung wurde 40 Stunden bei Raumtemperatur verschlossen stehen gelassen. Anschliessend wurde die Lösung am Rotationsverdampfer bei 40° auf 20 ml eingengt, in 200 ml Essigester und 30 ml 2n-Kaliumbicarbonatlösung aufgenommen und nochmals zweimal mit 30 ml 2n-Kaliumbicarbonatlösung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde bei 0° mit konzentrierter Phosphorsäure auf pH = 2 angesäuert (Vorsicht Blausäure!) und dreimal mit 300 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Kochsalzlösung

a) Methanol: Fluka AG, Buchs, puriss., p.a., absolut und acetonfrei, Sdp. 64-65°.

b) Kaliumcyanid: E. Merck AG, Darmstadt, zur Analyse.

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgesogen. Nach dem Trocknen des Rohproduktes am Hochvakuum bei 50-60° während 1 Stunde erhielt man 5,302 g (99 %) eines farblosen, kristallisierenden Oeles. Das NMR-Spektrum (No. 11788, A60, in Aceton-d<sub>6</sub>) des Rohproduktes aus einem analogen Ansatz zeigte durch Integration der Methylgruppenregion bei  $\delta = 1,17$  ppm (32) resp. 1,40 ppm (32E), dass die beiden epimeren Formen im Verhältnis von 92:8 vorlagen (Zuordnung auf Grund der Folge-reaktion). Eine mit ätherischer Diazomethanlösung veresterte Probe dieses Gemisches zeigte, abgesehen von einer schwachen Verunreinigung am Start, einen einzigen Fleck (Rf = 0,41, Essigester).

Aus ca. 40 ml heissem Methylacetat gewann man 2,405 g (44,9 %) weisse Kristalle vom Smp. 164-166°. Durch Einengen der Mutterlauge erhielt man 0,850 g (15,8 %) farblose Kristalle vom Smp. 163-165°. Die Drehung ( $[\alpha]_D^{23} = +40^\circ$ , c = 1 in Dioxan) und das IR-Spektrum der vereinigten Kristallisate waren mit den Daten der Analysenprobe gleich. Die zweite Mutterlauge lieferte nochmals 0,778 g Kristalle, die nochmals aus Methylacetat/Hexan umkristallisiert 0,584 g (10,9 %) infrarotspektroskopisch identisches Material vom Smp. 162-164° ergaben.

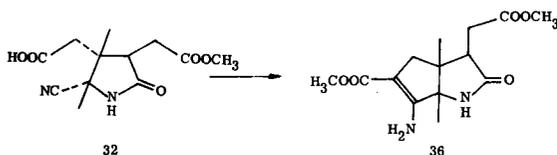
Die totale Ausbeute an (+)-Cyanaddukt (32) betrug somit 3,839 g (71,6 %). Analoge Ansätze lieferten Ausbeuten zwischen 70-75 %.

Die NMR-spektroskopische Untersuchung der Mutterlauge ergab bei der Integration der Methylregion ( $\delta = 1,17$  und 1,40 ppm) ein Verhältnis von (32) zu (32E) von 78 % : 22 %. (Theoretisches Verhältnis bei 72%-iger Ausbeute an (32): 71 % (32) und 29 % (32E)).

Eine viermal aus Aceton Methylacetat/Hexan umkristallisierte Probe vom Smp. 166-167° aus einem analogen Ansatz gelangte nach Trocknung am Hochvakuum während 4 Tagen bei 100° zur Analyse.

C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (MG 268)	gef.	C 53,82	H 6,09	N 10,49 %
	ber.	C 53,72	H 6,01	N 10,44 %
$[\alpha]_D^{23}$	+ 40° (extrapoliert), c = 1 in Dioxan			
$[\alpha]^{23}$	+ 41° (578 nm), + 50° (546 nm), + 92° (436 nm), +108° (405 nm), +146° (365 nm).			

IR (Nujol)	u. a. Banden bei 3450 <sup>m</sup> , 3298 <sup>m</sup> , 2800-2500 <sup>w</sup> , 1740 <sup>s</sup> (Schulter), 1730 <sup>s</sup> , 1705 <sup>m</sup> (Schulter), 1692 <sup>s</sup> , 1238 <sup>m</sup> , 1202 <sup>m</sup> , 1180 <sup>m</sup> , 990 <sup>w</sup> cm <sup>-1</sup> .
NMR (Aceton-d <sub>6</sub> ) (A100)	$\delta$ = 8,65 (s, 1H); 7,88 (s, breit, 1H); 3,67 (s, 3H); ABC-System <sup>a)</sup> : $\delta_A$ = 3,122 (4 Linien, 1H); $\delta_B$ = 2,581, $\delta_C$ = 2,559 (4 Linien, 2H); $J_{AB}$ = 5,375, $J_{AC}$ = 8,500, $J_{BC}$ = -16,855; 2,87 (s, 2H); 1,71 (s, 3H); 1,15 (s, 3H) ppm.
MS	m/e = 268 (M <sup>+</sup> , 2%) bezüglich 124 als Basis-Pik. Fragmente u. a. 210 (15%), 182 (6%), 154 (7,5%), 126 (7%), 125 (9%), <u>124</u> (100%), 123 (10%), 122 (10%), 111 (5%), 106 (6%), 98 (6%), 96 (7%), 95 (6%), 84 (6%), 69 (6%), 68 (6%), 67 (6%), 59 (7%), 57 (6%), 55 (14%), 53 (5%), 44 (8%), 43 (36%), 42 (20%), 41 (22%) (Pike I $\gg$ 5%).
pK <sup>*</sup> <sub>MCS</sub>	6,40; Äquivalentgewicht gef. 265, ber. 268.



Säurechlorid des (+)-Cyanadduktes (33)

Unter Rühren bei Raumtemperatur stellte man eine Lösung von 1,470 g (5,5 mMol) (+)-Cyanaddukt (32) vom Smp. 163-166<sup>o</sup> ( $[\alpha]_D^{23}$  = +40<sup>o</sup>, c = 1 in Dioxan) in 100 ml Tetrahydrofuran<sup>b)</sup> her und versetzte diese mit 3,8 ml

- a) ABC-System mit modifiziertem Laocoon-II-Programm berechnet.  
b) Tetrahydrofuran: einmal unter Stickstoff über Lithiumaluminiumhydrid destilliert.

(10,0 Moläquivalente) Thionylchlorid<sup>a)</sup>. Der Kolben wurde mit einem Calciumchloridrohr verschlossen und mit Aluminiumfolie eingewickelt. Die farblose und klare Lösung rührte man bei Raumtemperatur während 20 Stunden. Darauf wurde die Lösung über eine Kühlfalle am Wasserstrahlvakuum bei weniger als 30<sup>o</sup> auf ca. 10 ml eingeengt und am Hochvakuum bei Raumtemperatur vom Rest Lösungsmittel und dem Ueberschuss Thionylchlorid befreit. Nach 30-minütigem Trocknen bei den obigen Bedingungen fielen 1,602 g (ca. 100 %) eines blassgelben, dickflüssigen Oeles mit folgendem IR-Spektrum an:

IR (CHCl<sub>3</sub>)                    u. a. Banden bei 3420<sup>W</sup>, 3210<sup>W</sup> (breit), 1798<sup>S</sup>, 1730<sup>S</sup>,  
1172<sup>m</sup>, 995<sup>m</sup> cm<sup>-1</sup>.

#### Diazoketon des (+)-Cyanadduktes (34)

Zu 63 ml (22 mMol entsprechen 4 Moläquivalenten) auf -20<sup>o</sup> gekühlter (Tetrachlorkohlenstoff-Trockeneis-Gemisch) 0,35 m ätherischer Diazomethanlösung tropfte man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss (Stickstoffatmosphäre) innert 45 Minuten eine Lösung von 1,600 g (5,5 mMol) Säurechlorid in 40 ml Tetrahydrofuran<sup>b)</sup>. Man rührte das Reaktionsgemisch, eine klare Lösung, eine Stunde bei -20<sup>o</sup> und 2 weitere Stunden bei Raumtemperatur. Darauf wurden der Ueberschuss an Diazomethan und die Lösungsmittel am Wasserstrahlvakuum über eine Kühlfalle bei Raumtemperatur zur Schonung des gelben Diazoketons nur bis auf ca. 5 ml abgesogen. Nachstehende Spektren stammen von einer Probe, die 15 Minuten am Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet wurde:

IR (CHCl<sub>3</sub>)                    u. a. Banden bei 3420<sup>W</sup>, 2115<sup>S</sup>, 1730<sup>S</sup>, 1640<sup>m</sup> cm<sup>-1</sup>.

UV (EtOH)                    251 nm (3,88)

272 nm (3,86)

---

a) Thionylchlorid: Siegfried, Zofingen, reinst, einmal unter Stickstoff destilliert, Sdp. 77-78<sup>o</sup>.

b) Tetrahydrofuran: einmal unter Stickstoff über Lithiumaluminiumhydrid destilliert.

### Wolff'sche Umlagerung

Das rohe Diazoketon (34) wurde in 90 ml Methanol<sup>a)</sup> gelöst und 4 Stunden auf dem Wasserbade unter Stickstoff rückflusiert. Nach Siedebeginn pipettierte man portionenweise innert 1 Stunde eine Aufschlämmung von Silberoxid<sup>b)</sup> in Methanol<sup>a)</sup> dazu. Das Reaktionsgemisch liess man 14 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Zur Entfernung des Silbers und des überschüssigen Silberoxides filtrierte man zweimal durch Celite, wusch mit wenig Methanol nach und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das braunschwarze Oel entsprach mehr als 100 % der theoretischen Ausbeute, weshalb das Rohprodukt zur Abtrennung des kolloidal gelösten Silbers durch 20 g Kieselgel (Säulendurchmesser: 18 mm) filtriert wurde. Je 200 ml Methylenchlorid und Methylenchlorid/Essigester 4 : 1 eluierten 199 mg eines gelben Oeles, das im Dünnschichtchromatogramm (Essigester) zwei Hauptflecken aufwies und in einem analogen Ansatz näher untersucht wurde. Dieselben Lösungsmittel (4:1 bis 1:1) eluierten in 7 Fraktionen à 200 ml 1,464 g (90 %) eines blassgelben Oeles. Das Rohprodukt zeigte neben zwei Nebenprodukten von geringer Intensität mit einem grösseren resp. kleineren Rf-Wert, im Dünnschichtchromatogramm (Essigester) einen Hauptfleck bei Rf = 0,22. Dessen UV-Spektrum ( $\lambda_{\text{Max}} = 279 \text{ nm}$ ,  $\epsilon_{279} = 12450$ ) erlaubte die Berechnung der analytischen Ausbeute an (36) zu 87% unter der Annahme, dass  $\epsilon_{279} = 14300$  beträgt (s. Charakterisierung).

Dieses Rohprodukt wurde an der 30-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Mit 700 ml Methylenchlorid-Essigester 1:1 konnten 1,109 g (68,3 %) dünn-schichtchromatographisch einheitlicher (Rf = 0,22, Essigester) (-)-Enamin-Ester (36) erhalten werden. Das IR-Spektrum war mit dem Analysenspektrum identisch. Entsprechend den Erfahrungen aus früheren Ansätzen war die Verbindung äusserst schwierig zu kristallisieren. Die Lösung in wenigen Tropfen Methylenchlorid wurde jeweils mit Diäthyläther oder Diisopropyläther bis zur ersten Trübung versetzt und zuerst bei Raumtemperatur, dann bei 0° stehen gelassen. Der flau-

- 
- a) Methanol: Fluka AG, Buchs, puriss., p.a., absolut und acetonfrei, Sdp. 64-65°.  
b) Silberoxid: 15 ml 10%-ige wässrige Silbernitratlösung wurden mit 1 n Natronlauge bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt (ca. 1,6 Äquivalente Silber bezüglich (32)). Der schwarze Niederschlag wurde je zehnmal mit 50 ml Wasser, Methanol und absolutem Methanol<sup>a)</sup> gewaschen.

mige Niederschlag, der zu einem feinen Pulver zerrieben wurde, hatte einen Zersetzungsbereich von 118-121<sup>0</sup>. Nach dem Trocknen am Hochvakuum bei 40-60<sup>0</sup> während 1-2 Tagen zeigte das NMR- und Massenspektrum immer noch die Pike der entsprechenden Aether. Deshalb führte man der Charakterisierung ein farbloses luftiges Pulver der Fraktionen 9 und 10 des obigen Chromatogrammes zu. Man sog viermal mit wenig Methylenchlorid<sup>a)</sup> ab und trocknete zwei Tage am Hochvakuum bei 40<sup>0</sup> (siehe unten).

In einem analogen Ansatz wurden die Mischfraktionen ( $R_f \geq 0,22$ , Essigester) der Filtration und des Chromatogrammes erneut an der 45-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Daraus konnte im Bezug auf (32) 3,6 % (+)-Cyanaddukt-Methylester (35) vom Smp. 134-135<sup>0</sup> gewonnen werden. Der  $R_f$ -Wert von 0,41 (Essigester) und das IR-Spektrum, abgesehen von einer intensiveren Bande bei 1100  $\text{cm}^{-1}$ , stimmten mit authentischem Material überein. Ferner isolierte man bezüglich (32) 4,9 % (-)-Nor-Lacton-Lactam (30), das dünn-schichtchromatographisch ( $R_f = 0,31$ ; Essigester) und infrarotspektroskopisch belegt ist.

(-)-Enamin-Ester (36)

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$   
(MG 296)

gef.	C 56,50	H 6,79	N 9,45 %
ber.	C 56,74	H 6,80	N 9,46 %

$[\alpha]_D^{23}$  -168<sup>0</sup>, c = 1 in Chloroform

$[\alpha]^{23}$  -208,5<sup>0</sup> (546 nm), -420<sup>0</sup> (436 nm), -544<sup>0</sup> (405 nm),  
-680<sup>0</sup> (365 nm).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) u. a. Banden bei 3460<sup>w</sup>, 3360<sup>w</sup>, 3270<sup>w</sup>, 1740<sup>s</sup>, 1700<sup>s</sup>,  
1680<sup>s</sup>, 1638<sup>s</sup>, 1565<sup>m</sup>, 1440<sup>m</sup>, 1290<sup>s</sup>, 1140<sup>m</sup>, 1100<sup>m</sup>  $\text{cm}^{-1}$ .

UV (EtOH) 279 nm (4,16)

UV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 275 nm (4,09)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,86$  (s, breit, 1H); 6,0 (s, breit, 2H); 3,72 (s, 6H);  
(A60) 3,30-2,10 (m, 5H); 1,28 (s, 3H); 1,00 (s, 3H) ppm.

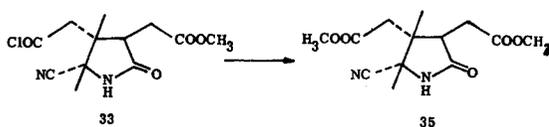
a) Methylenchlorid: Das Lösungsmittel wurde vor Gebrauch durch basisches Aluminiumoxid filtriert.

MS

$m/e = 297 (M^+ + 1, 15,6\%), 296 (M^+, 82\%)$  bezüglich 166 als Basis-Pik. Fragmente u. a. 265 (50%), 264 (24%), 252 (31%), 233 (15%), 220 (15%), 205 (17%), 167 (53%), 166 (100%), 165 (50%), 133 (16%), 134 (77%), 124 (20%), 123 (33%), 55 (15%), (Pike I  $\geq$  15%)

DC

$R_f = 0,22$  (Essigester)



57,3 mg (0,2 mMol) öliges Säurechlorid des Cyanadduktes (33) wurden in 5 ml Methanol<sup>a)</sup> gelöst, mit 27 mg (0,21 mMol) Diisopropyläthylamin versetzt und 22 Stunden bei Raumtemperatur im verschlossenen Kolben stehen gelassen. Man entfernte das Lösungsmittel am Wasserstrahlvakuum, nahm in 50 ml Methylenchlorid auf und extrahierte einmal mit 2 n Phosphorsäure angesäuerter, gesättigter Kochsalzlösung. Nach dem Ausziehen der wässrigen Phase mit weiteren 30 ml Methylenchlorid, wusch man die vereinigten organischen Phasen mit wenig gesättigter Kochsalzlösung, trocknete über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Da das Dünnschichtchromatogramm am Start eine Verunreinigung aufwies, wurde das ölige Rohprodukt durch präparative Dickschichtchromatographie mit Essigester als Laufmittel gereinigt. Man erhielt 39 mg (68,5 % in Bezug auf (33)) eines kristallisierenden Oeles, das zweimal aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert, 32 mg (56,4 %) weisse Nadeln vom Smp. 134-135<sup>o</sup> lieferte. Die deckungsgleichen IR- und NMR-Spektren und der depressionslose Mischschmelzpunkt (134-135<sup>o</sup>, 134,5-135,5<sup>o</sup>, 135,5-136,5<sup>o</sup>) mit dem (+)-Cyanaddukt-Methylester (35), der durch Veresterung von (32) mit ätherischem Diazomethan erhalten wurde, belegten die Identität von (35). Die

a) Methanol: Fluka AG, Buchs, puriss., p.a., absolut und acetonfrei, Sdp. 64-65<sup>o</sup>.

Drehung ( $[\alpha]_D^{23} = +35^\circ$ ,  $c = 1$  in Chloroform) war ebenfalls mit derjenigen von (35) vergleichbar.

Die untenstehenden Daten stammen von (35), der in 92%-iger Ausbeute durch Veresterung mit ätherischer Diazomethanlösung in Methanol erhalten wurde.

$C_{13}H_{18}N_2O_5$   
(MG 282)

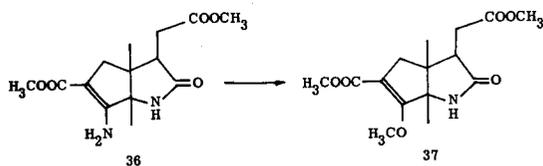
$[\alpha]_D^{23} + 38^\circ$  (extrapoliert),  $c = 1$  in Chloroform

$[\alpha]^{23} + 40^\circ$  (578 nm),  $+ 47^\circ$  (546 nm),  $+ 83^\circ$  (436 nm),  
 $+ 95^\circ$  (405 nm),  $+129^\circ$  (365 nm).

IR (CHCl<sub>3</sub>) u. a. Banden bei  $3420^W$ ,  $1735^S$ ,  $1440^m$ ,  $1175^m$  cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 7,14$  (s, breit, 1H);  $3,78$  (s, 3H);  $3,73$  (s, 3H);  
(A60)  $3,45-3,1$  (m, 1H);  $3,0-2,80$  (m, 4H);  $1,70$  (s, 3H);  
 $1,10$  (s, 3H) ppm.

DC  $R_f = 0,41$  (Essigester)



Eine Lösung von 100 mg (0,338 mMol) (-)-Enamin-Ester (36)<sup>a)</sup> in 1,5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 0,71 ml (2,10 Moläquivalente) 1 m wässriger Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch liess man im verschlossenen Kolben bei Raumtemperatur stehen. Der Reaktionsverlauf wurde am Verschwinden des UV-Absorptionsmaximums bei 279 nm und am Auftreten einer neuen Bande bei 249 nm verfolgt. Nach 160 Stunden verdünnte man die klare und farblose Lösung

a) Siehe Bemerkung a), Seite 123.

mit 50 ml Essigester und schüttelte bei 0° je zweimal mit 5 ml 2 n Kaliumbicarbonatlösung und 2 n Natronlauge aus. Die organische Phase wurde zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockene abgesogen. Gemäss dem Dünnschichtchromatogramm (Essigester) erhielt man 3 mg eines Gemisches von Edukt (36) ( $R_f = 0,22$ ) und (+)-Keton (39) ( $R_f = 0,38$ ). Die beiden basischen Auszüge säuerte man bei 0° vorsichtig mit konzentrierter Phosphorsäure auf  $pH=2$  an und extrahierte mit je zweimal 50 ml Essigester. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Eine Probe des Säureteiles wurde im Schmelzpunktröhrchen erhitzt. Dabei zersetzte sich die Verbindung bei 120-130° unter Gasentwicklung. Die vereinigten Säure- und Enolteile (75 mg) wurden in Methanol mit ätherischem Diazomethan verestert und durch präparative Dickschichtchromatographie mit Essigester als Laufmittel gereinigt. Daraus erhielt man 52 mg (49,5 %) dünn-schichtchromatographisch einheitlichen ( $R_f = 0,36$ , Essigester) Enoläther (37), der einmal aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert, farblose Kristalle vom Smp. 104-107° lieferte. Dieses Material wurde wie folgt charakterisiert:

$C_{15}H_{21}NO_6$   
(MG 311)

IR (CHCl<sub>3</sub>)

u. a. Banden bei 3435<sup>w</sup>, 1730<sup>s</sup> (Schulter), 1705<sup>s</sup>, 1630<sup>m</sup>, 1435<sup>m</sup>, 1330<sup>m</sup>, 1020<sup>m</sup> cm<sup>-1</sup>.

UV (EtOH)

249 nm (3,74)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

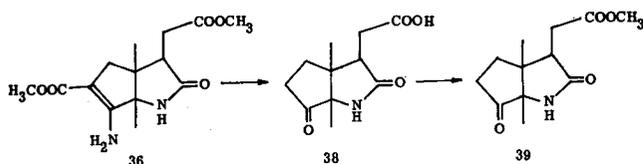
$\delta = 6,24$  (s, breit, 1H); 4,05 (s, 3H); 3,75 (s, 6H);

(A60)

AB-System:  $\delta_A = 2,78$  ( $J=15$ , 1H);  $\delta_B = 2,36$  ( $J=15$ , 1H); 3,25-2,15 (m, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,01 (s, 3H) ppm.

DC

$R_f = 0,36$  (Essigester)



2,22 g (7,5 mMol) (-)-Enamin-Ester (36)<sup>a)</sup> vom Zersetzungspunkt 117-119<sup>0</sup> wurden in 75 ml Dioxan gelöst und mit 37,5 ml (5,0 Moläquivalente) 1 m Salzsäure versetzt (Lösung 6,67 · 10<sup>-2</sup> m). Die farblose und klare Lösung wurde während 30 Stunden unter Stickstoff auf 85-90<sup>0</sup> gehalten. Anschliessend neutralisierte man die auf 0<sup>0</sup> gekühlte Lösung mit 30 ml 1 m Natronlauge und engte sie am Hochvakuum über 2 Kühlfallen bei 50-60<sup>0</sup> auf ca. 20 ml ein. Darauf nahm man die klare Lösung in 200 ml Essigester auf und extrahierte dreimal mit 30 ml 2 n Kaliumbicarbonatlösung. Nach dem einmaligen Waschen der organischen Phase mit gesättigter Kochsalzlösung, dem Trocknen über Natriumsulfat und dem Absaugen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man im Neutral- und Enolteil 60 mg (3,3 % (39) in Bezug auf (36)) eines kristallisierenden Oeles. Das Dünnschichtchromatogramm (Essigester) zeigte einen Hauptfleck für (39) bei Rf = 0,38 und zwei Nebenprodukte mit kleineren Rf-Werten. Die wässrige Phase wurde mit konzentrierter Phosphorsäure auf pH = 2 angesäuert, mit Natriumchlorid gesättigt und dreimal mit 200 ml Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat entwässert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach einstündigem Trocknen am Hochvakuum erhielt man 1,578 g (93,3 % (38) in Bezug auf (36)) gelbe Kristalle eines durchkristallisierten Oeles. Das IR-Spektrum war abgesehen von der etwas schlechteren Auflösung einiger Banden mit dem Analysenspektrum identisch.

Von dieser (+)-Monoketo-Säure (38) kristallisierte man 200 mg viermal aus Aceton/Hexan um, woraus 78 mg weisse Nadeln vom Smp. 174-175<sup>0</sup> resultierten. Die zermörserten Kristalle wurden 4 Tage am Hochvakuum bei 50<sup>0</sup> getrocknet und der Charakterisierung zugeführt (siehe nachstehend).

a) (-)-Enamin-Ester (36): Dabei handelt es sich um ein chromatographiertes Rohprodukt: Rf = 0,22 (Essigester), 1 Fleck; IR-Spektrum: abgesehen von einer wenig intensiven Bande bei 2980 cm<sup>-1</sup> und dem Fehlen einer Schulter bei 1185 cm<sup>-1</sup> mit dem Analysenspektrum identisch.

Die 1,500 g (+)-Monoketo-Säure (38) des obigen Rohproduktes und der vereinigten Mutterlaugen aus den Umkristallisationen wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit einem Ueberschuss ätherischer Diazomethanlösung verestert. Nach dem Absaugen des überschüssigen Diazomethans und der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, sowie einstündigem Trocknen am Hochvakuum bei Raumtemperatur konnten 1,600 g (100% im Bezug auf (38)) blassgelbe Kristalle von (39) gewonnen werden. Das IR-Spektrum unterschied sich zum Analysenspektrum durch eine schwache Schulter bei  $1630\text{ cm}^{-1}$  und eine Bande bei  $1105\text{ cm}^{-1}$ . Dieses Rohprodukt, vereinigt mit den 60 mg aus dem Neutralteil, wurde aus ca. 10 ml Methylenchlorid und portionenweises Zugabe von Diäthyläther umkristallisiert. Dabei erhielt man 1,079 g (63,3%) farblose Kristalle vom Smp.  $133-135^{\circ}$ . Aus der Mutterlauge konnten nochmals 0,212 g (12,4 %) gelbliche Kristalle vom Smp.  $132-134^{\circ}$  gewonnen werden. Die Ausbeuten beziehen sich auf (36). Die nochmalige Umkristallisation des ersten Kristallisates lieferte 0,693 g (40,5 %) weisse Kristalle vom Smp.  $136-138^{\circ}$ . Aus der Mutterlauge und dem zweiten Kristallisat der ersten Kristallisation konnten nochmals 0,200 g (11,7%) farblose Kristalle vom Smp.  $135-136^{\circ}$  erhalten werden. Durch Zugabe von mehr Diäthyläther erhielt man bei  $0^{\circ}$  0,189 g (11 %) blassgelbe Kristalle vom Smp.  $134-135^{\circ}$ . Auf dem Dünnschichtchromatogramm zeigten alle Fraktionen nur 1 Fleck. Die vereinigten Mutterlaugen aus den beiden Kristallisationen, ein gelbes Oel, wurden an der 30-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. 150 ml Methylenchlorid-Essigester 2:1 eluierten 0,235 g dünn-schichtchromatographisch einheitliches (39), das aus Methylenchlorid/Diäthyläther kristallisiert 0,124 g (7,3 %) farblose Kristalle vom Smp.  $134-136^{\circ}$  lieferte.

Die Gesamtausbeute an (39) bezogen auf (36) betrug somit 70,5% an kristalinem Material vom Smp.  $134-138^{\circ}$ .

Zur Analyse gelangte aus einem analogen Ansatz eine viermal aus Methylenchlorid/Diisopropyläther/Hexan umkristallisierte Probe vom Smp.  $137-138^{\circ}$ . Man trocknete die pulverisierten Kristalle 5 Tage am Hochvakuum bei  $60^{\circ}$ .

(+)-Monoketo-Säure (38)

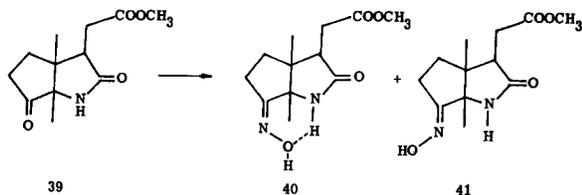
$C_{11}H_{15}NO_4$	gef.	C 58,79	H 6,69	N 6,29 %
(MG 225)	ber.	C 58,65	H 6,71	N 6,22 %

$[\alpha]_D^{23}$	+ 120°, c = 1 in Dioxan
$[\alpha]^{23}$	+ 155° (546 nm), + 370° (436 nm), + 530° (405 nm), +1090° (365 nm).
IR (Nujol)	u. a. Banden bei 3315 <sup>m</sup> , 2800-2500 <sup>w</sup> , 1750 <sup>s</sup> , 1715 <sup>s</sup> , 1655 <sup>s</sup> , 1260 <sup>m</sup> , 1240 <sup>m</sup> , 1195 <sup>s</sup> , 1065 <sup>m</sup> cm <sup>-1</sup> .
NMR (Pyridin-d <sub>5</sub> ) (A100)	$\delta$ = 11,6 (s, breit, 1H); 9,8 (s, breit, 1H); 3,50-3,15 (m, 2H); 3,00-2,20 (m, 4H); 1,90-1,50 (m, 1H); 1,23 (s, 3H); 1,14 (s, 3H) ppm.
MS	m/e = 226 (M <sup>+</sup> +1, 0,9%); 225 (M <sup>+</sup> , 2%) bezüglich 123 als Basis-Pik. Fragmente u. a. 197 (5%), 179 (5%), 169 (32%), 151 (9%), 124 (23%), <u>123</u> (100%), 110 (9%), 94 (5%), 55 (7%), 53 (6%), 42 (17%), 41 (13%), (Pike I $\geq$ 5%).
pK <sub>MCS</sub> *	6,55; Aequivalentgewicht: gef. 227, ber. 225.
(+) - Keton (39)	
C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> (MG 239)	gef. C 60,08 H 7,30 N 5,96 % ber. C 60,24 H 7,16 N 5,85 %
$[\alpha]_D^{23}$	+ 94° (extrapoliert), c = 1 in Chloroform
$[\alpha]^{23}$	+ 98° (578 nm), +116,6° (546 nm), +278° (436 nm), +406° (405 nm), +874° (365 nm).
IR (CHCl <sub>3</sub> )	u. a. Banden bei 3430 <sup>m</sup> , 3280 <sup>w</sup> , 1750 <sup>s</sup> , 1725 <sup>s</sup> (Schulter), 1715 <sup>s</sup> , 1440 <sup>m</sup> , 1380 <sup>m</sup> (Doppelbande), 1172 <sup>m</sup> cm <sup>-1</sup> .
NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (A60)	$\delta$ = 6,60 (s, breit, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,15-2,30 (m, 7H); 2,25-1,92 (m, 1H); 1,90-1,50 (m, 1H); 1,16 (s, 3H); 1,07 (s, 3H) ppm.
MS	m/e = 240 (M <sup>+</sup> +1, 2,3%), 239 (M <sup>+</sup> , 7%) bezüglich 123 als Basis-Pik. Fragmente u. a. 208 (22%), 184 (12%), 183 (89%), 151 (21%), 124 (27%), <u>123</u> (100%), 110 (12%),

95 (8%), 94 (10%), 81 (9%), 67 (8%), 55 (14%),  
53 (10%), 42 (27%), (Pike I  $\geq$  7%).

DC

R<sub>f</sub> = 0,38 (Essigester).



Zu einer Lösung von 478 mg (2,0 mMol) (+)-Keton (39) vom Smp. 130-133<sup>o</sup> in 20 ml Methanol wurde eine solche von 695 mg (10,0 mMol) Hydroxylaminhydrochlorid und 2,72 g (20,0 mMol) Natriumacetat-Trihydrat in 20 ml Wasser gegeben. Die farblose und klare Lösung wurde 30 Stunden bei Raumtemperatur in einem verschlossenen Kolben stehen gelassen. Darauf engte man das Reaktionsgemisch am Hochvakuum über zwei Kühlfallen bei 40<sup>o</sup> auf 10 ml ein, nahm in 100 ml Essigester auf und extrahierte zweimal mit 15 ml Sodalösung. Nach dem nochmaligen Ausschütteln der wässrigen Phasen mit Essigester wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat entwässert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die 508 mg (100 %) farblosen Kristalle vom Smp. 154-156<sup>o</sup> stellten sich als ein Gemisch von (40) und (41) heraus. Das Verhältnis von syn-Oxim (40) zu anti-Oxim (41) liess sich durch Integration der Methylregion des NMR-Spektrums<sup>a)</sup> bei 1,08 und 1,34 ppm für (40) resp. 1,00 und 1,42 ppm für (41) zu 4 : 1 berechnen. (Zuordnung siehe unten). Das IR-Spektrum wies neben schwachen Banden bei 3580 und 3420 cm<sup>-1</sup> eine äusserst starke Absorption bei 3250 cm<sup>-1</sup> auf. Das Dünnschichtchromatogramm (Essigester) zeigte zwei einander berührende, leicht schleppende Flecken. Dieses Rohprodukt wurde im folgenden für Fragmentierungsreaktionen verwendet.

a) NMR-Spektrum: A100 in Aceton-d<sub>6</sub>.

Das Gemisch trotzte einer fraktionierten Kristallisation. Deshalb löste man 100 mg des Rohproduktes in 6 ml Methylenchlorid<sup>a)</sup>, filtrierte die trübe Lösung über Celite, befreite das Filtrat am Wasserstrahlvakuum vom Lösungsmittel und wiederholte das Procedere noch zweimal. Nach einmaliger Kristallisation des chloroformlöslichen Rückstandes aus Chloroform/Hexan erhielt man 36 mg (36 %) (+)-syn-Oxim (40) vom Smp. 164-165<sup>o</sup>. Der Trennungseffekt konnte im IR-Spektrum durch das Verschwinden der Banden bei 3580<sup>w</sup>, 3420<sup>w</sup> und 910<sup>w</sup> cm<sup>-1</sup>, sowie der Schulter bei 1705 cm<sup>-1</sup> verfolgt werden. Durch Spülen des Celite mit Aceton<sup>b)</sup> konnte das zweite Isomere (41) leider nicht rein erhalten werden.

In einem analogen Ansatz wurde das Rohprodukt an der 50-fachen Menge Kieselgel mit Methylenchlorid-Essigester (2:1) als Eluiermittel chromatographiert. Daraus erhielt man 57,7 % mit wenig (41) verunreinigtes (+)-syn-Oxim (40) vom Smp. 160-164<sup>o</sup>. Das NMR-Spektrum<sup>c)</sup> zeigte durch Integration der Methylregion bei 1,30 ppm für (40) und bei 1,42 ppm für (41) weniger als 5 % von (41). Eine Probe wurde noch dreimal aus Methylenchlorid/Diisopropyläther<sup>d)</sup> umkristallisiert. Man löste jeweils in wenig Methylenchlorid, filtrierte durch Watte und liess nach Zugabe von einigen Tropfen Diisopropyläther auskristallisieren. Die weissen Nadeln vom Smp. 164-165<sup>o</sup> wurden zermörsert, 5 Tage bei 50<sup>o</sup> am Hochvakuum getrocknet und der Charakterisierung zugeführt.

Anmerkung: eine bei 0,01 Torr und 140-145<sup>o</sup> sublimierte Probe von reinem (40) isomerisierte gemäss IR-Spektrum zu einem Gemisch von (40) und (41).

syn-anti-Oxim Gemisch (40/41) aus der Reaktion anfallend

IR (CHCl <sub>3</sub> )	u. a. Banden bei 3580 <sup>w</sup> , 3420 <sup>w</sup> , 3250 <sup>m</sup> (breit), 1735 <sup>s</sup> , 1705 <sup>m</sup> (Schulter), 995 <sup>w</sup> , 960 <sup>m</sup> , 910 <sup>w</sup> cm <sup>-1</sup> .
NMR (Aceton-d <sub>6</sub> ) (A100)	δ = 10,20 (s, 0,8H); 9,78 (s, 0,2H); 7,60 (s, breit, 0,8H); 7,00 (s, breit, 0,2H); 3,64 (s, 3H); 3,00-2,22 (m, 5H);

a) Methylenchlorid: einmal unter Stickstoff über Phosphorpentoxid destilliert.

b) Aceton: E. Merck AG, Darmstadt, zur Analyse, Sdp. 55,5-56,5<sup>o</sup>.

c) NMR-Spektrum: A60 in CDCl<sub>3</sub>.

d) Diisopropyläther: einmal unter Stickstoff über Lithiumaluminiumhydrid destilliert.

2,20-1,50 (m, 2H); 1,42 (s, 0,6H); 1,31 (s, 2,4H);  
1,05 (s, 2,4H); 1,00 (s, 0,6H) ppm.

(+)-syn-Oxim (40)

$C_{12}H_{18}N_2O_4$   
(MG 254)

gef. C 56,64 H 7,20 N 11,16 %  
ber. C 56,68 H 7,14 N 11,02 %

$[\alpha]_D^{23}$

+68,5°, c = 1,02 in Chloroform

$[\alpha]^{23}$

+83,5° (546 nm), +154,5° (436 nm), +196° (405 nm),  
+289° (365 nm).

IR (CHCl<sub>3</sub>)

u. a. Banden bei 3250<sup>m</sup> (breit), 1735<sup>s</sup>, 1685<sup>s</sup>, 1000<sup>w</sup>,  
960<sup>m</sup> cm<sup>-1</sup>.

Verdünnungsreihe leider nicht möglich: schlecht CCl<sub>4</sub>  
löslich; CHCl<sub>3</sub>, THF ungünstig wegen Ueberlagerung der  
Bande bei 3250 cm<sup>-1</sup> durch die (C-H)-Banden des Lösungs-  
mittels.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
(A100)

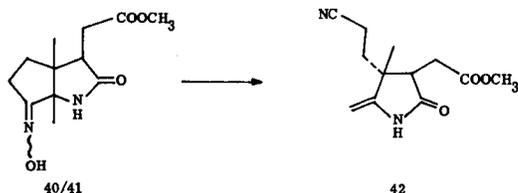
$\delta$  = 10,20 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 3,68 (s, 3H);  
3,00-2,22 (m, 5H); 2,20-1,90 (m, 1H); 1,85-1,50 (m, 1H);  
1,34 (s, 3H); 1,08 (s, 3H) ppm.

MS

m/e = 255 (M<sup>+</sup>+1, 3,5%), 254 (M<sup>+</sup>, 2,7%) bezüglich 237  
als Basis-Pik. Fragmente u. a. 238 (15%), 237 (100%),  
206 (14%), 205 (98%), 177 (41%), 134 (13%), 124 (23%),  
123 (65%), 122 (13%), 113 (10%), 108 (18%), 94 (15%),  
93 (14%), 81 (13%), 80 (11%), 79 (16%), 77 (13%),  
67 (16%), 59 (13%), 55 (25%), 54 (10%), 43 (10%),  
42 (30%), 41 (34%), (Pike I  $\geq$  10%).

DC

Rf = 0,21 (Essigester).



### Fragmentierung des Oxim-Gemisches mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin

Eine Lösung von 203 mg (0,8 mMol) rohem Oxim-Gemisch (syn-Oxim (40) zu anti-Oxim (41) 4 : 1) vom Smp. 154-156<sup>o</sup> in 4 ml Pyridin<sup>a)</sup> wurden mit einer solchen von 168 mg (0,88 mMol) p-Toluolsulfochlorid<sup>b)</sup> in 4 ml Pyridin<sup>a)</sup> versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Stickstoff während 72 Stunden auf 110<sup>o</sup> gehalten und dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 8 Stunden stellte man neben dem Edukt bei Rf = 0,44 (Essigester) einen mit Jod intensiv anfärbenden Fleck fest. Nach 22 resp. 46 Stunden war das Verhältnis von Edukt und Produkt praktisch konstant. Wegen dem Auftreten einer Verunreinigung am Start brach man die Reaktion nach 72 Stunden ab. Die braune aber klare Lösung wurde dann am Hochvakuum über zwei Kühlfallen auf ca. 1 ml eingeeengt, mit 100 ml Methylenchlorid verdünnt und dreimal mit 10 ml 0,2 m Natriumhydrogenphosphat Puffer (pH = 8) ausgeschüttelt. Nach der Extraktion der wässrigen Phasen mit weiteren 50 ml Methylenchlorid entwässerte man die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat, sog das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und entfernte den Rest Pyridin am Hochvakuum innert 1/2 Stunde bei 40<sup>o</sup>. Das braune Oel (210 mg, ca. 100 %) zeigte im IR-Spektrum die schwachen aber charakteristischen Banden für das Nitril (42) bei 2245<sup>w</sup>, 1660<sup>w</sup> (Schulter) und 830<sup>w</sup> cm<sup>-1</sup>. Dieses Rohprodukt wurde durch präparative Dickschichtchromatographie (3 Platten 10 x 20 cm) mit Essigester<sup>c)</sup> als Laufmittel gereinigt.

a) Pyridin: Fluka AG, Buchs, puriss., p.a., 99,8 % (GC), Sdp. 115-116<sup>o</sup>.

b) p-Toluolsulfochlorid: Fluka AG, Buchs, puriss., p.a., Smp. 67-69<sup>o</sup>.

c) Essigester: zwecks Entsäuerung über basischem Aluminiumoxid aufbewahrt.

Die erste Fraktion ( $R_f = 0,34 - 0,48$ ) wog 57 mg (30,2 %) und zeigte auf dem Dünnschichtchromatogramm (Essigester) noch eine Verunreinigung am Start. Deshalb destillierte man das gelbe Oel im Kugelrohr bei 0,01 Torr und 200-210°. Das NMR-Spektrum des farblosen Oeles (47 mg, 24,9 %) wies bei 1,01 und 1,29 ppm zwei schwache Pike auf, die (40) zugeordnet werden können. Eine nochmalige analoge präparative Dickschichtchromatographie und Kugelrohrdestillation lieferten 31 mg (16,4 %) eines kristallisierenden Oeles vom Smp. 128-132°, das der Charakterisierung zugeführt wurde<sup>a)</sup>. Zur Messung der Drehung wurde das NMR-Material bei 105-110° und 0,005 Torr sublimiert (siehe unten).

Anmerkung: Das UV-Spektrum einer bei 115° und 0,01 Torr sublimierten Probe (42) änderte sich im optischen Feinsprit gelöst, während 2 Wochen nicht merklich:  $\lambda_{\text{Max}} = 222 \text{ nm}$  (4,06).

Die zweite Fraktion ( $R_f = 0,13 - 0,30$ ) des Dickschichtchromatogrammes lieferte 93 mg (49,2 %) Edukt. Aus dem NMR-Spektrum stellte man durch Integration der Methylregion weniger als 5 % von (41) fest. Die Pike bei  $\delta = 7,00$  und 9,78 ppm für (41) waren verschwunden. Dieses Material wurde im weiteren für die pyrolytische Fragmentierung verwendet.

Nitril (42)

$C_{12}H_{16}N_2O_3$	gef.	C 61,22	H 6,93	N 11,66 %
(MG 236)	ber.	C 61,00	H 6,83	N 11,86 %
$[\alpha]_D^{23}$	0°, $c = 1,00$ in Chloroform			
$[\alpha]^{23}$	keine Drehung bei 546, 436, 405 und 365 nm.			
IR (CHCl <sub>3</sub> )	u. a. Banden bei 3420 <sup>W</sup> , 3195 <sup>W</sup> (breit), 2245 <sup>W</sup> , 1730 <sup>S</sup> , 1688 <sup>m</sup> , 1660 <sup>S</sup> , 1460 <sup>W</sup> , 1380 <sup>W</sup> , 1170 <sup>S</sup> , 830 <sup>W</sup> cm <sup>-1</sup> .			
UV (EtOH)	222 nm (4,08)			
NMR (CDCl <sub>3</sub> )	$\delta = 8,22$ (s, breit, 1H); AB-System: $\delta_A = 4,34$ (J=2, 1H),			
(A100)	$\delta_B = 4,18$ (J=2, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,00-2,65 (m, 2H);			
	2,60-2,20 (m, 3H); 2,10-1,60 (m, 2H); 1,18 (s, 3H) ppm.			

a) Auf eine Umkristallisation wurde absichtlich verzichtet, da dieser Verbindungstyp feuchtigkeitsempfindlich ist.

MS  $m/e = 237 (M^+ + 1, 1, 2\%), 236 (M^+, 5\%)$  bezüglich 123 als Basis-Pik. Fragmente u. a. 205 (12%), 183 (20%), 151 (15%), 150 (7%), 136 (6%), 124 (14%), 123 (100%), 122 (15%), 108 (8%), 94 (8%), 93 (6%), 91 (5%), 81 (7%), 79 (9%), 77 (8%), 67 (7%), 59 (6%), 55 (17%), 53 (9%), 42 (10%), 41 (15%), (Pike I  $\geq$  5%).

DC  $R_f = 0,44$  (Essigester).

#### Fragmentierung des Oxim-Gemisches mit p-Toluolsulfochlorid und Kaliumtertiärbutanolat in Tetrahydrofuran

Eine auf 0° gekühlte Lösung von 101,6 mg (0,4 mMol) Oxim-Gemisch (syn-Oxim (40) zu anti-Oxim (41) 4 : 1) vom Smp. 154-156° in 5 ml Tetrahydrofuran<sup>a)</sup> versetzte man unter Stickstoff und Rühren mit 0,565 ml (1,05 Moläquivalente) 0,745 m Kaliumtertiärbutanolat in tertiär Butanol. Darauf tropfte man 80 mg (0,42 mMol) p-Toluolsulfochlorid<sup>b)</sup> in 1 ml Tetrahydrofuran<sup>a)</sup> gelöst dazu. Die Lösung wurde beim Rühren bei Raumtemperatur nach kurzer Zeit wegen des ausgefallenen Kaliumchlorides trüb. Nach 30-minütiger Reaktionszeit gab man immer noch unter Stickstoff und Rühren nochmals 1,05 Moläquivalente Base zu. Nach einer Reaktionszeit von 30 Minuten engte man das Reaktionsgemisch am Hochvakuum bei Raumtemperatur über eine Kühlfalle auf 1 - 2 ml ein, nahm in 50 ml Essigester auf und schüttelte zweimal mit 10 ml 0,2 m Natriumhydrogenphosphat-Puffer (pH = 8) aus. Nach der Extraktion der wässrigen Phasen mit 50 ml Essigester trocknete man die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach der Kugelrohrdestillation (0,01 Torr, 160-165°) erhielt man 75 mg (79,5 %) eines gelben Oeles. Das Dünnschichtchromatogramm (Essigester) zeigte drei Flecken und kein Edukt mehr :  $R_f = 0,44$  (42), kurz vor dem Nitril ein schwacher Fleck und bei  $R_f = ca. 0,1$  ein unbekanntes Nebenprodukt. Das UV-Spektrum ( $\lambda_{Max} = 222$  nm,

a) Tetrahydrofuran: einmal unter Stickstoff über Lithiumaluminiumhydrid destilliert.

b) p-Toluolsulfochlorid: Fluka AG, Buchs, puriss., p. a., Smp. 67-69°.

$\xi = 9000$ ) wies eine analytische Ausbeute von 75 % auf.

Ein präparatives Dickschichtchromatogramm mit Essigester <sup>a)</sup> als Laufmittel lieferte 13 mg einer unbekanntes Verbindung mit  $R_f = \text{ca. } 0,50$ , deren Struktur nur mit einem IR-Spektrum belegt ist; keine Bande bei 3600-3100, u.a. Banden bei 2245<sup>w</sup>, 1735<sup>s</sup>, 1655<sup>s</sup>, 1600<sup>m</sup>  $\text{cm}^{-1}$ . Eine zweite Fraktion ergab 46 mg (48,7 %) eines kristallisierenden Oeles (DC schwache Verunreinigung bei  $R_f = 0,1-0,15$ ), das einmal sublimiert (130-135<sup>o</sup>, 0,01 Torr) 42 mg (44,5 %) Nitril (42) als farblose Kristalle vom Smp. 130-132<sup>o</sup> lieferte. Die Identität wurde durch Vergleich des  $R_f$ -Wertes, des IR- und UV-Spektrums mit dem aus der Fragmentierung mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin erhaltenen Material bewiesen.

In einem analogen Ansatz mit syn-Oxim (40) konnte das Nitril (42) in 42,8%iger Ausbeute gewonnen werden. Die Struktur wurde durch  $R_f$ -Wert, IR-, UV- und NMR-Spektrum bewiesen. Bei diesem Ansatz konnte auch keine Drehung ( $[\alpha]_D^{23} = 0^o$ ,  $c = 0,98$  in Chloroform) festgestellt werden.

#### Pyrolytische Fragmentierung des (+)-syn-Oxims (40)

50,8 mg (0,2 mMol) (+)-syn-Oxim (40) vom Smp. 161-163<sup>o</sup> wurden in einem Glühröhrchen eingeschmolzen und 30 Minuten auf 200<sup>o</sup> erhitzt. Darauf schlug man das erkaltete Röhrchen auf und destillierte (200<sup>o</sup>; 0,01 Torr) das Produkt direkt aus dem braunen Oel heraus. Die 39,5 mg (84 %) zeigten auf dem Dünnschichtchromatogramm (Essigester) neben (42) ( $R_f = 0,44$ ) noch zwei Verunreinigungen mit kleinerem  $R_f$ -Wert. Aus dem UV-Spektrum schätzte man eine spektroskopische Ausbeute an (42) von 50-55 % ab.

Aus der dickschichtchromatographischen Reinigung und anschliessenden Sublimation (130-140<sup>o</sup>; 0,01 Torr) resultierten 14 mg (29,5 %) eines farblosen Oeles. Das IR-Spektrum war abgesehen von einer etwas schwächeren Bande bei 1688  $\text{cm}^{-1}$  und dem Auftreten einer Bande von geringer Intensität bei 1125  $\text{cm}^{-1}$  mit dem Analysenspektrum identisch. Die Integration der Methylregion bei 1,18 und 1,30 ppm des NMR-Spektrums zeigte, dass ein Gemisch von (42) und (42E) im

---

a) Essigester: zwecks Entsäuerung über basischem Aluminiumoxid aufbewahrt.

Verhältnis von ca. 2 : 1 vorlag. Neben dem bei 4,26 ppm zentrierten AB-System von (42) trat ein weiteres, um 0,05 ppm nach tieferem Feld verschobenes, AB-System auf, das (42E) zugeordnet wurde.



478 mg (2,0 mMol) dünn-schichtchromatographisch einheitliches (+)-Keton (39) vom Smp. 130-132<sup>o</sup> wurden in 80 ml Tetrahydrofuran<sup>a)</sup> gelöst und mit 4,44 g (20,0 mMol) pulverisiertem Phosphorpentasulfid<sup>b)</sup> versetzt. Das heterogene Gemisch wurde im verschlossenen Kolben unter Stickstoff bei Raumtemperatur stark gerührt. Dabei setzte sich schon nach kurzer Zeit an der Kolbenwand eine galler-tige Masse ab. Ein Dünnschichtchromatogramm des Reaktionsgemisches nach 1 Stunde zeigte schon kein Edukt mehr. Nach 5 Stunden filtrierte man zur gro-ben Abtrennung der Phosphorverbindungen durch Celite, wusch mit 30 ml Tetrahydrofuran<sup>a)</sup>, dann mit 50 ml Methylenchlorid<sup>c)</sup> und entfernte die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Die weitere Reinigung erfolgte durch ein Filtrationschromatogramm an der 30-fachen Menge Kieselgel, wobei sich auf der Säule eine schwarze Zone bildete. 400 ml Methylenchlorid-Essigester 10:1 eluieren 609 mg (> 100 %) eines blassgelben Oeles. Die Kristallisation aus Methylenchlorid/Hexan lieferte 341 mg (67 %) farblose Plättchen vom Smp. 134-136<sup>o</sup>. Aus der Mutterlauge konnten nochmals 39 mg (7,6 %) farblose Kristalle vom Smp. 129-132<sup>o</sup> erhalten werden.

Die Charakterisierung erfolgte mit noch dreimal aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiertem Material vom konstanten Smp. 140-141<sup>o</sup>. Die glänzenden Kri-

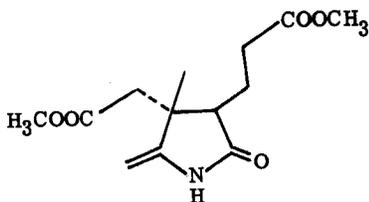
- a) Tetrahydrofuran: einmal unter Stickstoff über Lithiumaluminiumhydrid destil-liert.  
 b) Phosphorpentasulfid: Fluka AG, Buchs, purum, nicht mehr weiter gereinigt.  
 c) Methylenchlorid: einmal unter Stickstoff über Phosphorpentoxid destilliert.

stalle wurden zerrieben und 6 Tage am Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

$C_{12}H_{17}NO_3S$	gef.	C 56,39	H 6,73	N 5,48	S 12,76 %
(MG 255)	ber.	C 56,46	H 6,71	N 5,49	S 12,56 %
$[\alpha]_D^{23}$	+ 129 <sup>o</sup> , c = 1 in Chloroform				
$[\alpha]^{23}$	+ 166 <sup>o</sup> (546 nm), + 393,6 <sup>o</sup> (436 nm), + 540 <sup>o</sup> (405 nm).				
IR (CHCl <sub>3</sub> )	u. a. Banden bei 3400 <sup>w</sup> , 3200 <sup>w</sup> (breit), 1745 <sup>s</sup> , 1480 <sup>s</sup> , 1440 <sup>s</sup> , 1410 <sup>m</sup> , 1390 <sup>s</sup> , 1375 <sup>s</sup> , 1172 <sup>s</sup> , 1085 <sup>m</sup> cm <sup>-1</sup> .				
UV (EtOH)	274 nm (4,13)				
NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (A100)	$\delta$ = 8,36 (s, breit, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,45-3,15 (m, 2H); 2,75-2,05 (m, 4H); 1,95-1,40 (m, 1H); 1,24 (s, 3H); 1,08 (s, 3H) ppm.				
MS	m/e = 257 (M <sup>+</sup> +2, 3, 4%), 256 (M <sup>+</sup> +1, 7, 5%), 255 (M <sup>+</sup> , 46%) bezüglich 139 als Basis-Pik. Fragmente u. a. 224 (12%), 199 (18%), 194 (27%), 167 (55%), 140 (28%), <u>139</u> (100%), 95 (10%), 79 (10%), 77 (13%), 55 (10%), 53 (13%), 42 (20%), 41 (18%), 39 (13%), (Pike I $\geq$ 10%).				
DC	Rf = 0,56 (Essigester)				

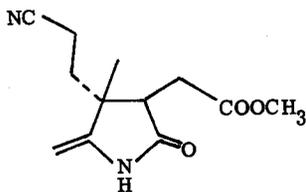
### Zusammenfassung

- Es wird die Darstellung eines optisch aktiven Vorläufers des Ring B vom Vitamin B<sub>12</sub> beschrieben.



17

- Ausgehend von der negativ drehenden (-)-Nor-Dilactonsäure (5) konnte in einer siebenstufigen Reaktionsfolge ein optisch aktives Ring D-Derivat dargestellt werden.



42

Literaturverzeichnis

- 1) E. L. Rickes, E. Brink, F. R. Koniuszy, T. N. Wood, K. Folkers, *Science*, 107, 396 (1948)
- 2) E. L. Smith, L. F. J. Parker, *J. biol. Chemistry*, 43, VIII (1948)
- 3) D. C. Hodgkin, J. Pickworth, J. H. Robertson, K. N. Trueblood, P. J. Prosen, J. G. White, *Nature*, 176, 325 (1955)
- 4) D. C. 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.*, A 242, 228 (1957)
- 5) I. U. P. A. C., *Nomenclature of Organic Chemistry*, Butterworths, London 1958, p. 58
- 6) E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribi, H. Gschwend, E. F. Meyer, M. Pesaro, R. Scheffold, *Angew. Chem.*, 76, 393 (1964)
- 7) R. Scheffold, E. Bertele, M. Pesaro, A. Eschenmoser, Vortrag an der Sommerversammlung der Schweiz. Chem. Ges. Zürich, 10. Oktober 1964
- 8) W. Friedrich, G. Gross, K. Bernhauer, P. Zeller, *Helv.*, 43, 704 (1960)
- 9) R. B. Woodward, Harvard Universität in Cambridge/Mass. Vortrag an der Geburtstagsfeier von Prof. L. Ruzicka in Zürich, September 1967
- 10) P. Löliger, Diss. ETH 1967
- 11) J. Wild, Diss. ETH 1964
- 12) U. Locher, Diss. ETH 1964
- 13) A. Wick, Diss. ETH 1964
- 14) W. E. Bachmann, W. S. Struve, *Org. React. I*, 53 (1942)
- 15) J. Sims, unveröffentlichte Arbeiten in unserem Laboratorium.
- 16) H. Gschwend, unveröffentlichte Arbeiten in unserem Laboratorium.
- 17) E. Bertele, Diss. ETH 1963

- 18) R. Scheffold, Diss. ETH 1963
- 19) T. Bogard, unveröffentlichte Arbeiten in unserem Laboratorium
- 20) L. Werthemann, Diss. ETH 1967
- 21) P. Dubs, Diss. ETH, noch nicht erschienen
- 22) A. Yogev, Y. Mazur, J. Amer. chem. Soc., 87, 3520 (1965)
- 23) R. Wiederkehr, unveröffentlichte Arbeiten in unserem Laboratorium
- 24) G. Wittig, F. Wingler, Ann., 656, 18 (1962)
- 25) G. Wittig, F. Wingler, Ber. deutsch. chem. Ges., 97, 2146 (1964)
- 26) M. Roth, Diss. ETH, noch nicht erschienen
- 27) A. Fischli, Diss. ETH 1967
- 28) E. Winnacker, Diss. ETH 1968
- 29) W. Neudert, H. Röpke, Steroid-Spektrenatlas, Springer Verlag, 320 (1965)
- 30) R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl, H. Huber, Ber. deutsch. chem. Ges., 99, 2526 (1966)
- 31) H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber, A. Eschenmoser, Helv., 48, 1747 (1965)
- 32) C. A. Grob, Bull. Soc. chim. France, 1360 (1960)
- 33) A. W. Hofmann, Ber. deutsch. chem. Ges., 11, 340 (1878)
- 34) W. Walter, K. - D. Bode, Angew. Chem., 78, 517 (1966): Uebersichtsarbeit
- 35) Y. Yamada, unveröffentlichte Arbeiten in unserem Laboratorium
- 36) W. Simon, Helv., 41, 1835 (1950)
- 37) D. Wegmann, W. Simon, Helv., 45, 962 (1962)
- 38) H. Meerwein, V. Hederich, K. Wunderlich, Arch. Pharmaz., 291, 541 (1958)

Seite Leer /  
Blank leaf

## Lebenslauf

Am 28. April 1940 wurde ich in Zürich geboren. Nach dem Besuch der Primar- und Sekundarschule in Zürich bereitete ich mich auf die eidgenössische Maturität vor, deren Prüfung ich im Frühjahr 1960 in Bern ablegte. Im gleichen Jahr begann ich das Chemiestudium an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich, welches ich im Frühjahr 1965 mit dem Diplom als Ingenieur-Chemiker abschloss. Seither arbeite ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Eschenmoser am organisch-chemischen Institut der ETH an der vorliegenden Promotionsarbeit. Seit Oktober 1967 war ich ausserdem als Praktikumsassistent tätig.

Zürich, im Juli 1968

René Wiederkehr

Seite Leer /  
Blank leaf