

Prom. Nr. 3492

**Synthetische Versuche
in Richtung auf natürlich vorkommende
Corinoide**

Von der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften
genehmigte

PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von

JOST WILD

dipl. Ing.-Chem. ETH

von St. Gallen und Thuisis (Kt. Graubünden)

Referent: Herr Prof. Dr. A. Eschenmoser

Korreferent: Herr Prof. Dr. O. Jeger

Juris-Verlag Zürich
1964

**Seite Leer /
Blank leaf**

Meinen lieben Eltern
und
meiner lieben Frau Monica
in Dankbarkeit gewidmet

**Seite Leer /
Blank leaf**

Meinem sehr verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. A. Eschenmoser,

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

**Seite Leer /
Blank leaf**

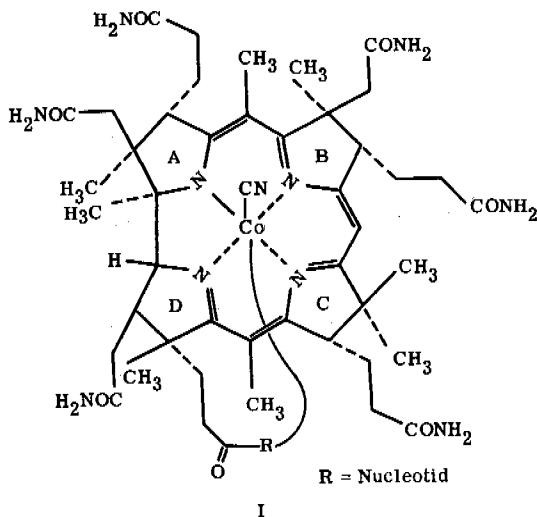
Inhaltsverzeichnis

Einleitung	9
Problemstellung	12
Theoretischer Teil	14
Experimenteller Teil	44
Zusammenfassung	66

**Seite Leer /
Blank leaf**

Einleitung

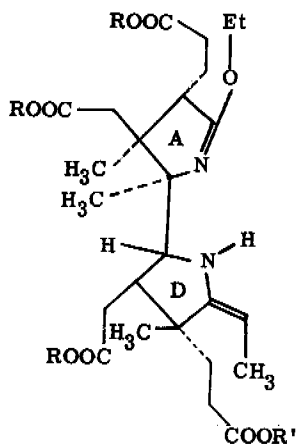
Das neuartige makrocyclische Ringsystem des Vitamin B₁₂ ist das Corrin¹⁾. Die Konstitution dieses ungewöhnlich interessanten, den Porphyrinen verwandten Systems wurde im Jahre 1955 mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse²⁾ aufgeklärt. Ueber das chemische Verhalten des Corrins hatte man bis vor kurzem nur spärliche Kenntnisse, denn einerseits erfolgte die Strukturermittlung mit physikalischen Methoden und andererseits berührten die schon viel früher begommenen Untersuchungen der Chemie des Vitamin B₁₂³⁾ hauptsächlich dessen periphere Gruppierungen. Im hiesigen Laboratorium wurde deshalb schon vor einiger Zeit ein synthetischer Zugang zu diesem heterocyclischen Ringsystem in Angriff genommen und vor kurzem auch erfolgreich realisiert^{4) 5) 6) 7)}. Dabei wurde bei der Planung der Synthese darauf geachtet, dass nicht nur Verbindungen vom Typus des Corrins dargestellt werden können, sondern auch auf diesem Wege eine Totalsynthese des Vitamin B₁₂ (I) möglich sein sollte.



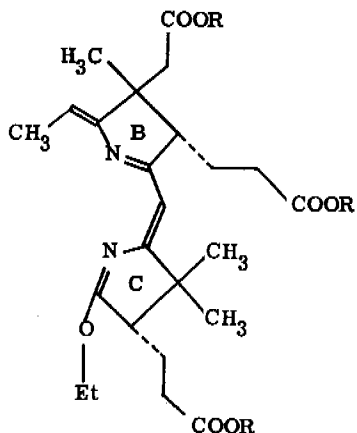
- 1) I. U. P. A. C. "Nomenclature of Organic Chemistry 1957", Butterworths, London (1958) p. 58.
- 2) D. C. Hodgkin, J. Kamper, J. Lindsey, M. McKay, J. Pickworth, J. H. Robertson, C. B. Shoemaker, J. G. White, R. J. Prosen, K. N. Trueblood, Proc. Roy. Soc. London A 242, 228 (1957).
- 3) E. L. Smith, Vitamin B₁₂, Methuen, London, 1960.
- 4) R. Scheffold, Dissertation ETH, 1963.
- 5) E. Berteles, Dissertation ETH, 1963.
- 6) H. P. Gribi, Dissertation ETH, 1963.
- 7) M. Pesaro, F. Elsinger, H. Gschwend, unveröffentlichte Arbeiten.

Beim Aufbau dieses Naturstoffs tritt neben die Schwierigkeit der Darstellung des ungesättigten makrocyclischen Systems das Problem der Synthese der vier hochsubstituierten stickstoffhaltigen Fünfringe mit ihren insgesamt neun asymmetrischen Kohlenstoffatomen.

In Analogie zur verwirklichten Synthese des Corrin-Systems, wird das Problem des Aufbaus des Vitamin B₁₂ in verschiedene Teilprobleme zerlegt. So sieht diese Planung zunächst die Darstellung der vier Fünfringe vor. In einem weiteren Schritt sollte dann aus den Ringen A und D die linke Hälfte IIa, respektive aus den Ringen B und C die rechte Hälfte IIb des gewünschten Systems I aufgebaut werden.



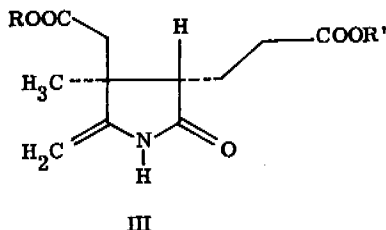
IIa



IIb

Diese Partialstrukturen IIa und IIb befinden sich gesamthaft betrachtet auf der gleichen Oxydationsstufe wie das Vitamin B₁₂ und besitzen je ein Zentrum nukleophiler bzw. elektrophiler Reaktivität, die als Verknüpfungspunkte für die schliesslich durchzuführende Kondensation der beiden Molekelhälften zu I geeignet sein dürften. Die Synthese der vier Fünfringe muss demnach möglichst von einer Verbindungsklasse ausgehen, die einerseits den Aufbau der Partialstrukturen IIa und IIb gestattet, andererseits aber auch dem Umstand Rechnung trägt, dass neun asymmetrische Kohlenstoffatome aufgebaut werden müssen.

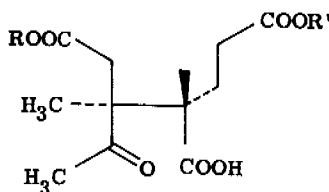
Diesen beiden Anforderungen sollte z. B. Verbindung III gerecht werden:



In der dargestellten Form stellt sie bereits den Ring B der Vitamin B₁₂-Molekel dar; im weiteren dürfte sie eventuell Ausgangspunkt von stereospezifischen Synthesen der Ringe A und C bilden. Ausserdem verfügt III über die zum Aufbau der beiden Hälften IIa und IIb erforderlichen Voraussetzungen, indem die Molekel in der vorliegenden Enamidstruktur auf der Seite der exocyclischen Doppelbindung Donoreigenschaften, auf der Seite der Carbonylgruppe aber Acceptoreigenschaften zeigt, die durch Ueberführen dieser funktionellen Gruppe in den entsprechenden Lactimäther noch verstärkt werden können.

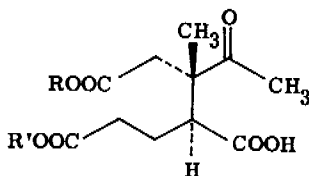
Problemstellung

Der in der Einleitung erwähnte Ring B lässt sich nach einer von R. Scheffold⁴⁾ ausgearbeiteten Methode aus dem folgenden Zwischenprodukt darstellen.



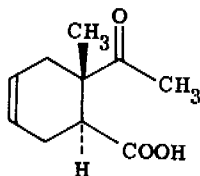
IV a

Das Säureamid dieser Monocarbonsäure sollte durch die vielen Substituenten bedingt, in cyclischer Form vorliegen. Aus diesem Produkt dürfte sich dann durch Wasserabspaltung beim Erhitzen unter vermindertem Druck die gewünschte Enamidstruktur erhalten lassen. Säure IV a wird auch durch das folgende Formelbild



IV b

veranschaulicht, wobei ersichtlich wird, dass V

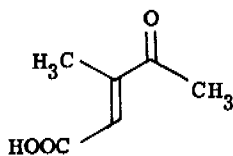


V

ein sehr gutes Zwischenprodukt einer derartigen Synthese darstellen sollte. Oxydative Oeffnung des Cyclohexenringes und nachfolgende selektive Kettenverlängerung

um ein C-Atom führen zu einer Vorstufe von IV. Ein grosser Vorteil einer solchen über ein Cyclohexenderivat führenden Synthese liegt darin, dass derartige Systeme konstellativ eindeutiger sind, während bis heute über den sterischen Verlauf von Reaktionen an Fünfringen noch sehr wenig Erfahrungen bestehen.

Eine Diensynthese nach Diels - Alder liefert den besten Zugang zu V. Mit Hilfe dieser Reaktion lässt sich in einem Schritt das Gerüst mit allen Substituenten aufbauen, während gleichzeitig eine Kontrolle über die Stereochemie möglich ist. Als Dienophil für den Umsatz mit Butadien kommt β -Methyl- β -acetyl-acrylsäure VI in Frage. Da gemäss dem ersten sterischen Auswahlgesetz von K. Alder⁸⁾ die zwei Substituenten im Dienophil die gleiche relative Konfiguration aufweisen müssen, wie sie im Endprodukt erwünscht ist, ist es erforderlich, die trans-Form der entsprechenden Acrylsäure zu verwenden.

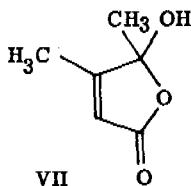


VI

8) J. G. Martin, R. K. Hill, Chem. Revs. 61, 537 (1961).

THEORETISCHER TEIL

Um die bis heute nur in einem Patent ^{*)} erwähnte β -Methyl- β -(trans)-acetylacrylsäure ⁹⁾ synthetisch darzustellen, war es zunächst naheliegend, eine Aldolkondensation von Glyoxylsäure mit 2-Butanon zu versuchen. Wie H. Haeussler und W. Schacht ¹⁰⁾ am Beispiel des 2-Butanons bei der Kondensation mit Zimtaldehyd zeigen konnten, tritt bei der säurekatalysierten Reaktion Kondensation in 3-Stellung des Ketons ein, während diese Autoren bei der basenkatalysierten Aldolisierung Reaktion in 1-Stellung feststellten. Eine mögliche Erklärung für diese experimentellen Befunde könnte darin gesehen werden, dass bei der sauren Katalyse das Enol direkt gebildet wird. In einem Primärschritt wird die konjugierte Säure des Ketons gebildet, aus welcher im Falle eines unsymmetrischen Ketons bevorzugt das Enol mit der stabileren Doppelbindung entstehen wird. Da jeder Alkylsubstituent eine Doppelbindung um 2,5 Cal/Mol stabilisiert ¹¹⁾, sollte eine Säurekatalyse im Falle des 2-Butanons zu einer C₂-C₃ Enolisierung führen und die Kondensation in der gewünschten Richtung ablaufen. Weil die Glyoxylsäure nur als Monohydrat kristallisiert, schien uns die sonst übliche Verwendung von gasförmigem Chlorwasserstoff wenig sinnvoll, sodass wir unsere Kondensationen vorerst in konzentrierter, wässriger Salzsäure ausführten. Bei Zimmertemperatur konnte auf diese Weise in 20-proz. Ausbeute, bei Ausführung der Reaktion bei erhöhter Temperatur in 95-proz. Ausbeute, ein öliges Produkt isoliert werden, das mit Hilfe physikalischer Daten als die Pseudosäure VII



*) Vgl. Bemerkungen hiezu auf S. 17.

9) Zur cis-trans Nomenklatur bezüglich der Doppelbindung vgl. die von R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Experientia* 12, 81 (1956), postulierten Normen zur R-S Nomenklatur.

10) H. Haeussler, W. Schacht, *Chem. Ber.* 83, 129-130 (1950).

11) E. S. Gould, "Mechanism & Structure in Organic Chemistry" Holt & Co., New York 1959, p. 383.

erkannt wurde. Diese Verbindung weist einen pK_{MCS}^* -Wert von 9,14 auf, d.h. sie ist ungefähr 300 mal weniger sauer als Zimtsäure¹²⁾ (pK_{MCS}^* 6,68 \pm 0,14) oder zehnmal weniger sauer als Tiglinsäure¹²⁾ (pK_{MCS}^* 7,64 \pm 0,07). Diese Zahlen bedeuten, dass das Pseudosäuregleichgewicht um einen Faktor von ungefähr 300 auf der Seite der tautomeren cyclischen Form der β -Methyl- β -(cis)-acetyl-acrylsäure liegen muss. Im Ultraviolettpektrum zeigt die Verbindung ein Absorptionsmaximum bei λ_{max} 218 m μ (ϵ = 7350). Im Protonenresonanzspektrum tritt ein Singlettsignal bei δ = 1,67 auf, welches den drei Protonen der (bei der Pseudosäurebildung partizipierenden) Acetylgruppe entspricht. Die olefinständige Methylgruppe gibt Anlass zu einem Dublettsignal bei δ = 2,1 mit einer Kopplungskonstanten J von ungefähr 1,5 Hz, während das für diese Aufspaltung verantwortliche Vinylproton als Quadruplett bei δ = 5,77 mit der gleichen Kopplungskonstanten sichtbar ist. Das Spektrum zeigt also die für 1,3-Kopplung über eine Doppelbindung charakteristischen kleinen J-Werte. Dem Pseudosäureproton schliesslich kann ein breites Singlettsignal bei δ = 4,90 zugeordnet werden. In Übereinstimmung mit der cyclischen Struktur der Säure zeigt sich im Offsetgebiet des Kernresonanzspektrums kein Signal für das Carboxylproton. Im infraroten Spektralbereich absorbiert die Verbindung u. a. bei 1730 cm⁻¹ (ν C=O) und 1650 cm⁻¹ (ν C=C). Einen weiteren Beweis bezüglich der cis-Konfiguration der so erhaltenen Acrylsäure lieferte der Haloformabbau. Dabei bildete sich unter Einwirkung einer Hypojoditlösung bei Zimmertemperatur in 80-proz. Ausbeute eine Säure VIII C₅H₆O₄ vom Schmelzpunkt 89^o, die erwartungsgemäss bezüglich Infrarotspektrum, Schmelzpunkt und Mischprobe mit einer authentischen Probe von Citraconsäure identisch war.

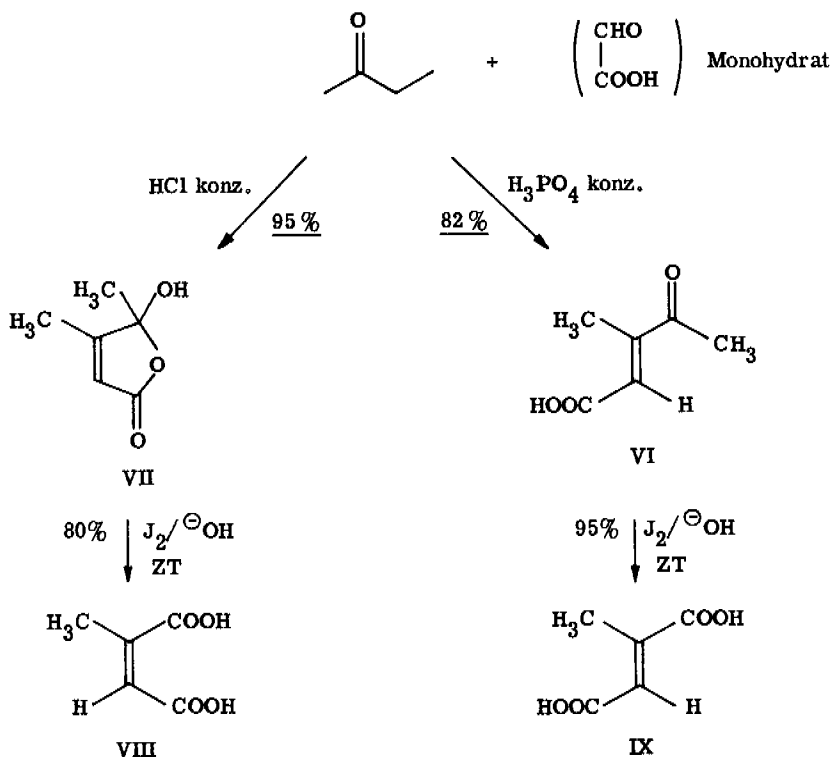
Untersuchungen von R. E. Lutz et al.¹³⁾¹⁴⁾ ergaben, dass cis- β -Aroyl-acrylsäuren keine Tendenz zur Bildung cyclischer Formen aufweisen. Im Gegensatz dazu bilden cis- α und β -Methyl, α , β -Dimethyl und α , β -Dibromoacrylsäuren bei der säurekatalysierten Veresterung cyclische Derivate. Ferner gelang es diesen Autoren mit Hilfe der Ultraviolettpektroskopie zu zeigen, dass sowohl cis- α -Methyl- und cis- β -Methyl- β -aroyl-acrylsäuren in alkoholischer Lösung in der Pseudosäureform vorliegen.

12) W. Simon, P. F. Sommer, Zusammenstellung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve/Wasser, Bd. II, Juris-Verlag, Zürich 1961.

13) R. E. Lutz, P. S. Bailey, Chi-Kang Dien, J. W. Rinker, J. Amer. chem. Soc. 75, 5039 (1953).

14) R. E. Lutz, G. W. Scott, J. org. Chem. 13, 284 (1948).

Im weiteren Verlauf der Versuche zur trans-Säure zu gelangen, wurden andere Kondensationsreaktionen versucht. So hoffte man mit einer Knoevenagelkondensation zwischen Malonsäure und Butandion-(2,3) und nachfolgender Decarboxylierung, einer Reformatzky-Synthese mit Bromessigsäuremethylester an Butandion-(2,3), oder mit einer Wittig-Reaktion zwischen demselben Diketon und Triphenylphosphincarbomethoxymethylen zum gewünschten Produkt zu kommen. Alle diese Versuche, wie auch eine modifizierte Wittig-Reaktion nach H. J. Bestmann¹⁵⁾ zwischen 3-Brombutanon-(2) und Triphenylphosphincarbomethoxymethylen, führten aber nicht zum Ziel, indem entweder keine, oder dann uneinheitlich verlaufende Reaktionen eintraten.



15) H. J. Bestmann, H. Schulz, *Angew. Chem.* **73**, 620 (1961).

Das Problem fand seine Lösung schliesslich in der Kondensation von Glyoxylsäure mit 2-Butanon in Gegenwart von konzentrierter Phosphorsäure bei 80°. Die auf diese Weise in 82-proz. Ausbeute darstellbare, bei 71-72° schmelzende β -Methyl- β -acetyl-acrylsäure zeigt im Infrarotspektrum u. a. Banden bei 1689 cm^{-1} (ν C=O) mit intensiver Schulter bei 1705 cm^{-1} (ν COOH) und 1639 cm^{-1} (ν C=C). Im ultravioletten Spektralbereich weist die Substanz ein Absorptionsmaximum bei λ 232 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 11\,600$) auf. Im Protonenresonanzspektrum ist eine 1,3-Kopplung mit den charakteristischen kleinen Kopplungskonstanten von J ungefähr 1,5 Hz zwischen der olefinständigen Methylgruppe und dem Vinylproton erkennbar; diese Methylgruppe gibt Anlass zu einem Dublettsignal bei $\delta = 2,24$, das Vinylproton führt zu einem Quadruplettsignal bei $\delta = 6,60$ ppm. Die drei Protonen der Acetylgruppe können einem Singlettsignal bei $\delta = 2,42$ und das Säureproton einem Singlettsignal bei $\delta = 11,30$ ppm zugeordnet werden. Die Verbindung zeigt einen pK_{MCS}^* -Wert von 5,43, sie ist also mehr als zehnmal so sauer wie zum Beispiel die Zimtsäure ($\text{pK}_{\text{MCS}}^* 6,68 \pm 0,14$), eine Tatsache, die ihre Erklärung wohl in der β -ständigen Acetylgruppe findet. Die Titration ergab ein Äquivalentgewicht von 128 (theoret. 128). Zur Bestätigung der Resultate der Instrumentalanalyse führte man einen Haloformabbau durch. Dabei erhielt man beim Einwirkenlassen von Natriumhypoiodat bei Zimmertemperatur in 95-proz. Ausbeute eine bei 201 - 202° schmelzende Säure IX $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_4$, die sich bezüglich spektroskopischen Eigenschaften, Schmelzpunkt und Mischprobe mit authentischer Mesaconsäure als identisch erwies.

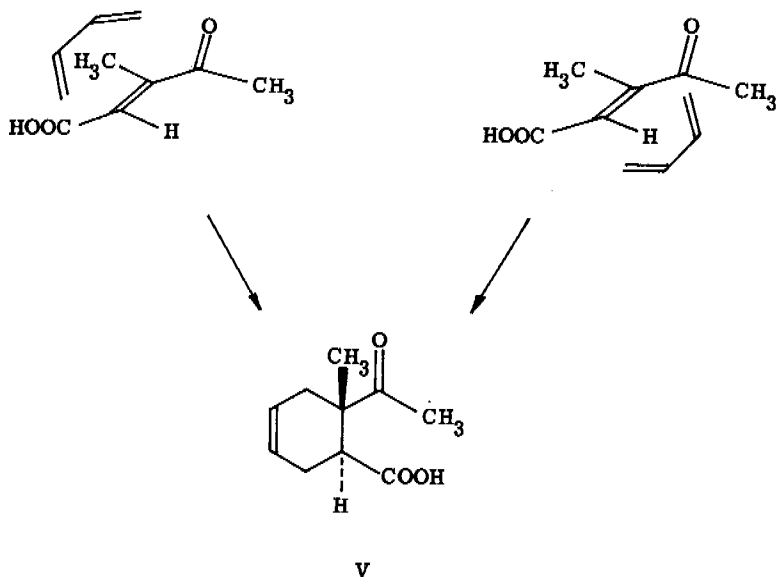
Im eingangs erwähnten Patent *) 16) wird eine Synthese für die β -Methyl- β -(trans)-acetyl-acrylsäure durch Bromieren von β -Methylävlinsäure unter nachfolgender Bromwasserstoffabspaltung beschrieben. Allerdings treten bezüglich der Identität der auf diese Weise zugänglichen Säure einige Zweifel auf, denn die Verfasser beobachteten beim Erwärmen ihres Produktes auf 90 - 130° eine Decarboxylierung zu 2-Methyl-buten-1-on-3. Im Gegensatz dazu stellte es sich im Verlaufe unserer Arbeit heraus, dass die β -Methyl- β -(trans)-acetyl-acrylsäure bei 159 - 160° unzersetzt schmilzt.

Die β -Methyl- β -(trans)-acetyl-acrylsäure sollte als Dienophil von relativ grosser Reaktivität sein, sind doch die Acetyl- und die Carboxylgruppe als Dienophil-Aktivatoren bekannt. Allerdings wirkt diesen beiden aktivierenden Gruppen der

*) Siehe S. 14.

16) Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co., Elberfeld, DRP 242 612 (1910).

β -Methyl-Substituent entgegen, von welchem sowohl in sterischer als auch in elektronischer Hinsicht ein desaktivierender Einfluss zu erwarten ist.



Experimentell zeigte es sich, dass selbst bei 48-stündigem Erhitzen auf 150° in einem Autoklaven keine Reaktion zwischen Dienophil und Dien eintrat; die β -Methyl- β (trans)-acetyl-acrylsäure konnte unverändert zurückgewonnen werden.

R. Robinson und G. Fray¹⁷⁾ und vor ihnen schon P. Yates und P. Eaton¹⁸⁾ haben festgestellt, dass Katalysatoren, die in Umsetzungen vom Typus der Friedel-Crafts-Reaktion wirksam sind, die Fähigkeit haben, gewisse Diels-Alder Additionen unter wesentlich milderem Bedingungen ablaufen zu lassen.

Titantetrachlorid und ganz speziell Zinntetrachlorid erwiesen sich auch in unserem Falle als ausserordentlich wirksam, lief doch die Reaktion in Gegenwart von Zinntetrachlorid als Katalysator bei viertägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur in 73,5-proz. Ausbeute^{*)} ab. Naturgemäss beschleunigen alle diese

17) R. Robinson, G. Fray, J. Amer. chem. Soc. 83, 249 (1961).

18) P. Yates, P. Eaton, J. Amer. chem. Soc. 82, 4436 (1960).

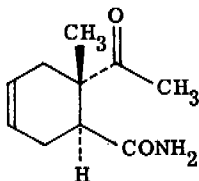
*) Weitere Bemerkungen zur Dien-Synthese sowie deren praktische Durchführung siehe U. Locher, Diss. ETH, 1964.

Katalysatoren auch die Polymerisation der Dienkomponente, sodass das Butadien in grossem Ueberschuss eingesetzt werden musste.

Die durch diese Reaktion zugängliche 2-Acetyl-2-methyl- Δ^4 -cyclohexensäure V $C_{10}H_{14}O_3$ (Smp. 105-106^o) zeigt im Infrarotspektrum u. a. Banden bei 1740 cm^{-1} (ν C=O), 1700 cm^{-1} (ν C=OSäure), 1658 cm^{-1} (ν C=C). Die Säure weist ein pK_{MCS}^* von 7,14 auf und ergab bei der Titration ein Aequivalentgewicht von 183 (theor. 182, 2). Eine thermoelektrische Molekulargewichtsbestimmung des Methyl-esters zeigte in Methylenchlorid als Lösungsmittel ein Molekulargewicht von 194 (theor. 195). Im Kernresonanzspektrum erscheint die anguläre Methylgruppe als Singlett bei $\delta = 1,29$; ein weiteres Singlettsignal bei $\delta = 2,21$ ppm kann den Protonen der Acetylgruppe zugeordnet werden. Die vier allylischen Wasserstoffatome führen zu einem Multiplettsignal bei $\delta = 2,35$, ebenfalls ein Multiplettsignal bei $\delta = 3,11$ wird durch das zur Carboxylgruppe α -ständige Proton bewirkt. Die beiden Vinylprotonen führen zu einem Triplettsignal bei $\delta = 5,67$, während das Säureproton Anlass zu einem Singlettsignal im Offsetgebiet bei $\delta = 11,5$ ppm gibt.

Aus diesen spektroskopischen Daten, sowie aus dem pK_{MCS}^* -Wert kann geschlossen werden, dass die so erhaltene Verbindung nicht in Pseudosäureform vorliegt. Bei cis-Konfiguration von Acetyl- und Carboxylfunktion dürfte in Analogie zur Trimethylävlulinsäure eine Pseudosäure erwartet werden. Der sterische Verlauf der Diensynthese entspricht also den Erwartungen.

Eine weitere Stütze für die angenommene Stereochemie bildete die Ueberführung der 2-Acetyl-2-methyl- Δ^4 -cyclohexensäure V ins entsprechende Amid XI, von welchem man erwarten dürfte, dass es bei trans-Anordnung der Amid- und Acetylgruppen offenkettig vorliegen sollte.

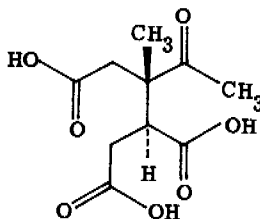


XI

Diese Annahme basiert auf Beobachtungen von R. Scheffold⁴⁾, der mit Hilfe der IR- und der Kernresonanzspektroskopie festgestellt hatte, dass das aus β , β -Dimethylävlulinsäure zugängliche Amid eine cyclische Struktur aufweist.

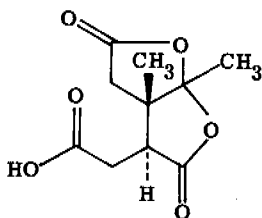
Das Amid XI wurde durch Erwärmen von 2-Acetyl-2-methyl- Δ^4 -cyclohexensäure in Gegenwart von Thionylchlorid und daran anschließender Behandlung des nicht isolierten Säurechlorids mit Ammoniak in Methanol in 70-proz. Ausbeute erhalten. Die Verbindung $C_{10}H_{15}O_2N$ (Smp. 126°) zeigt im Infrarotspektrum in Nujol die für primäre Amide charakteristischen NH-Banden bei 3320 und 3220 cm^{-1} , während die Carbonylbanden des Methylketons und des Amids Anlass zu einer breiten Absorptionsbande bei $1660 - 1680\text{ cm}^{-1}$ geben. Die für diesen Verbindungstypus signifikante Amid-II-Bande ist bei 1632 cm^{-1} erkennbar.

Die ursprüngliche Synthesepfanung sah eine oxydative Oeffnung der Doppelbindung in V vor. Dadurch entstünde primär eine Tricarbonsäure folgender Struktur,



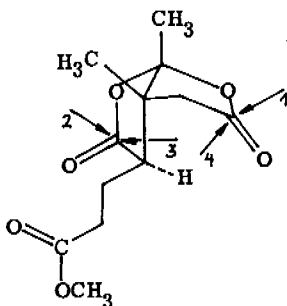
X

wobei man in Betracht zog, dass sie entweder bereits als zweifache Pseudosäure vorliegen würde oder aber leicht in eine solche übergeführt werden könnte.



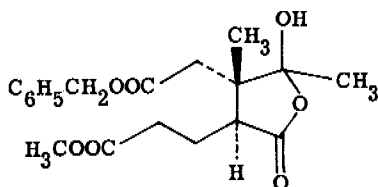
XII

Eine derartige Keto-Lactol Tautomerie sollte in diesem Falle auftreten, da die beiden dabei gebildeten Fünfringe sterisch ungehindert sein dürften.



XIII

Eine Verbindung der Struktur XII würde dann einer selektiven Verlängerung der freien Carboxylgruppe um ein C-Atom über das Diazoketon offenstehen. Bei der Oeffnung einer derartigen Molekel XIII mit Benzylalkohol in einem weiteren Schritt müssen vier prinzipiell mögliche Angriffsrichtungen in Betracht gezogen werden (siehe Pfeile). Die Möglichkeiten 2 und 3 werden aber durch die α -ständige Seitenkette erschwert, während bei 4 ein Angriff von der konkaven Seite der Molekel erfolgen müsste, was ebenfalls unwahrscheinlich ist. Bei Angriff des Benzylalkohols in Richtung von Pfeil 1 wäre das Resultat eine Molekel folgender Struktur.



XIV

XIV hätte dann nach der Ausbildung der Enamidstruktur und anschliessender hydrolytischer Spaltung der Benzylestergruppierung direkt zu einer Vorstufe der gewünschten Verbindung IV geführt.

Die Versuche zur oxydativen Oeffnung des Rings mittels Ozon scheiterten jedoch an der Unmöglichkeit der Isolierung von einheitlichen Oxydationsprodukten. Es wurden mehrere Abbaureaktionen mit Ozon durchgeführt, wobei man sowohl in Essigester als auch in Aethanol bei Temperaturen zwischen -50° und -70° arbeitete. Dabei wurde immer peinlich darauf geachtet, dass keine Ueberozonisation eintreten

konnte. Oxydiert wurde wahlweise mit frisch gefälltem Silberoxyd in Natriumbicarbonatlösung bei Zimmertemperatur oder bei 90° , oder mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd bei Raumtemperatur und bei einem pH-Wert von ungefähr 10. Die bei diesen Versuchen entstandenen Produktgemische waren wegen ihrer extremen Wasserlöslichkeit nur sehr schwer zu handhaben. Es gelang bei keinem Versuch kristalline Produkte zu fassen. Die öligen Produkte zeigten im Infrarotspektrum in der Carbonylgegend Banden bei 1790, 1750 und 1700 cm^{-1} , wobei man die Banden bei 1790 cm^{-1} eventuell einer Anhydridstruktur zuordnen könnte. Durch Kochen des Substanzgemisches in Xylol gelang es denn auch, sie bezüglich den andern beiden Carbonylschwingungen zu vergrößern, allerdings kam man auch hier nie zu einem kristallisierbaren Produkt. Die pK_{MCS}^* -Bestimmung zeigte mehrere Säurestufen, die aber im Maximum nur 30 % der erwarteten "Stufenlänge" erreichten.

Auch bei analogen Versuchen mit dem Säureamid XI war es nicht möglich, kristallisierbare Produkte zu fassen. Bei Ozonisation in Essigester und Nachoxydation mit alkoholischer Silbernitratlösung erhielt man ein ausserordentlich wasserlösliches Produkt, das nur durch "Aussalzen" isolierbar war. Dieses Produkt zeigte im Infrarotspektrum u. a. bei 1710 und 1655 cm^{-1} , die für primäre Amide charakteristischen beiden Amidbanden. Im übrigen war in der Carbonylregion noch eine schwache Absorptionsbande bei 1780 cm^{-1} wahrnehmbar, welche eventuell einem γ -Lacton zugeordnet werden könnte. Bei der Titration zeigten sich wiederum mehrere Stufen, die aber alle unter 30 % Säure anzeigten. Auf Grund dieser Resultate müssen Sekundärreaktionen, wie beispielsweise Aldolisierungen, in Betracht gezogen werden, die wahrscheinlich während der Nachoxydation ablaufen. Bei einem weiteren, mit XI in Essigester durchgeführten Ansatz, wurde das Ozonid mit 5-proz. Palladiumkohle reduktiv gespalten. Innerhalb 40 Minuten wurde die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen. Auch bei diesem Versuch fiel ein Oel an, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte und das bei der dünnschichtchromatographischen Analyse vier verschiedene Komponenten zeigte. Im Infrarotspektrum dieses Gemisches ist eine starke Absorptionsbande bei 1700 cm^{-1} feststellbar, während die Amid-II-Bande nur noch als ganz schwache Schulter sichtbar wird. Auch hier dürften eventuell Aldolisierungen zu diesem Gemisch geführt haben.

Ein Oxydationsversuch des Säureamids mit einer alkalischen, wässrigen Kaliumpermanganatlösung bei Zimmertemperatur führte in 90 Minuten zu einer vollkommenen Entfärbung der Reaktionslösung. Nach Auflösen des Braunsteins mit

wässriger Natriumbisulfidlösung liess sich selbst bei mehrtägiger Extraktion nach Kutscher-Stuedel überhaupt kein Produkt isolieren.

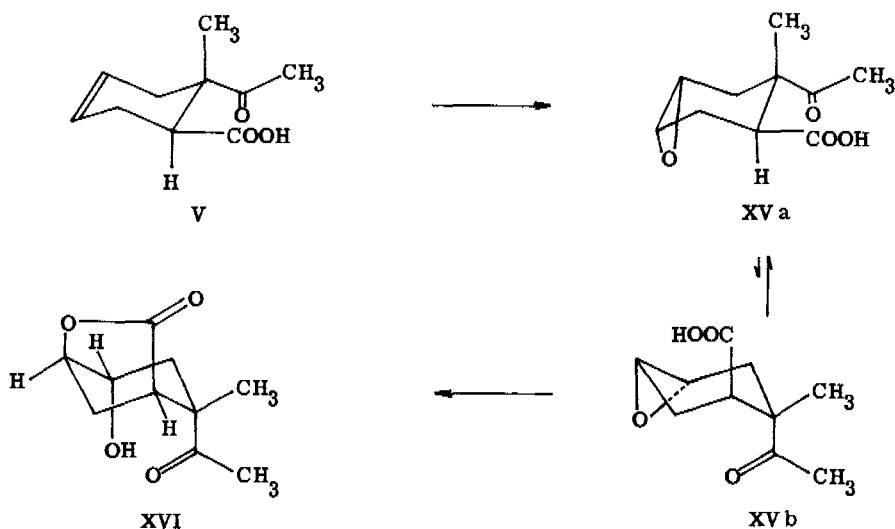
Die erwähnten Schwierigkeiten bei der Isolierung der nachoxydierten Ozonisierungsprodukte bedingten, dass andere Varianten zur Oeffnung der 2-Acetyl-2-methyl- Δ^4 -cyclohexensäure V im gewünschten Sinne in Betracht gezogen werden mussten. Eine Möglichkeit die erwähnte Säure weiteren Umsetzungen zugänglich zu machen, bestand in der Epoxidierung der Doppelbindung. Unter gewissen Bedingungen sollte es nämlich möglich sein, durch intramolekulare Participation der Carboxylgruppe bei der Epoxidöffnung zu einem Hydroxylacton zu gelangen, das dann seinerseits befähigt sein dürfte, Verbindungen mit einer Fülle weiterer Reaktionsmöglichkeiten zu liefern. Auf Grund der aus der Chemie der Steroide schon lange bekannten Tatsache, dass nucleophile Reagentien Epoxidringe diaxial aufspalten^{19) 20) 21)}, ergibt es sich, dass eine zur Carboxylgruppe trans-ständige Anordnung des Epoxids eine notwendige Voraussetzung für den in diesem Falle erwünschten Reaktionsablauf ist. Bei der Darstellung des Epoxids XV bestehen im vorliegenden Falle gute Aussichten, dass diese Bedingung erfüllt wird, denn die thermodynamisch stabilste Konstellation des zur Diskussion stehenden Cyclohexenrings ist zweifellos jene, bei der die Acetyl- und die Carboxylgruppe in diaequatorialer Lage vorliegen. Eine derartige Anordnung der zwei grössten Substituenten bedingt dann eine axiale β -ständige Position der angulären Methylgruppe, die in dieser Lage einen Angriff der Persäure auf die Doppelbindung von der untern, ungehinderten Seite der Molekel her dirigieren sollte. Da die trans-Oeffnung des Epoxids die axiale Lage der Carboxylgruppe voraussetzt, muss sie über die Konformation XV b erfolgen (siehe S. 24).

Um den sterischen Einfluss der 2-ständigen Methylgruppe zu betonen, führte man die ersten Epoxidierungsversuche mit Monoperphthalsäure durch. Allerdings dürfte die sterische Beeinflussung einer Reaktion mit einer "grossen" Persäuremolekel relativ gering sein, da die angreifende funktionelle Gruppe linear gebaut ist. Es erwies sich dann in der Folge, dass wohl teilweise Epoxidierung bei Zimmertemperatur eintrat; diese unsubstituierte und damit bezüglich einer solchen Reaktion relativ reaktionsträge Doppelbindung liess jedoch die Verwendung einer

19) Pl. A. Plattner, H. Heusser, A. B. Kulkarni, Helv. 31, 1885 (1948).
Helv. 32, 265, 1070 (1949).

20) A. Fürst, Pl. A. Plattner, Helv. 32, 275 (1949).

21) G. Roberts, C. W. Shoppee, R. J. Stephenson, J. chem. Soc. 3178 (1954).



stärkeren Persäure als angezeigt erscheinen ^{*)}. Eine bei der Epoxidierung unerwünschte Konkurrenzreaktion wäre die Oxydation des Methylketons nach Baeyer-Villiger, obschon diese in der Regel bei höheren Temperaturen ausgeführt werden. Dieser Reaktionsablauf konnte jedoch mittels Untersuchungen mit der Infrarot-Spektroskopie ausgeschlossen werden.

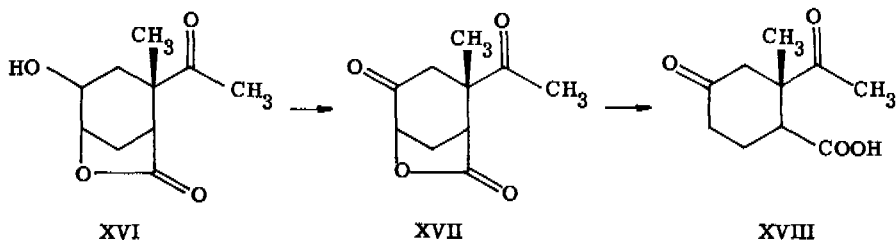
Das Produkt der Epoxidierung setzte man ohne weitere Reinigung direkt zum Hydroxylacton um. Bei einstündiger Reaktionsdauer in siedendem Benzol liess sich in 49-proz. Ausbeute die gewünschte Verbindung XVI isolieren (eine Verlängerung der Reaktionszeit auf drei Stunden hatte ein Absinken der Ausbeute auf 20 % zur Folge). Aehnliche Resultate lieferten Versuche in kochendem Xylol, wobei sich eine Reaktionsdauer von 30 Minuten als optimal erwies; bei diesen Bedingungen fiel das gewünschte Produkt XVI in einer Ausbeute von 48 % an. Erwartungsgemäss liess sich diese Reaktion mit Bortrifluoridaethylaetherat katalysieren. Auf diese Weise war es möglich, bei 16-stündigem Stehenlassen in absolutem Essigester 53 % an Hydroxylacton XVI zu gewinnen. In gleicher Ausbeute verlief die mit p-Toluolsulfosäure in kochendem Benzol katalysierte Reaktion. Eine unter diesen Bedingungen mögliche unerwünschte Folgereaktion wäre die Abspaltung der sich bei der Lactonisierung bildenden axialen Hydroxylgruppe unter Austritt von Wasser gewesen.

*) Siehe S. 25.

Diese Nebenreaktion konnte jedoch durch IR-spektroskopische Untersuchungen ausgeschlossen werden, waren doch keine der für Doppelbindungen mit cis-Konfiguration charakteristischen Banden im Spektralbereich von $1665\text{-}1635\text{ cm}^{-1}$ wahrnehmbar, während andererseits die der Hydroxylgruppe zugehörige Absorption bei 3600 cm^{-1} auftritt. Im Verlauf dieser Versuche erwies sich 40-proz. mit Natriumacetat gepufferte Peressigsäure als das weitaus beste Epoxidierungsreagens^{*)}; auf diese Weise liessen sich in einem Schritt in 69-proz. Ausbeute bezogen auf eingesetzte Säure V direkt Hydroxylacton XVI gewinnen. Die bei 94° schmelzende Verbindung $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ zeigt im Infrarotspektrum eine schwache für freie Hydroxylgruppen charakteristische Bande bei 3610 cm^{-1} . Von bedeutend grösserer Intensität ist eine für gebundene Hydroxylgruppen signifikante Absorption bei 3490 cm^{-1} . Das Vorhandensein einer intramolekularen Wasserstoffbrücke wird auch durch eine verglichen mit der 2-Acetyl-2-methyl- Δ^4 -cyclohexensäure V wahrnehmbare Verschiebung der der Acetylgruppe zukommenden Carbonylschwingung nach tieferen Wellenzahlen deutlich, indem diese Streckschwingung jetzt bei 1695 cm^{-1} auftritt. Die für die Struktur-Korrelation eindeutigste Bande ist die für gesättigte γ -Lactone typische Carbonylbände bei 1780 cm^{-1} . Eine weitere Stütze der angenommenen Struktur bildet das Kernresonanzspektrum. Die Methyl- und die Acetylgruppe geben Anlass zu Singlett-Signalen bei $\delta = 1,32$ und $\delta = 2,28$ ppm, weisen also gegenüber der vorherigen Stufe V nur ganz geringfügige Änderungen auf, dagegen sind die Signale der Vinylprotonen bei $\delta = 5,67$ verschwunden; neu ist ein Singlettsignal, das der Hydroxylgruppe zugeordnet werden kann und bei $\delta = 4,32$ (in einer mit Trifluoressigsäure angesäuerten Substanzprobe in Deuteriochloroform) erscheint. Die beiden Wasserstoffatome der Verknüpfungsstellen der Lactongruppierung mit dem Sechsring geben Anlass zu einem Triplet bei $\delta = 4,09$ (dem zur Carbonylgruppe α -ständigen Proton zugehörig) und einem Multiplett-Signal bei $\delta = 4,50\text{-}4,75$ ppm.

Einen weiteren Hinweis für die angenommene Struktur des Hydroxylactons XVI lieferte dessen Oxydation zum entsprechenden Ketolacton XVII. Die Tatsache der diaxialen Öffnung des Epoxidringes unter Beteiligung der Carboxylgruppe bedingt eine axiale Anordnung der dabei entstehenden Hydroxylgruppierung, welche dadurch besonders leicht von Chromsäure angegriffen werden sollte.

*) Weitere Angaben über die Epoxidierung siehe U. Locher, Diss. ETH, 1964.

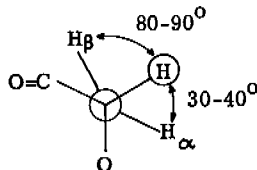
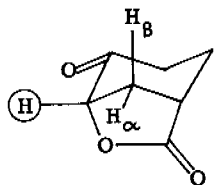


Die Ausführung dieser Oxydation mit Chromtrioxyd in 90-proz. Essigsäure verlief nur in unbefriedigenden Ausbeuten. Eine Modifikation dieser Methode nach Jones²²⁾ et al., bei welcher anstelle der Essigsäure Aceton als Lösungsmittel verwendet wird, gestattete es, Ketolacton XVII in einer Reinausbeute von 82,7 % zu gewinnen. Dabei erwies sich eine Reaktionszeit von 15 Minuten für die stark exotherme Reaktion als optimal, längere Einwirkungsdauer des mit 20 % Ueberschuss eingesetzten Chromtrioxyds hatte ein starkes Absinken der Ausbeute zur Folge.

Die auf diese Weise dargestellte Verbindung XVII $C_{10}H_{12}O_4$ schmilzt bei 115° . Strukturbeweisend sind neben dem Fehlen von Hydroxylbanden in der Gegend von 3500 cm^{-1} im Infrarotspektrum, vor allem drei charakteristische Banden in der Region der Carbonyl-Streckschwingungen. So tritt eine für die γ -Lactongruppierung typische Bande bei 1785 cm^{-1} auf, neben einer Bande bei 1735 cm^{-1} , welche dem Sechsringketon zugeordnet werden muss. Der abnormal hohe Wert dieser Absorption lässt sich durch das Vorhandensein der elektronegativen Lactongruppierung in α -Stellung gut erklären. Die Streckschwingung der Acetylgruppe erscheint gegenüber dem Hydroxylacton bei höheren Wellenzahlen, nämlich bei 1708 cm^{-1} . Diese Verschiebung ist durch die nunmehrige Unmöglichkeit von Wasserstoffbrückenbindungen verständlich. Interessant ist das Kernresonanzspektrum dieser Verbindung, zeigt es doch neben den Singlett-Signalen der Methyl- und Acetylgruppen bei $\delta = 1,46$ bzw. $\delta = 2,24\text{ ppm}$, ein deutliches Dublettsignal bei $\delta = 4,60$ mit einer Kopplungskonstanten $J = 6\text{ Hz}$. Auf Grund der Lage dieses Signals kommt dafür nur das sowohl durch eine Carbonylgruppe als auch durch die Lactongruppierung in seinem

22) E. R. H. Jones, K. Bowden, I. M. Heilbron, B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. 39 (1946).

elektromagnetischen Feld stark beeinflusste Wasserstoffatom in Betracht, das α -ständig zum Sechsringketon an der Lactonverknüpfungsstelle sitzt. A priori hätte man aber für dieses Signal eine Tripletstruktur erwartet, wird doch dieses Proton durch eine benachbarte Methylengruppe aufgespalten. Betrachtungen am Modell der Ketolacton-Molekel XVII zeigen jedoch für das zur Diskussion stehende Wasserstoffatom einen Winkel von $30 - 40^\circ$ zum aequatorialen H_α respektive von $80 - 90^\circ$ zum axialen H_β der für die Aufspaltung in Frage kommenden Methylengruppe. Messungen von Karplus²³⁾ über die Winkelabhängigkeit der spin-spin-Kopplungskonstanten haben ergeben, dass die Kopplungskonstante J bei einem Winkel von 30° 6 Hz, bei einem Winkel von $80-90^\circ$ aber 0 Hz beträgt, d.h. es handelt sich bei dem hier diskutierten Dublett eigentlich um ein degeneriertes Triplet.



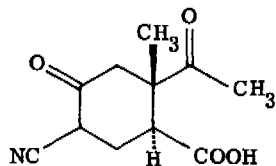
Eine Molekel mit der hier angenommenen Struktur XVII, welche eine axiale Lactongruppe aufweist, sollte einer Reduktion mit Zinkstaub zur entsprechenden Ketosäure XVIII zugänglich sein. Diese Reaktion führte man denn auch zur weiteren Stützung der auf Grund der Instrumentalanalyse und der theoretischen Ueberlegungen postulierten Struktur der oben beschriebenen Molekeln XV und XVI durch. Nach einer Vorschrift von R. B. Woodward²⁴⁾ versuchte man diese Reduktion zunächst durch 21-stündiges Kochen des Ketolactons mit einem grossen Ueberschuss an Zinkstaub in Xylol. Unter diesen Bedingungen war aber nur ein ganz minimaler Umsatz festzustellen. Weitere Versuche ergaben jedoch die gewünschte Substanz XVIII in 70-proz. Ausbeute bei Verwendung von reiner Essigsäure an Stelle von Xylol als Lösungsmittel. Das so dargestellte^{*)} bei 158° schmelzende Produkt, $C_{10}H_{14}O_4$, weist einen pK_{MCS}^* -Wert von 6,33 auf und ergab aus der Titration ein Aequivalentgewicht von 203 (theoret. 198,2). Im Infrarotspektrum in Nujol ist die für Säuren

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

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

charakteristische sehr breite Schulter von 2100-2800 cm^{-1} erkennbar. In der Gegend der Carbonylstreckschwingungen erscheint eine Bande bei 1716 cm^{-1} , welche für das Sechsringketon charakteristisch ist. Im Gegensatz zum Spektrum des Ketolactons XVII tritt diese Absorptionsbande jetzt 24 Wellenzahlen tiefer auf, was wegen der reduktiven Entfernung des elektronegativen α -Substituenten auch erwartet werden muss. Die Carboxylfunktion gibt Anlass zu einer Schulter von sehr grosser Intensität bei 1705 cm^{-1} , während das Methylketon im stark zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken neigenden Nujol bei 1694 cm^{-1} erscheint. Im Kernresonanzspektrum ist das Fehlen von Signalen bei tieferen Feldwerten als $\delta = 3,6$ ppm bemerkenswert, kann doch durch eine Entfernung der Lactonstruktur eine Nivellierung bezüglich des elektromagnetischen Charakters der sich am Sechsring befindlichen Wasserstoffatome erwartet werden. Mit Ausnahme des zur Carboxylgruppe α -ständigen Protons, welches durch long-range Aufspaltung Anlass zu einem Multiplettsignal bei $\delta = 3,3 - \delta = 3,58$ gibt, erscheinen alle Methylenprotonen in einem Multipletthaufen bei $\delta = 1,98 - \delta = 2,60$, während die beiden Singlettsignale bei $\delta = 1,24$ und $\delta = 2,23$ ppm der durch alle Operationen, die zu XVIII geführt haben, unverändert gebliebenen Methyl- resp. Acetylgruppe zukommen.

Betrachtet man die Kollektion der durch die Epoxidierung und die oben beschriebenen weiteren Umsetzungen zugänglichen Verbindungen unter dem Aspekt des Ziels der vorliegenden Arbeit, so sieht man, dass im Prinzip sowohl das Ketolacton XVII *) als auch die aus diesem Produkt darstellbare Ketosäure XVIII **) Reaktionen eingehen dürften, die zu der gewünschten Verbindung IV führen sollten. So zog man, durch die besonderen Strukturmerkmale im Bau der Ketolactonmolekel ***) angeregt, eine Ringöffnung mit Cyanid-Anionen in Betracht, eine Reaktion die zu einem β -Ketonitril folgender Struktur führen würde.

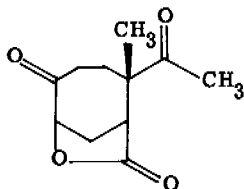


XIX

Eine Claisenspaltung sollte in der Folge dann den Zugang zum Strukturtypus IV schaffen.

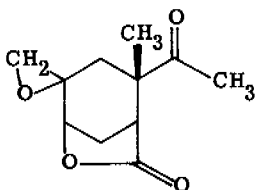
*) - ***) Siehe folgende Seiten.

- *) Man versuchte eine Ringerweiterung des Sechsringketons XVII mit Diazomethan, welche zu einer Siebenringstruktur XXX führen sollte.



XXX

XXX liesse sich dann möglicherweise in α -Stellung zum Ringketon carboxylieren, wonach eine oxydative Ringöffnung und eine reduktive Lactonöffnung einen Zugang zum Strukturtypus IV erlauben würden. Die Reaktion des Ketolactons XVII mit Diazomethan führte aber lediglich zum Epoxid XXXI.



XXXI

XXXI weist im Infrarotspektrum keine Absorptionsbande eines Ringketons mehr auf, während im NMR-Spektrum die Epoxidprotonen zu einem Signal bei $\delta = 2,18$ ppm Anlass geben⁺⁾ . Durch Kochen von XXXI in Essigsäure mit Zink liess sich das Epoxid unter Acetatbildung öffnen. In Uebereinstimmung dieser Resultate war bei der nach E. Müller²⁵⁾ mit Aluminiumtrichlorid katalysierten Reaktionen von XVII mit Diazomethan, bei der die Epoxidbildung durch den Katalysator erschwert wird, überhaupt kein Umsatz mehr feststellbar.

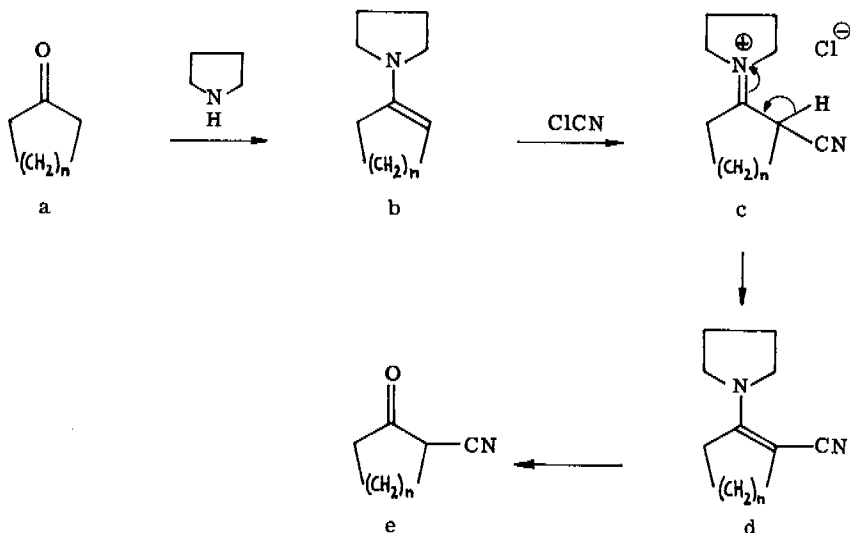
- ***) Das Ketonitril XIX sollte prinzipiell auch über eine Enaminsynthese der entsprechenden, veresterten Ketosäure XVIII nach M. E. Kuehne²⁶⁾ zugänglich sein. Die von diesem Autor ausgearbeitete β -Ketonitrilsynthese geht von den

⁺⁾ Auch erscheint das durch das tertiäre, zum Epoxid α -ständige Proton bewirkte Dublett nicht mehr bei $\delta = 4,60$ wie bei XVIII, sondern bei $\delta = 4,10$ ($J = 6$ Hz).

25) E. Müller, M. Bauer, Ann. 654, 92 (1962).

26) M. E. Kuehne, J. Amer. chem. Soc. 81, 5400 (1959).

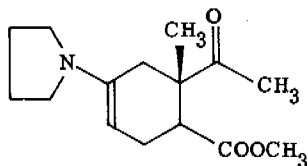
Stork'schen Enaminsynthesen^{27) 28)} aus und verwendet als nucleophilen Partner Chlorcyan.



Da d ein vinyloges Cyanamid darstellt, verfügt das Stickstoffatom in dieser Form über bedeutend weniger basische Eigenschaften als im ursprünglichen Enamin b, deshalb wird d nicht mit b in der Reaktion mit Chlorcyan konkurrieren, was zu einem Dinitril führen würde, andererseits aber auch nicht mit dem in Stufe c gebildeten Chlorwasserstoff, sodass zur vollständigen Umsetzung des Enamins die Anwesenheit einer Base, wie z. B. Triäthylamin, erforderlich ist. Die Base ihrerseits kann jedoch wieder mit Chlorcyan in Konkurrenz mit dem Enamin reagieren. Inwieweit diese Nebenreaktion ablaufen wird, hängt von der Basizität des Enamins und der Base sowie von sterischen Aspekten der beiden Komponenten ab.

Das Enamin XXXII liess sich darstellen, indem man den Methylester von XVIII in absolutem Benzol zusammen mit 5 Äquivalenten Piperidin am Wasserabscheider unter Rückfluss kochte. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels und der überschüssigen Base fiel das gewünschte Enamin XXXII als gelbes Oel in einer Rohausbeute von 97 % an. Wegen der grossen Labilität der Enamine verzichtete man auf eine Reinigung durch Aufarbeiten. Das Rohprodukt liess sich durch das IR-Spektrum hinreichend charakterisieren, zeigte sich doch eine für diesen Strukturtypus charakteristische sehr intensive Absorption bei 1620 cm^{-1} .

- 27) G. Stork, R. Terrell, J. Smuszkovicz, J. Amer. chem. Soc. 76, 2029 (1954).
 28) G. Stork, H. K. Landesman, J. Amer. chem. Soc. 78, 5128 (1956).



XXXII

Da Chlorcyan nicht zur Verfügung stand, versuchte man das so gewonnene Produkt mit Brom- oder Jodcyan in Gegenwart von Triäthylamin als Base in Dioxan umzusetzen. Dabei bildeten sich aber bei Temperaturen von 90⁰ wie auch von 20⁰ undefinierbare Gemische, die nicht aufgetrennt werden konnten.

Die auf Seite 29 erwähnte Lactonöffnung mit Cyanid-Anionen basiert auf einem Reaktionstypus, der zuerst von W. Wislicenus²⁹⁾³⁰⁾ zu Strukturaufklärungen herangezogen worden ist und welcher als Beispiel einer nucleophilen Substitution mit der Carboxylgruppe als "leaving-group" aufgefasst werden muss. In neuerer Zeit gewann dieses Verfahren auch in präparativer Hinsicht Bedeutung, gelang es doch J. W. Reppe³¹⁾ γ -Butyrolacton mit Hilfe von Kaliumcyanid in die entsprechende ω -Nitrilcarbonsäure überzuführen. Dieser Autor, wie auch B. E. Burgert et al.³²⁾, der die Reaktion zwischen Kaliumcyanid und ϵ -Caprolacton untersuchte, arbeitete ohne Lösungsmittel in Schmelzen der Reaktionspartner bei Temperaturen bis zu 300⁰, Bedingungen die bei der zur Diskussion stehenden Substanz natürlich zum vornherein nicht angewendet werden können.

Vergleicht man das vorliegende Lacton mit den oben erwähnten Substraten, so stellt sich die Frage, welche Verbindung für eine derartige Cyanid-Oeffnung die günstigeren strukturellen Voraussetzungen aufweist. Der grundlegende Unterschied im Bau der Molekeln besteht wohl darin, dass das Ketolacton XVII zunächst eine zum

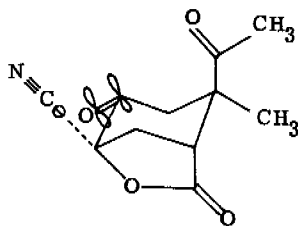
29) W. Wislicenus, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 172 (1885).

30) W. Wislicenus, Ann. 233, 101 (1886).

31) J. W. Reppe, Ann. 596, 80, 158 (1955).

32) B. E. Burgert, J. E. Krueger, J. org. Chem. 28, 1935 (1963).

Substitutionszentrum α -ständige Carbonylgruppe besitzt. Da heute allgemein angenommen wird, dass solche Cyanid-Substitutionen nach einem S_N2 -Mechanismus ablaufen, andererseits aber bekannt ist, dass dieser Reaktionstypus bei α -Carbonylsubstraten beschleunigt wird, sollte diese Ketogruppierung aktivierend wirken. Neben den geringeren sterischen Hinderungen die ein trigonal gebautes Nachbarkohlenstoffatom einer angreifenden nucleophilen Partikel entgegenstellt, sind es vor allem elektronische Einflüsse, die eine Carbonylgruppe zu einer derartigen Aktivierung befähigen. Damit das nucleophile Reagens überhaupt zur Reaktion gelangen kann, ist eine lineare Anordnung der eintretenden Gruppe, des Substitutionszentrums, sowie der austretenden Gruppe Bedingung. Im Moment der Bindungsbildung bzw. Bindungslösung haben die Orbitale der bei diesen Vorgängen mitwirkenden Elektronen starken p Charakter. Durch den Bau der diskutierten Molekel XVII bedingt, besteht in diesem Falle eine sehr gute Stabilisierungsmöglichkeit dieser Anordnung durch Ueberlappung mit den p-Orbitalen der Carbonylgruppe, die in sterisch richtiger Lage vorliegt.



Andererseits weiss man, dass aus sterischen Gründen S_N2 -Substitutionen an Sechsringen nur schlecht vor sich gehen, was sich mit dem "1-Strain" erklären lässt³³⁾. In einem Cyclohexangerüst kann man bei S_N2 -Substitution zwei Fälle unterscheiden; Im einen Fall liegt der austretende Substituent in äquatorialer Position vor, dann wird das eintretende nucleophile Teilchen durch Interaktion mit den axialen Wasserstoffatomen behindert, während die sterische Hinderung der "leaving-group" relativ klein ist.

Im andern Fall ist der austretende Substituent axial angeordnet, wodurch das angreifende Teilchen relativ ungehindert ist, während sich der austretenden Gruppe Behinderungen sterischer Natur entgegenstellen.

33) E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, Mc Graw-Hill, New York 1962, pp. 265-269.

Im vorliegenden Fall handelt es sich aber um ein konstellativ fixiertes System, bei welchem die "leaving-group" ohnehin schon in axialer Position vorliegt; da sich ein Substituent aber nicht selber behindern kann, sollte in diesem Fall verglichen mit einem gewöhnlichen Cyclohexangerüst ebenfalls eine erhöhte Reaktionsbereitschaft erwartet werden dürfen. Ein weiteres aktivierendes Moment sollte dadurch entstehen, dass die bei Cyclohexanonon gegenüber Substitutionen am Ring erhöhte Reaktionsbereitschaft exocyclischer Doppelbindungen bezüglich Additionsreaktionen im vorliegenden Falle dahinfällt, weil das 6-Ringketon gegen Angriffe nucleophiler Teilchen durch die anguläre β -ständige Acetylgruppe abgeschirmt wird.

An das Lösungsmittel für derartige Umsetzungen werden beträchtliche Anforderungen gestellt, muss es doch nach Möglichkeit sowohl das organische Substrat, wie auch den anorganischen Reaktionspartner zu lösen vermögen und darf andererseits keine aciden Wasserstoffatome aufweisen. H. B. Henbest und W. R. Jackson³⁴⁾ verwendeten bei nucleophilen Substitutionsreaktionen in der Steroidreihe N-Methylpyrrolidon, N,N-Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid als derartige aprotische dipolare Lösungsmittel mit Erfolg. Die Autoren gelangten durchwegs zu besseren Ausbeuten, als bei der früher allgemein üblichen Durchführung der Reaktion in Alkohol oder Alkohol-Wasser-Gemischen. Die gleiche Feststellung machten auch L. Friedman und H. Shechter³⁵⁾ bei der Darstellung von Nitrilen aus Halogeniden, die zudem einen starken Einfluss des verwendeten Alkalicyanids feststellten, indem Natriumcyanid schnellere und vollständigere Reaktionen bewirkte. Schliesslich beobachtete D. J. Cram³⁶⁾ Racemisierungen, die in DMSO 10^8 mal schneller abliefen als in Methanol, ein Befund, der mit der geringen Tendenz des Dimethylsulfoxids zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken erklärt werden kann.

Auf Grund dieser experimentellen Erfahrungen führte man zunächst eine Reihe von Versuchen zur Oeffnung des Lactons (XVII) in absolutem Dimethylformamid durch. Mit zwei Äquivalenten Kaliumcyanid ergaben sich bei Temperaturen von 150° bei 30 Minuten Reaktionsdauer 78 % saure Anteile, die als glasige, nicht kristallisierbare Produkte anfielen. Das Rohprodukt zeigte eine schwache Braunfärbung mit Ferrichloridlösung und wies im IR-Spektrum eine Nitrilbande äusserst geringer

34) H. B. Henbest, W. R. Jackson, J. Amer. chem. Soc. 84, 954 (1962).

35) L. Friedman, H. Shechter, J. org. chem. 25, 877 (1960).

36) D. J. Cram, Chem. & Engg. News, Aug. 19, 92ff (1963).

Intensität bei 2220 cm^{-1} auf. Bei 110° und Reaktionszeiten von 60 bis 180 Minuten erzielte man ähnliche Resultate. Die Verwendung anderer Cyanide wie Zink-, Quecksilber- und Kupfer-I-cyanid brachte ein Absinken der Ausbeute auf 9 - 20 %. Im IR-Spektrum waren bei all diesen Versuchen ein Verschwinden der β -Lactonbande bei 1780 cm^{-1} und ganz schwache Nitrilabsorptionsbanden erkennbar.

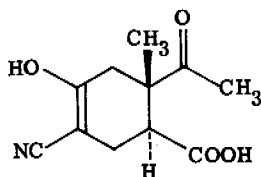
Eine Serie von Versuchen, in denen N-Methylpyrrolidon als Lösungsmittel und Natriumcyanid in 10 % Ueberschuss als nucleophiler Partner verwendet wurde, ergab bei Reaktionszeiten von 5 - 30 Minuten bei 160° durchwegs saure Anteile in Ausbeuten von 90 - 95 %. Trotz grösserer Intensität der Nitrilabsorption im IR-Spektrum gelang es aber auch hier in keinem Falle, die pechähnlichen, schwarzen Reaktionsprodukte zur Kristallisation zu bringen.

Am ausführlichsten wurde die Reaktion in Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel untersucht. Nachdem die Verwendung von Zink-, Quecksilber- und Kupfer-I-cyanid bei Reaktionszeiten von 15 - 30 Minuten bei 180° nur zu sauren Anteilen in Ausbeuten von 10 - 15 % geführt hatte, die zudem kaum Andeutungen von Nitrilbanden im IR-Spektrum zeigten und auch nicht kristallisierbar waren, verlegte man sich auf die Untersuchungen von Natriumcyanid als Nucleophil. Nach einer von K. Heusler³⁷⁾ angegebenen Vorschrift, wird Natriumcyanid am besten mit 2,5 Aequivalenten Kupfer-I-cyanid im Gemisch verwendet, da der sich dabei bildende Komplex eine wesentlich grössere Löslichkeit in Dimethylsulfoxid aufweist. Durch Verwendung von 1 - 4 Mol Cyanid pro Mol Lacton, Variation der Reaktionszeiten von 3 Minuten bis 2 Stunden und der Temperatur von 20° bis 180° liessen sich folgende optimale Bedingungen für die Oeffnung des Lactons XVII ermitteln.

Die Verwendung von 2 Aequivalenten Natriumcyanid und Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel, ergab nach 60 Minuten Erhitzen auf 160° in 30 % Ausbeute ein kristallisierbares Produkt $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$, das bei 170° schmilzt und bei der Titration zwei Stufen bei pK_{MCS}^* 5,39 und 8,72 ergibt. Die ermittelten Aequivalentgewichte betragen 209 für die erste und 204 für die zweite Stufe (theoret. 223). Im Infrarotspektrum tritt die für Carbonsäuren charakteristische breite Schulter bei $2400\text{--}2700\text{ cm}^{-1}$ auf. Bei 2220 cm^{-1} ist eine scharfe durch die Nitrilgruppe verursachte Bande erkennbar, während in der Gegend der Carbonylstreckschwingungen eine intensive Bande bei 1705 cm^{-1} auftritt, welche der Carboxylgruppe und dem Methylketon zugeordnet werden muss. Diese Bande weist bei 1640 cm^{-1} eine für die Ab-

37) K. Heusler, *Helv.* **45**, 1939 (1962).

sorption der Doppelbindung charakteristische, schwache Schulter auf. Im Kernresonanzspektrum (in Trifluoressigsäure) treten Singlettsignale bei $\delta = 1,52$ und bei $\delta = 2,08$ ppm auf, welche je 3 Protonen entsprechen und somit der Methyl- und der Acetylgruppe zugeordnet werden müssen. Die übrigen Protonen treten in einem Multipletthaufen bei $\delta = 2,30 - 3,50$ auf. Für die im Ultravioletspektrum in Feinsprit bei 222 m μ ein Absorptionsmaximum ($\epsilon = 7800$) aufweisende Verbindung wurde folgende Struktur angenommen,



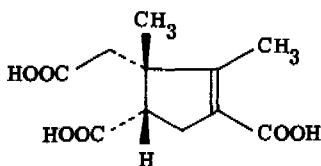
XIX

womit auch die Verschiebung des Absorptionsmaximums im UV in alkalischem Milieu auf λ_{\max} 232 m μ ($\epsilon = 14600$) in Einklang gebracht werden kann, da das Strukturelement des β -Ketonitrils grosse Tendenz zur Ausbildung der enolisierten Form aufweisen dürfte. Eine mit Diazomethan veresterte Probe der Substanz zeigte im Massenspektrum den "molecular peak" bei 251 (theoret. 251).

Einen weiteren Hinweis für die angenommene Struktur XIX lieferte ein in 10-proz. Natronlauge durch 12-stündiges Kochen durchgeführter Verseifungsversuch³⁸). Dabei resultierte eine kristalline Verbindung C₁₁H₁₄O₆, die bei 198 - 200^o unter Zersetzung schmolz. Dieses Produkt ist eine Tricarbonsäure, welche bei der Titration folgende pK_{MCS}^* -Werte zeigte: 5,50; 7,57 und 9,63; die Äquivalentgewichte ermittelten sich zu 262, 254 und 245 für die einzelnen Stufen (theoret. 242). Im UV-Spektrum zeigt diese Verbindung ein Absorptionsmaximum bei λ_{\max} 229 m μ ($\epsilon = 13600$). Im Infrarotspektrum (in Nujol) zeigt sich neben der für Carbonsäuren charakteristischen breiten Absorption bei 2800 - 2000 cm⁻¹ eine Bande bei 1720 cm⁻¹, welche der Carbonylstreckschwingung der gesättigten Carboxylgruppe zugeordnet werden muss. In Übereinstimmung mit dem UV-Spektrum und den pK-Werten tritt

38) R. C. Meyer, Helv. 16, 1291-95 (1933).

weiter eine Bande bei 1690 cm^{-1} auf, welche einer α, β -ungesättigten Carboxylgruppe entsprechen dürfte. Die Doppelbindung gibt Anlass zu einer Absorption bei 1640 cm^{-1} . Bei der Verseifung des Produktes mit der mutmasslichen Struktur XIX scheint nicht nur die Nitrilgruppe zur Reaktion gelangt zu sein, bei diesen Reaktionsbedingungen wurde wahrscheinlich auch der Ring aufgespalten, wonach im stark alkalischen Reaktionsmilieu Aldolisierung einer aktivierten Methylengruppe mit der Acetylgruppe eingetreten sein dürfte. Eine derartige Reaktionsfolge würde zu einem Produkt der folgenden Struktur führen:



XX

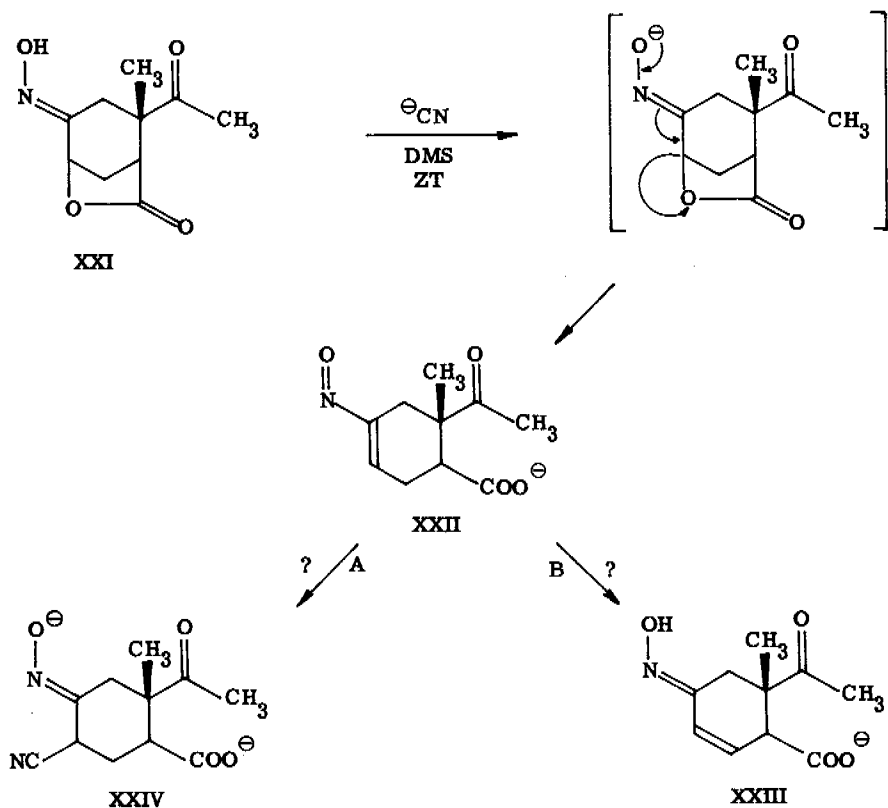
Weitere Hinweise für eine derartige Konstitution lieferte das Kernresonanzspektrum des Trimethylesters dieser Tricarbonsäure. Anstelle des durch die Acetylgruppe in XIX verursachten Signals bei $\delta = 2,08$ tritt ein neues Signal bei $\delta = 2,00$ ppm mit Tripletstruktur auf ($J = 2$ cps, (wahrscheinlich durch long-range Kupplung über die Doppelbindung bedingt)), welche der olefinständigen Methylgruppe zugeordnet werden kann. Die anguläre Methylgruppe wird durch ein Singlettsignal bei $\delta = 1,35$ sichtbar, während die Methylester-Protonen als scharfe Singlettsignale bei $\delta = 3,58$, $\delta = 3,69$ und $\delta = 3,71$ in Erscheinung treten. Das einzige tertiäre Wasserstoffatom gibt Anlass zu einem Triplettsignal bei $\delta = 4,30$ mit einer Kopplungskonstanten $J = 6$ Hz, während die beiden Methylengruppen zu Signalen zwischen $\delta = 2,23 - 2,89$ ppm führen.

Die Reaktion zum Ketonitril XIX liess sich nur schlecht reproduzieren. Diese Tatsache sowie das wider Erwarten schlechte Ablaufen dieser Lactonöffnung*) dürfte auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass die ausserordentlich gespannte Lactonbrücke eine Deformation des ganzen Ringes in dem Sinne bewirkt, dass eine Tetra-

*) In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass sich das Dimethylsulfoxid nicht als völlig inert erwies, resultierten doch aus 200 mg XVII bei 30 Minuten Erhitzen unter Stickstoff in Abwesenheit eines Nucleophils 23 mg saure Anteile, die nicht kristallisierbar waren und im IR-Spektrum u. a. Banden bei 1780 , 1730 , 1700 cm^{-1} zeigten.

hedralisierung des Carbonylkohlenstoffatoms, trotz der dazu β -ständigen axialen Acetylgruppe beim Angriff des nucleophilen Teilchens möglich wird. Diese Annahme wird durch ein Bellchtungsexperiment des Ketolactons XVII in Hexan in Gegenwart von Tetrabutylammoniumcyanid, wobei ein Cyanhydrin gebildet wurde, erhärtet^{*)}.

Um den störenden Einfluss der Ketogruppierung umgehen zu können, führte man das Ketolacton XVII ins entsprechende Oxim XXI über, von welchem man Reaktionen nach dem folgenden Schema erwartete:



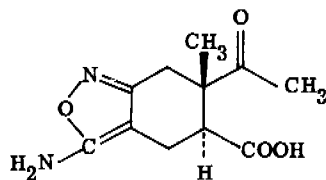
^{*)} Privatmitteilung von Dr. J. Muchowski.

Die Darstellung des Oxims XXI liess sich durch zweistündiges Kochen des Ketolactons XVII unter Rückfluss mit Hydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart eines Natriumacetat-Puffers in 80 % Ausbeute glatt bewerkstelligen. Unter diesen Bedingungen wird nur das erwartete Mono-Oxim $C_{10}H_{13}O_4N$ gebildet, welches bei 159° schmilzt. Im Protonenresonanzspektrum ist das durch die Acetylgruppe verursachte Singlettsignal bei $\delta = 2,26$ immer noch vorhanden, während die anguläre Methylgruppe zu einem Singlettsignal bei $\delta = 1,36$ führt. Das zum Oxim α -ständige, tertiäre Proton gibt wiederum zu einem Dublettsignal bei $\delta = 4,93 - 5,03$ mit einer Kopplungskonstanten $J = 6$ Hz Anlass. Das Oximproton erscheint als Singlettsignal bei $\delta = 10,3$ ppm. Das Infrarotspektrum (in Nujol) zeigt für die stark assoziierte Hydroxylgruppe eine Bande bei 3300 cm^{-1} , während in der Region der Carbonylstreckschwingungen die erwarteten Absorptionsbanden bei 1780 und 1703 cm^{-1} auftreten, welche für das γ -Lacton, resp. das Methylketon charakteristisch sind.

Das aus dem Oxim XXI in Gegenwart von Cyanid-Anionen möglicherweise entstehende Zwischenprodukt XXII dürfte die im obigen Schema mit A oder mit B bezeichneten Reaktionen eingehen. A würde dann zu einer dem Ketonitril XIX entsprechenden Struktur führen, während B zum Produkt einer Elimination der Lacton-gruppierung führt.

Beim Stehenlassen des Ketolactonoxims XXI in absolutem Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kaliumcyanid bei Zimmertemperatur fiel in quantitativer Ausbeute eine Säure $C_{11}H_{14}O_4N_2$ (Smp. $198-200^{\circ}$) an. Bei der Titration, welche ein $pK_{MCS}^* = 6,48$ ergibt, liess sich ein Äquivalentgewicht von 243 ermitteln (theoret. 238). Im ultravioletten Spektralbereich zeigt die Substanz ein Absorptionsmaximum bei $\lambda = 256\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 8200$). Im IR-Spektrum (in Nujol) erscheinen u. a. Banden bei 3400 und 3230 cm^{-1} , die für primäre Amide charakteristisch sind, daneben sind in der Gegend der Doppelbindungs-Streckschwingungen Banden bei 1710 cm^{-1} (Acetyl- und Carboxylgruppe) sowie bei $1685 - 1658\text{ cm}^{-1}$ (mit einer Schulter bei 1630 cm^{-1}) wahrnehmbar. Das in Nujol aufgenommene Spektrum zeigt im Gegensatz zu einer in Chloroform aufgenommenen Probe der mit Diazomethan veresterten Substanz strukturierte Banden bei 2605 und 2460 cm^{-1} , ferner eine breite Absorption bei $2100 - 1800\text{ cm}^{-1}$. Im Spektrum des Methylesters sind vier scharfe Banden bei 1730 cm^{-1} (Estercarbonyl), 1700 cm^{-1} (Ketoncarbonyl), 1660 cm^{-1} (C = N-Doppelbindung) und 1605 cm^{-1} (C = C-Doppelbindung) erkennbar. Weder das Spektrum der Säure, noch dasjenige des Methylesters zeigen Absorptionsbanden die Nitrilen zugeordnet werden könnten. Im Kernresonanzspektrum der freien Säure

(bei 100° in schwerem Wasser aufgenommen) treten die Singlett-Signale der Methyl- und der Acetylgruppe bei $\delta = 1,30$ und $\delta = 2,23$ ppm auf, während die vier Protonen der Methylengruppen als Multiplette bei $\delta = 2,53 - \delta 2,85$ und das tertiäre, zur Carboxylgruppe α -ständige Wasserstoffatom ebenfalls als Multipllett bei $\delta = 3,2 - 3,5$ ppm sichtbar werden. Bei einem in Deuterodimethylsulfoxid aufgenommenen Spektrum wird zusätzlich ein breites Singlettsignal bei $\delta = 6,60$ ppm sichtbar, für welches die Integration zwei Protonen ergibt und das einer primären Aminogruppierung an einem aromatischen Kern entsprechen dürfte^{*)}. Auf Grund dieser physikalischen Daten könnte es sich beim vorliegenden Produkt eventuell um



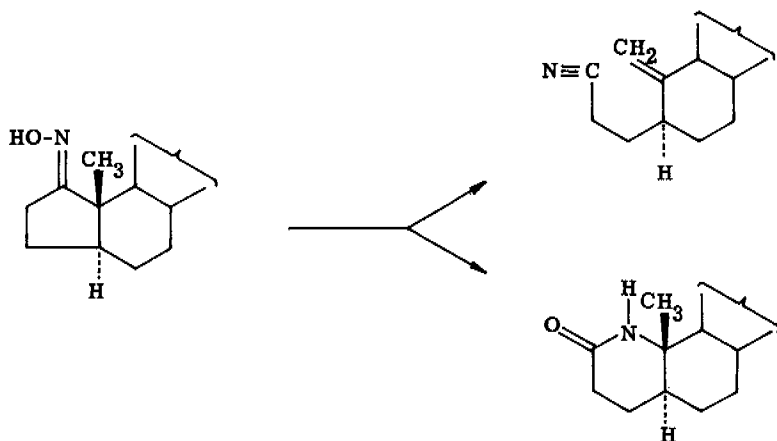
XXXIII

ein Isoxazolderivat handeln. Mit dieser Struktur lässt sich auch das UV-Spektrum erklären. Das Isoxazol absorbiert bei 211 m μ ($\epsilon = 3 - 4000$)³⁹⁾; da ein Amin substituent bei einem aromatischen Grundkörper eine Rotverschiebung um etwa 40 m μ bewirkt und auch der mit dem Chromophor verknüpfte Sechsring einen leichten Shift bewirken dürfte, wird die Lage des Absorptionsmaximums verständlich. Die Absorptionsbande weist keine Feinstruktur auf, was sich ebenfalls mit dem Amin substituenten am aromatischen Kern erklären lassen dürfte. Eine solche Struktur könnte auch die extrem schlechte Löslichkeit von XXXIII in organischen Lösungsmitteln erklären, da XXXIII wahrscheinlich zur Ausbildung von Zwitterionen befähigt sein dürfte. Es scheint also, dass die Reaktion wohl im gewünschten Sinne ablief, dass aber unter den Reaktionsbedingungen ein unerwünschter Ringschluss eintrat.

*) Vergl. dazu z. B. die primäre Aminogruppe am Adenosin, welche als Singlett bei $\delta = 6,37$ ppm auftritt. Varian NMR Spectra Catalog 326.

39) G. Leandri, A. Mangini, F. Montanari, R. Passerini, Gazz. chim. ital. 85, 769 (1955).

Da die im Zusammenhang mit dieser Synthese unerwünschte Reaktion von XXI zu XXXIII schon bei sehr milden Bedingungen ablief, mussten andere Varianten gesucht werden. Das Ketolactonoxim XXI bot dann die Möglichkeit, durch eine Beckmannfragmentierung zu einem weiteren Umsetzungen zugänglichen Produkt zu führen. Betrachtet man die Struktur des Oxims in Bezug auf eine solche Reaktion, so wären prinzipiell eine Umlagerung oder eine Fragmentierung möglich. Da die Oximgeometrie durch die Bedingung der trans-Coplanarität der wandernden Bindung produktbestimmend ist und andererseits die Lactongruppierung durch die Möglichkeit der Stabilisierung des Carboniumions eine Fragmentierung der Bindung Oxim-Lacton erleichtern dürfte, konnte eine solche Fragmentierung erwartet werden. Derartige Fälle von Beckmann-Fragmentierungen sind in neuerer Zeit u. a. auch von C. W. Shoppee⁴⁰⁾ et al. beim A-nor-5-cholestan-1-on-oxim mit Thionylchlorid bei -20°C beobachtet worden,

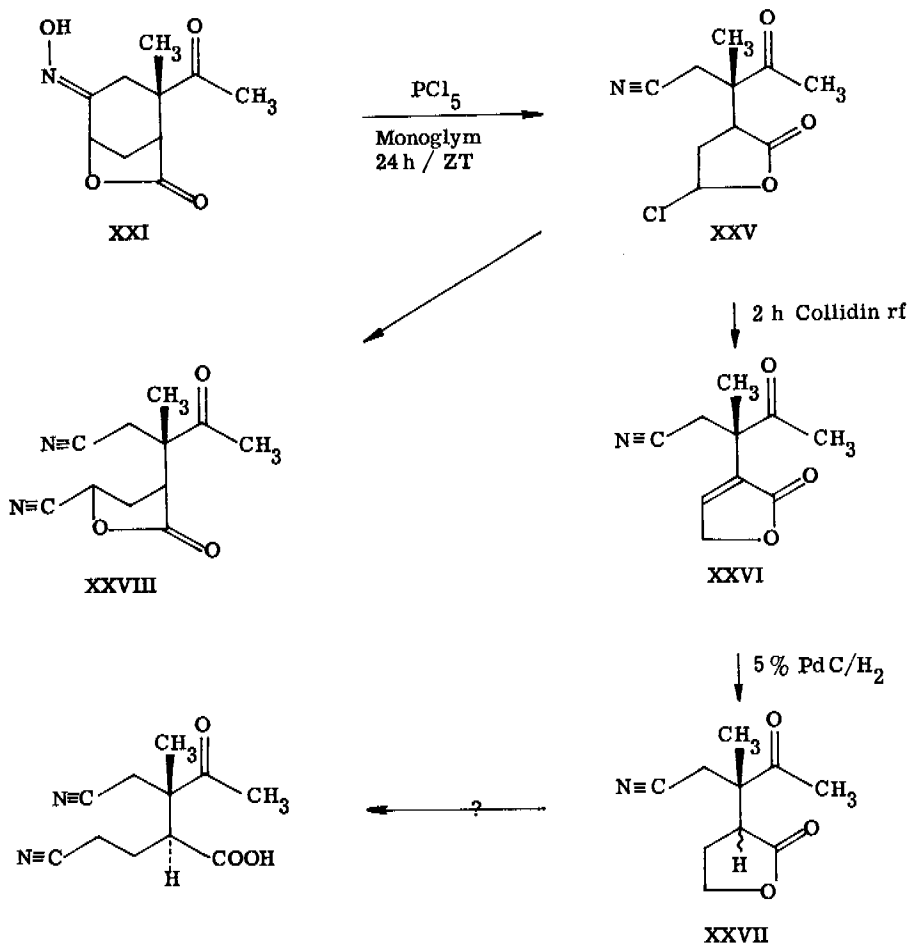


während Conley, Frainier und Nowak⁴¹⁾ schon früher feststellten, dass aus 2,2-Dimethylcyclohexanonoxim unter den Bedingungen der Beckmann-Reaktion ausschliesslich 5-Methylhex-4-enylcyanid entsteht.

40) C. W. Shoppee, R. E. Lack, S. K. Roy, J. chem. Soc. 3767 (1963).

41) R. T. Conley, R. J. Frainier, B. E. Nowak, Abs. Amer. Chem. Soc. Meeting, Sept. 1959, 7 P.

Beim Stehenlassen des Ketolactonoxims in absolutem 1,2-Dimethoxyäthan in Gegenwart von 1,2 Mol-Äquivalenten Phosphorpentachlorid trat die folgende Fragmentierungsreaktion ein.

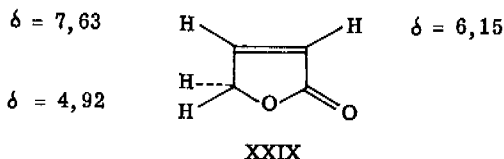


Bei einer Reaktionsdauer von 24 Stunden bei Zimmertemperatur liess sich in 98 % Rohausbeute ein bräunliches Oel isolieren. Dieses Rohprodukt **XXV**, welches ein Pseudosäurechlorid darstellt und als solches relativ instabil ist, wurde ohne weitere Reinigung entweder ins entsprechende Dinitril **XXVIII** *) oder ins ungesättigte

*) U. Locher, Diss. ETH, 1964.

Lacton XXVI übergeführt. Zur Stützung der Konstitution des Fragmentierungsproduktes XXV dienten die folgenden spektroskopischen Eigenschaften. (Diese Spektren wurden ebenfalls vom Rohprodukt aufgenommen). Im Infrarotspektrum tritt im Bereich der NH-Schwingungen keine Absorption auf, was der Fall sein müsste, wenn eine zu einem Lactam führende Beckmannumlagerung stattgefunden hätte, dafür ist bei 2260 cm^{-1} eine Nitrilbande erkennbar. Die Pseudosäurechloridfunktion bedingt eine Absorptionsbande bei 1800 cm^{-1} , während die Acetylgruppe zu einer Bande bei 1715 cm^{-1} Anlass gibt. Im Protonenresonanzspektrum führen die anguläre Methyl- und die Acetylgruppe je zu einem Singlettsignal bei $\delta = 1,53$ resp. $\delta = 2,30$ ppm. Das am Kohlenstoffatom des Chlors sitzende Wasserstoffatom gibt Anlass zu einem Multiplettsignal bei $\delta = 6,34 - 6,75$, während die übrigen Protonen in einem Gebiet überlagerter Multiplette zwischen $\delta = 2,60 - 3,65$ ppm in Erscheinung treten.

Als weiteren Hinweis für die Struktur des Fragmentierungsproduktes diene dessen Umwandlung in ein ungesättigtes Lacton XXVI. Nach zweistündigem Erhitzen von XXV in siedendem Collidin liess sich in 50-proz. Ausbeute das ungesättigte Lacton XXVI fassen. Die Ermittlung der Lage der Doppelbindung in XXVI war mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie möglich. Das bei 116° schmelzende Produkt $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ zeigt nämlich nur ein Vinylproton, welches zu einem Triplettsignal bei $\delta = 7,63$ mit einer Kopplungskonstanten von $J = 1,5$ cps führt. Den zur Doppelbindung α -ständigen Methylenprotonen kann ein Signal mit Dublettstruktur bei $\delta = 5,01$ ($J = 1,5$ Hz) zugeordnet werden, während die Protonen der zum Nitril benachbarten Methylengruppe bei $\delta = 3,02$ als Singlett in Erscheinung treten. Ebenfalls Anlass zu Singlettsignalen $\delta = 2,14$ resp. $\delta = 1,63$ geben die Acetyl- und die anguläre Methylgruppe. Vergleichsweise sei noch das Kernresonanzspektrum des γ -Lactons der 4-Hydroxybuten-2-säure XXIX zitiert⁴²⁾.



42) NMR Spectra Catalog, Varian associates, 1962, p. 51.

Aus dem Protonenresonanzspektrum folgt also, dass die Doppelbindung unter den basischen Bedingungen, die zu ihrer Entstehung geführt haben, in Konjugation zur Lactongruppierung gewandert ist. Im ultravioletten Spektralbereich zeigt XXVI ein Absorptionsmaximum bei λ_{\max} 207 m μ ($\epsilon = 9400$). Im IR-Spektrum ist bei 2220 cm^{-1} eine Nitrilbande ersichtlich, während das konjugierte γ -Lacton eine Absorptionsbande bei 1750 cm^{-1} und das Methylketon eine solche bei 1710 cm^{-1} bewirken.

Das ungesättigte Lacton XXVI liess sich in absolutem Essigester mit 5-proz. Palladiumkohle als Katalysator glatt hydrieren. Bei Zusatz von Diisopropylaethylamin als sterisch stark gehinderte Base, die nicht mit dem Lacton reagieren kann, liess sich in quantitativer Ausbeute XXVII gewinnen, das als farbloses Oel anfällt. Das bei der Hydrierung entstehende Isomerengemisch wurde nicht mehr aufgetrennt. Im Kernresonanzspektrum zeigt es die Methyl- und die Acetylgruppe als Singlettsignale bei $\delta = 1,52$ resp. 2,34; das tertiäre Proton und die beiden Wasserstoffatome der zur Lactongruppierung benachbarten Methylengruppe geben zu Multiplettsignalen bei $\delta = 3,10 - 3,30$ resp. $\delta = 4,10 - 4,60$ Anlass. Das Infrarotspektrum zeigt die Absorptionsbande der Nitrilgruppe bei 2250 cm^{-1} , die Carbonylbande des γ -Lactons bei 1763 cm^{-1} und diejenige des Methylketons bei 1708 cm^{-1} . In Uebereinstimmung mit diesen Resultaten zeigt diese Verbindung im ultravioletten Spektralbereich keine Absorption mehr.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Bemerkungen

Die hier beschriebenen Experimente sind Teil eines team-works mit Urs Locher (Diss. ETH, 1964).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Herrn W. Manser ausgeführt.

Die Bestimmungen der nachstehenden physikalischen Eigenschaften erfolgten im Laboratorium von P.-D. Dr. W. Simon:

1. IR - Absorptionsspektren: aufgenommen auf Perkin-Elmer-Spektrograph (Modell 21) mit NaCl-Prisma. (Die Angaben s, m, w bedeuten approximative Intensitätsbezeichnungen - stark, mittel, schwach).
2. UV - Absorptionsspektren: aufgenommen mit Beckman Spektrophotometer (Modell DK).
3. NMR - Spektren: aufgenommen auf Varian A60-Spektrometer (60 MHz). Angabe der chemischen Verschiebung in ppm bezogen auf (Tetramethylsilan) = 0. (Abk.: s = Singlett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quadruplett, m = Multiplett).
4. Molekulargewichtsbestimmungen wurden nach der thermoelektrischen Methode⁴³⁾ ausgeführt.
5. pK_{MCS}^* Definition und Bestimmungsmethode siehe W. Simon et al.⁴⁴⁾.

Den Leitern der analytischen Abteilungen sowie ihren Mitarbeitern sei an dieser Stelle für ihre Hilfe herzlich gedankt.

Die Schmelzpunkte wurden im offenen Röhrchen im Kupferblock bestimmt. Sie sind nicht korrigiert.

Für die Dünnschichtchromatographie⁴⁵⁾ wurde "Kieselgel G für Dünnschichtchromatographie Merck", verwendet. Die Flecken wurden mit Joddämpfen entwickelt.

43) W. Simon, W. Huber, Helv. 36, 1422 (1953).

44) W. Simon, E. Kováts, L. H. C. -dit-Jean, E. Heilbronner, Helv. 37, 1872 (1954).

45) E. Stahl, Chemiker Ztg. 82, 323 (1958); Arch. Pharm. 292/62, 411 (1956).

trans- β -Methyl- β -acetylacrylsäure VI

50,0 g (0,532 Mol) kristallisiertes Glyoxylsäure-Monohydrat (98 %^{*)} wurden in 100,0 g (1,39 Mole) Aethylmethylketon^{*)} bei Zimmertemperatur soweit als möglich gelöst und zu dieser Lösung 100 cm³ 85-proz. Phosphorsäure in grossen Portionen zugegeben. Auf diese Weise bildete sich unter minimier Wärmeentwicklung eine schwach gelbliche, klare Lösung, welche in einem 500 cm³ Rundkolben mit aufgesetztem Rückflusskühler in einem thermostatierten Oelbad während 15 Stunden auf 80° gehalten wurde. Dabei rückflussierte das Aethylmethylketon ganz schwach. Nach dieser Reaktionsdauer wurde die inzwischen braunschwarz und undurchsichtig gewordene Lösung wie folgt aufgearbeitet: Man nahm in 1000 cm³ Methylenchlorid auf und trennte die schwarze, schwerere Phosphorsäure von der dunkelroten Methylenchloridphase in einem 2 l Scheidetrichter ab. Die Phosphorsäurephase wurde hernach in zwei weiteren 2 l Scheidetrichtern mit je 1000 cm³ Methylenchlorid gewaschen, dabei färbte sich das Methylenchlorid im dritten Scheidetrichter nur noch ganz schwach gelb. Alle drei Phasen wusch man mit 200 cm³ gesättigter Kochsalzlösung neutral, trocknete über wasserfreiem Natriumsulfat und entfernte dann das Lösungsmittel vollständig am Rotationsverdampfer.

Dabei erhielt man 65 g eines bräunlichen, kristallinen Produkts, was einer Rohausbeute von 90 % entspricht.

Dieses Rohprodukt wurde folgendermassen umkristallisiert:

Man löste die Substanz in heissem Methylenchlorid, fügte dann bis zur einsetzenden Trübung Hexan zu, klärte die Lösung wieder mit einigen Tropfen Methylenchlorid und liess langsam abkühlen.

a) 1. Umkrist. aus 400 cm ³ Methylenchlorid/Hexan	42,1 g	Smp. 69 - 71°
b) aus 1. Mutterlauge durch Einengen auf ca. 150 cm ³	8,5 g	67 - 69°
c) durch weiteres Einengen der Mutterlauge b)	5,5 g	64 - 66°
Total	56,1 g	entspr. 82 % d. Th.

*) Bezogen von der Fluka AG., Buchs SG.

d) 2. Umkrist. von a	32,5 g	70,5 - 72 ^o
e) durch Einengen von d	7,7 g	68 - 69 ^o
f) 2. Umkrist. von b + c	8,8 g	69 - 70 ^o
g) durch Einengen von e + f	1,9 g	68 - 69 ^o
Total	<u>50,9 g</u>	entspr. 74,5 % d. Th.
	=====	

Zur Analyse gelangte eine viermal umkristallisierte, weisse Probe vom Schmelzpunkt 71 - 72^o, welche aus einem andern Versuch gewonnen wurde, sich jedoch hinsichtlich Mischmelzpunkt, IR- und NMR-Spektrum in keiner Weise von der nach obiger Methode erhaltenen Säure unterschied.

C ₆ H ₈ O ₃	Ber.	C 56,24	H 6,29 %
	Gef.	C 56,23	H 6,34 %

UV-Spektrum (Aethanol): $\lambda_{\max} = 232 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 11750$)

IR-Spektrum (15-proz. in Chloroform): u. a. Banden bei 1705 (Schulter), 1689^S, 1639^m, 1366^w, 1256^S cm⁻¹

NMR-Spektrum (Deuteriochloroform): $\delta = 2,24(\text{d}, 3 \text{ H}, J = 1,6 \text{ Hz}); 2,42(\text{s}, 3 \text{ H}); 6,60(\text{q}, 1 \text{ H}); 11,30(\text{s}, 1 \text{ H})$

$\text{pK}_{\text{MCS}}^* = 5,43$

Äquivalent Gew. : Ber. 128 Gef. 128

Abbau der β -Methyl- β -acetylacrylsäure VI zu Mesoconsäure IX

257 mg (2,1 mMol) analysenreine β -Methyl- β -trans-acetylacrylsäure VI vom Schmelzpunkt 71,5 - 72^o wurden in 14 cm³ 2 n Natriumhydroxydlösung gelöst. Zu dieser Lösung tropfte man dann während ca. 15 Min. bei Zimmertemperatur 28 cm³ einer Standardlösung, die 15 g Jod und 30 g Kaliumjodid in 100 cm³ Wasser enthielt. Dabei liess sich ein momentanes Ausfallen des sich bildenden gelben Jodoformniederschlags beobachten. Nach beendigter Jodzugabe dekantierte man 2 - 3 cm³ der klaren über dem Niederschlag stehenden Lösung ab und testete sie mit etwas weiterem Jod-Reagens, wobei aber weder ein Niederschlag noch eine Trübung festzustellen waren. Zum Aufarbeiten wurde das gesamte Reaktionsgemisch in Aether aufgenommen, von der wässrigen Phase getrennt, und der Aether zusätzlich noch

mit 3 Portionen 2 n Sodalösung extrahiert. Die vereinigten basischen Extrakte säuerte man mit konz. Phosphorsäure an, wobei sich die Lösung infolge der Zersetzung des überschüssigen Hypojodites braun verfärbte. Die auf pH 2 gebrachte Lösung wurde in 4 Portionen mit 2,5 l Aether ausgeschüttet. Die Aetherextrakte wusch man einmal mit gesättigter Kochsalzlösung, einmal mit 0,1 n Thiosulfatlösung und dann noch dreimal mit gesättigter Kochsalzlösung neutral. Die über Natriumsulfat getrockneten Aetherauszüge wurden am Dünnschichtverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: (umkristallisiert wurde aus Essigester/Hexan)

Rohprodukt	304 mg (2,34 mM)	Smp.	198,5 - 200 ^o
1 x UK	275 mg (2,15 mM)		199 - 201 ^o
2 x UK	252 mg (1,99 mM) = 95 % d.Th.		200 - 202 ^o
3 x UK	242 mg (1,91 mM) = 91 % d.Th.		201 - 202 ^o

Vergleich der physikalischen Daten mit authentischer Mesaconsäure Fluka puriss.

3 x UK

	Abbauprodukt	Vergleichssubstanz
Smp.	201 - 202,5 ^o	201 - 202 ^o
Mischsmp.		201 - 202,5
pK [*] _{MCS}	5,62 u. 7,64	5,58 u. 7,58
Aequivalentgewicht	66	68
UV max	222 mμ	222 mμ
UV ε	10500	11200
IR	2920 ^s	2920 ^s
	1690 ^s	1685 ^s
	1260 ^s	1260 ^s
	1135 ^m	1135 ^m
	930 ^m	930 ^m

Kondensation von Glyoxylsäure mit Aethylmethylketon in konz. Salzsäure

8 g Glyoxylsäure sirupös 90 % (0,097 Mol) und 10 g Aethylmethylketon puriss* (0,138 Mol) wurden in 10 cm³ konz. Salzsäure durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst. Die dabei entstandene homogene, gelbliche Lösung beließ man

hernach während 60 Stunden bei 40^o, wobei sich das Reaktionsgemisch langsam verfärbte und am Schluss von dunkelbrauner Farbe war. Zum Aufarbeiten goss man die stark salzsaure Lösung auf Eis und extrahierte sie in drei 500 cm³ Scheidetrichtern mit Aether, aus welchem man die sauren Anteile mit vier Portionen 2n Sodalösung auszog. Die vereinigten basischen Extrakte wurden unter Eiskühlung mit konzentrierter Phosphorsäure angesäuert und anschliessend in fünf Portionen in drei 1000 cm³ Scheidetrichtern mit Aether ausgeschüttelt. Den mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschenen Aether trocknete man über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

Ausbeute: 11,866 g (0,093 Mol) = 96 % d. Th. cis- β -Methyl- β -Acetylacrylsäure VII, welche in Form eines gelblichen Oels anfiel.

IR-Spektrum (Chloroform): u. a. Banden bei 3500^m, 3280^s, 1730^s, 1650^m, 1370^s, 1110^s, 940^s, 850^s cm⁻¹

NMR-Spektrum (Deuteriochloroform): Signale bei δ = 1,67 (s, 3H); 2,13 (d, 3H); 4,92 (s, 1H); 5,75 (q, 1H)

pK^{*}_{MCS} 9,14

Aequivalentgewicht 146 theoretisch 128

Abbau der cis- β -Methyl- β -acetylacrylsäure VII zu Citraconsäure VIII

256 mg (2,0 mMol) β -Methyl- β -acrylsäure aus einem Kondensationsversuch von sirupöser, 90-proz. Glyoxylsäure mit konz. Salzsäure wurden in 14 cm³ 2n Natriumhydroxydlösung gelöst. Zu dieser Lösung gab man tropfenweise 28 cm³ einer Standardlösung, welche man durch Lösen von 15 g Jod und 30 g Kaliumjodid in 100 cm³ dest. Wasser bereitet hatte. Das Eintropfen erstreckte sich über eine Zeitspanne von ungefähr 15 Minuten, während welcher ein augenblickliches Ausfallen des sich bildenden Jodoforms beobachtet werden konnte. Denn vollständigen Ablauf des Haloformabbaus prüfte man durch Zugabe einiger Tropfen von weiterem Jodreagens zu 2 - 3 cm³ der klaren über dem Niederschlag stehenden Lösung, welche man zu diesem Zweck abpipettiert hatte. Da dabei aber weder die Bildung weiteren Niederschlages noch das Auftreten einer Trübung beobachtet werden konnten, arbeitete man den ganzen Ansatz auf. Dazu wurde das gesamte Reaktionsgemisch in Aether aufgenommen, die wässrige Phase abgetrennt und der Aether zusätzlich noch mit drei Portionen 2n Sodalösung extrahiert. Beim Ansäuern der vereinigten basischen

Extrakte wurde das überschüssige Hypojodit zersetzt, wobei sich die wässrige Lösung durch die Jodausscheidung dunkelbraun verfärbte. Die auf pH 2 angesäuerte Lösung wurde in vier Portionen mit insgesamt 2,5 l Aether in drei Scheidetrichtern ausgeschüttelt. Die Aetherextrakte wusch man mit gesättigter Kochsalzlösung, einmal mit 0,1n Thiosulfatlösung und schliesslich noch dreimal mit gesättigter Kochsalzlösung neutral. Die aetherische Lösung trocknete man über Natriumsulfat und befreite sie dann am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel.

Rohausbeute	247 mg Citraconsäure	Smp.	82 ⁰	95 % d. Th.
1 x uk aus Aether-Pentan	231 mg		87 ⁰	89 % d. Th.
2 x uk	208 mg		89 ⁰	80 % d. Th.

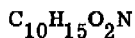
Die durch diesen Haloformabbau dargestellte Citraconsäure zeigte beim Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe dieser Substanz *) keine Depression.

Darstellung des 2-Methyl-2-acetyl- Δ^4 -cyclohexensäureamid XI

300 mg (1,645 mMol) 2-Methyl-2-acetyl- Δ^4 -cyclohexencarbonsäure V vom Schmelzpunkt 104⁰ wurden mit 235 mg (20 % Ueberschuss) Thionylchlorid **) puriss in einem 25 cm³ Schliffrundkölbchen, welches man mit einem Calciumchloridrohr abschloss, während vier Stunden bei 40⁰ erwärmt. Nach dieser Zeit liess man Abkühlen und entfernte anschliessend das überschüssige Chlorierungsreagens am Wasserstrahlvakuum. Zwecks Verhinderung von Feuchtigkeitzutritt schaltete man dabei wiederum ein Calciumchloridrohr zwischen Pumpe und Reaktionsgefäss. Das auf diese Weise erhaltene Säurechlorid setzte man ohne weiteres Aufarbeiten direkt mit 2 cm³ Methanol, welches man vorher mit Ammoniak gesättigt hatte (~15 mMol) um und liess während 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Zum Aufarbeiten nahm man das Reaktionsgemisch in Methylenchlorid auf, extrahierte mit einer Portion 2n Natriumcarbonatlösung, trocknete über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Durch Kristallisieren aus einem Aceton-Benzol-Gemisch liessen sich 243 mg (1,32 mMol) entsprechend 80 % d. Th. weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 124⁰ gewinnen. Zweimaliges Umkristallisieren führte zu 219 mg entsprechend 73 % d. Th. Kristallen vom Schmelzpunkt 126⁰.

*) Bezogen von der Fluka AG., Buchs SG.

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



Ber. C 66,27 H 8,34 N 7,73 %

Gef. C 66,35 H 8,33 N 7,64 %

IR-Spektrum (Nujol): u. a. Banden bei 3320^S, 3210^S, 1660-1670^S, 1632^S, 1465^S, 675^S cm⁻¹.

Ozonabbau der 2-Methyl-2-acetyl- Δ^4 -cyclohexencarbonsäure V

641 mg (3,37 mMol) Säure V wurden in 10 cm³ Essigester gelöst und mit einer Trockeneis-Isopropanol-Mischung auf -70⁰ gekühlt. Durch diese Lösung liess man bis zur beginnenden Blaufärbung einen Ozonstrom perlen. Hernach entfernte man allfällig vorhandenes überschüssiges Ozon durch Ausblasen mit reinem Sauerstoff. Die Nachoxydation führte man mit frisch gefälltem Silberoxyd bei 90⁰ durch. Zu diesem Zweck gab man zu 10 cm³ einer wässrigen Lösung, die das Ozonid und 1 g (5,9 mMol) Silbernitrat enthielt, während einer Stunde insgesamt 15 cm³ 2n Natriumbicarbonatlösung zu. Zum Aufarbeiten säuerte man das erkaltete Reaktionsgemisch mit konz. Phosphorsäure auf pH 1-2 an, schüttelte aus Essigester aus, wusch mit gesättigter Kochsalzlösung neutral und entfernte das Lösungsmittel nach dem Trocknen über Natriumsulfat am Rotationsverdampfer. Auf diese Weise liessen sich 230 mg eines bräunlichen Oels isolieren, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

IR-Spektrum (Chloroform): u. a. Banden bei 3500^W, 2750-2400^m, 1790^m, 1750^m, 1700^S

Nach dem Erhitzen dieses Oels während einer Stunde in siedendem Xylol zeigte sich im IR-Spektrum die Bande bei 1790 cm⁻¹ von etwas grösserer Intensität bezüglich der Bande bei 1700 cm⁻¹.

Ozonabbau des 2-Methyl-2-acetyl- Δ^4 -cyclohexensäureamids XI

170 mg (0,94 mMol) 2-Methyl-2-acetyl- Δ^4 -cyclohexencarbonsäureamid XI vom Schmelzpunkt 126⁰ wurden in 10 cm³ Aethanol unter leichtem Erwärmen gelöst und anschliessend mit einer Trockeneis-Isopropanol-Kältemischung auf -70⁰ abgekühlt. Das Abkühlen erfolgte so langsam, dass das Edukt in Lösung blieb. Durch die tiefgekühlte Lösung leitete man dann solange einen schwachen Ozon-Sauerstoffstrom, bis eine blassbläuliche Färbung feststellbar wurde, was vor der Jodaus-

scheidung in der nachgeschalteten Kaliumjodid-Borsäurelösung der Fall war. Nach eingetretener Blaufärbung leitete man noch während 15 Minuten einen schwachen Sauerstoffstrom durch die Reaktionslösung um überschüssiges Ozon auf diese Weise zu entfernen. Zu der auf Zimmertemperatur erwärmten Lösung fügte man 1 g Silbernitrat (5,9 mMol) gelöst in 10 cm³ Wasser und tropfte dann im Verlauf einer Stunde 15 cm³ 2n Natriumbicarbonatlösung zu. Nach 5 Stunden Rühren bei Zimmertemperatur nutschte man vom Silberoxyd ab und schüttelte das alkalische Filtrat mit 500 cm³ Methylenchlorid aus. Nach der Neutralisation des wässrigen Auszugs mit konz. Phosphorsäure entfernte man das Wasser vollständig am Rotationsverdampfer, überschüttete die dabei entstandenen Kristalle mit Methylenchlorid, gab 2 cm³ konz. Phosphorsäure zu und schüttelte sofort aus. Man trocknete ohne zu waschen über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Dabei resultierten 170 mg eines Produktgemisches, das mit Diazomethan verestert 8 Flecken im Dünnschichtchromatogramm zeigte. (Silicagelplatte mit Benzol-Essigester = 1:1 als mobile Phase).

Die pK Bestimmung zeigte viel zu wenig Säure (nur ca. 30 %). Versuche mit Essigester als Lösungsmittel für die Ozonisation führten ebenfalls zu keinem positiven Resultat. Beim konventionellen Aufarbeiten konnten wegen der enormen Wasserlöslichkeit der bei der Reaktion anfallenden Produkte überhaupt keine sauren Anteile isoliert werden.

Aus 180 mg (1 mMol) 2-Methyl-2-acetyl- Δ^4 -acrylsäureamid XI, welche wie oben beschrieben mit Ozon behandelt worden waren, erhielt man nach dem Nachoxydieren mit 0,5 cm³ einer 30-proz. Wasserstoffperoxydlösung (~ 4 mMol) während einer Stunde bei 20^o und einem pH-Wert von ungefähr 10, 120 mg eines Säuregemisches. (Aufgearbeitet wurde der Ansatz nach den obigen Angaben). Bei der Titration zeigten sich vier Stufen, die aber im Maximum 20 % der erwarteten Stufenlänge erreichten.

IR-Spektrum (Chloroform): u. a. Banden bei 3450^w, 1790 (Schulter), 1705^s cm⁻¹. Das bei dieser Reaktion anfallende Gemisch konnte nicht kristallisiert werden.

Ozonabbau des 2-Methyl-2-acetyl- Δ^4 -cyclohexensäureamids XI mit reduktiver Spaltung

181 mg Amid XI (1 mMol) wurden unter leichtem Erwärmen in 10 cm³ Essigester und 1 cm³ Aethanol gelöst. Diese Lösung kühlte man langsam in einer Aceton-

Trockeneis-Mischung auf -70° und ozonisierte dann bis zur beginnenden Blaufärbung. Nachdem man während 10 Minuten einen leichten Sauerstoffstrom durch die Reaktionslösung geleitet hatte, liess man auf 20° erwärmen. Nach Zugabe von 54 mg eines 5-proz. Palladium-Kohle Katalysators, der unmittelbar vor der Reaktion vorhydriert worden war, nahm das Reaktionsgemisch innerhalb 40 Minuten $28,45 \text{ cm}^3$ Wasserstoff auf. Zum Aufarbeiten filtrierte man den Katalysator an Cellit ab und entfernte hernach das Lösungsmittel bei Zimmertemperatur am Vakuum. Auf diese Weise erhielt man 170 mg eines farblosen Oels, das nicht kristallisiert werden konnte.

Dünnschichtchromatogramm: (LM Benzol/Methylenchlorid 9:1)
4 Komponenten rf: 0,34; 0,48; 0,63; 0,71.
IR-Spektrum (Chloroform): u. a. Banden bei 3480^{m} , 3300^{m} , 1700^{s} ,
 1650 (Schulter), 970^{m} , $930^{\text{m}} \text{ cm}^{-1}$.

Oxydativer Abbau des 2-Methyl-2-acetyl- Δ^4 -cyclohexensäure-amids XI mit Kaliumpermanganat

180 mg Amid XI (1 mMol) wurden in 2 cm^3 destilliertem Wasser zusammen mit 80 mg Kaliumhydroxyd gelöst. Zu dieser farblosen Lösung gab man 9 cm^3 einer Lösung von 700 mg (4,4 mMol) Kaliumpermanganat in Wasser. Dabei fiel sofort ein voluminöser Braunstein-Niederschlag aus. Nach 90 Minuten Reaktionsdauer bei Zimmertemperatur, während welcher Zeit das heterogene Gemisch mit einem Magnetrührer gerührt worden war, liess sich beim Einbringen eines Tropfens dieser Lösung in Wasser keine Violettfärbung mehr feststellen. Nach dem Auflösen des Braunstein-Niederschlags mit wässriger Natriumbisulfidlösung schüttelte man das stark alkalische Gemisch zwecks Entfernung von allfällig nicht umgesetztem Amid XI mit Methylenchlorid aus. Die wässrige Phase säuerte man mit konz. Phosphorsäure auf pH 1-2 an und extrahierte mit Essigester in einer Kutscher-Stuedel Apparatur. Nach 48-stündiger Extraktion liess sich nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer kein Produkt isolieren.

Oxydation des Hydroxylactons XVI zum Ketolacton XVII

1,280 g Hydroxylacton (6,45 mMol) vom Schmelzpunkt 94° wurden in 20 cm^3 Aceton^{*)} gelöst. Zu dieser Lösung gab man auf einmal 2 cm^3 einer Stammlösung, die durch Lösen von 266,7 g Chromtrioxyd in 230 cm^3 konz. Schwefelsäure und Auffüllen auf 1000 cm^3 mit destilliertem Wasser bereitet worden war. (Entsprechend 20 % Ueberschuss an Chromsäure). Als die stark exotherme Reaktion etwas abgeklungen war, rückflusste man das Reaktionsgemisch unter Rühren noch auf dem Wasserbad und zwar solange, dass die totale Reaktionsdauer 15 Minuten nicht überschritt. Nach dieser Zeitspanne kühlte man die Reaktionslösung, die eine bräunlich-grüne Färbung aufwies, auf ungefähr 10° und zersetzte die überschüssige Chromsäure mit einigen Tropfen gesättigter Natriumbisulfatlösung, wobei die Lösung sofort eine klare Grünfärbung annahm.

Zum Aufarbeiten nahm man das Reaktionsgemisch in Essigester auf, trennte von der anorganischen Phase, schüttelte unter Eiskühlung einmal mit wenig 2n Schwefelsäure, zweimal mit 2n Sodalösung und schliesslich dreimal mit Ammonchloridlösung durch, trocknete den auf diese Weise neutralisierten Essigesterextrakt über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

Rohausbeute 1,198 g (6,10 mMol) schneeweisse Kristalle vom Schmelzpunkt 110° entsprechend 94,5 % d.Th.

1 x uk (aus Aceton-Hexan)	1118 mg	Smp. 114°	88,2 %
2 x uk (aus Aceton-Hexan)	1050 mg	Smp. 115°	82,7 %

Von diesem Produkt gelangte eine noch einmal umkristallisierte Probe vom gleichen Schmelzpunkt zur Analyse.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$	Ber.	C 61,21	H 6,17 %
	Gef.	C 61,37	H 6,21 %

IR-Spektrum (Chloroform): u. a. Banden bei 1785^{s} , 1738^{s} , 1708^{m} , 1455^{m} , 1322^{m} , $1145^{\text{s}} \text{ cm}^{-1}$.

NMR-Spektrum (Deuteriochloroform): $\delta = 1,47$ (s, 3 H); $2,24$ (s, 3 H); $4,61$ (d, $J=6 \text{ Hz}$, 1 H); $1,68-3,2$ (überlagerte Multiplette 5 H).

*) Bezogen von der Merck AG., Darmstadt.

Umsetzung der Ketosäure XVIII zum Enamin XXXII

621 mg (3,14 mMol) Ketosäure XVIII löste man in ungefähr 5 cm³ Methanol und veresterte sie mit einem Ueberschuss an Diazomethan bei 0°. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels erhielt man auf diese Weise 666 mg (3,14 mMol) des Methylesters der Ketosäure, der als farbloses Oel anfiel. Dieses Produkt löste man in 60 cm³ Benzol und gab anschliessend zu der klaren Lösung 1,12 g Pyrrolidin^{*}) (15,7 mMol, entsprechend 5 Mol-Aequivalenten). Diese Mischung kochte man während 5 Stunden am Wasserabscheider, d. h. solange bis keine weitere Reaktion mehr feststellbar war. Infolge der Labilität des Enamins verzichtete man auf ein konventionelles Aufarbeiten und isolierte das gewünschte Produkt dadurch, dass man Lösungsmittel und überschüssiges Piperidin am Wasserstrahlvakuum entfernte. (Zur Vermeidung von Feuchtigkeitszutritt schaltete man auch bei dieser Operation ein Calciumchloridrohr zwischen Pumpe und Reaktionsgefäss). Die letzten Spuren Pyrrolidin entfernte man am Hochvakuum. Auf diese Weise erhielt man 809 mg (3,05 mMol) des gewünschten Enamins, was einer Ausbeute von 97 % entspricht.

IR-Spektrum des Ketoesters (Chloroform): u. a. Banden bei 1720^S, 1700^S, 1350^m.

IR-Spektrum des Enamins (Chloroform): u. a. Banden bei 1720^S, 1700^S, 1620^S, 1350^m.

Kondensationsversuche mit dem Enamin XXXII

283 mg Enamin XXXII (1,07 mMol) wurden in 10 cm³ Dioxan, welches unmittlbar vor der Reaktion über Natrium destilliert worden war, gelöst. Zu dieser Lösung gab man 131 mg Triäthylamin^{*}) (1,3 mMol, entsprechend 1,2 Mol-Aequivalenten) und 130 mg Bromcyan^{*}) (1,2 mMol, entsprechend 1,1 Mol-Aequivalenten). Das Reaktionsgemisch liess man vier Tage unter Stickstoff bei Zimmertemperatur stehen, wobei sich die Lösung gelb verfärbte und ein geringer Niederschlag ausfiel. Nach dieser Zeit hydrolysierte man das Reaktionsgemisch, indem man es während 30 Minuten mit 5 cm³ 10-proz. Salzsäure bei Zimmertemperatur beliess. Das Hydrolysegemisch nahm man in Essigester auf, extrahierte zweimal mit wenig

*) Bezogen von der Fluka AG., Buchs SG.

Zn Natriumcarbonatlösung, wusch mit gesättigter Ammoniumchloridlösung neutral, trocknete über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Dabei resultierten 285 mg eines braunen Oels, das im Dünnschichtchromatogramm 4 Flecken (rf: 0,18; 0,42; 0,48; 0,56 mit Benzol/Essigester 9:1) zeigte. Im IR-Spektrum war eine schwache Nitrilabsorption bei 2200 cm^{-1} erkennbar, während das UV-Spektrum lediglich eine ganz schwache Endabsorption aufwies. Das gleiche Bild zeigte auch eine in alkalischen Feinsprit aufgenommene Probe. Versuche, dieses Gemisch an einer 50-fachen Menge Silicagel, welches mit 15 % Wasser desaktiviert worden war, zu trennen, schlugen fehl.

Ein analoger Ansatz wurde während drei Stunden bei 90° belassen und dann wie oben beschrieben hydrolysiert. Auf diese Weise liessen sich aus dem Sodauszug 115 mg (0,58 mMol) einer Säure isolieren, welche bezüglich Schmelzpunkt, Mischprobe und IR-Spektrum mit der Ketosäure XVIII übereinstimmten. Die Zusammensetzung des Neutralteils konnte nicht ermittelt werden, da sich das Gemisch mittels Chromatographie an Silicagel (mit 15 % Wasser desaktiviert) nicht auftrennen liess. IR-Spektrum des Neutralteils u. a. Banden bei 2200^{W} , 1705^{S} , $1350^{\text{M}}\text{ cm}^{-1}$.

Reaktion des Ketolactons XVII mit Diazomethan zum Epoxid XXXI

200 mg Ketolacton (1,02 mMol) vom Schmelzpunkt 115° wurden unter Stickstoff in 5 cm^3 analysenreinem Aceton*) gelöst. Zu dieser Lösung fügte man tropfenweise 4 cm^3 einer aetherischen Diazomethanlösung ($\sim 2\text{ mMol}$) zu. Die ersten Tropfen wurden momentan entfärbt, dann trat eine bleibende Gelbfärbung auf. Nach einigen Minuten setzte in der Folge eine deutlich wahrnehmbare Stickstoffentwicklung ein. Nachdem die Gasentwicklung abgeklungen war, rückflussierte man das Reaktionsgemisch während drei Stunden. Bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung an Silicagel G mit Essigester-Benzol im Verhältnis 1:1 als mobile Phase zeigte es sich, dass neben wenig Ausgangsmaterial (rf 0,38) nur ein neues Produkt mit einem rf-Wert von 0,49 gebildet worden war. Nachdem man das Lösungsmittel am Wasserstrahlvakuum entfernt hatte, liessen sich durch zweimaliges Kristallisieren aus einem Aceton-Hexangemisch 183 mg (0,87 mMol) (Ausbeute 85 %) weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 95° isolieren, die sich dünnschichtchromatographisch einheitlich verhielten. Mit Hilfe der folgenden spektroskopischen Daten

*) Bezogen von der Merck AG., Darmstadt.

liess sich diese Verbindung als Epoxid XXXI des Ketolactons identifizieren.

IR-Spektrum (Chloroform): u. a. Banden bei 3030^m , 2990^m , 1780^s , 1700^s , 1260^m , 918^s , 880^m , 838^m cm^{-1}

NMR-Spektrum (Deuteroacetone): $\delta = 1,20(s, 3H)$; $2,23(s, 3H)$; $4,10(d, 1H)$;
 $1,88-2,92$ (Multiplette, 8 H)

27 mg Epoxid XXXI (0,13 mMol) wurden in 5 cm^3 Essigsäure gelöst und mit 10 mg Zinkstaub während 14 Stunden am Rückfluss gekocht. Das heterogene Reaktionsgemisch rührte man dabei mit einem Magnetrührer. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung kristallisierte Zinkacetat in feinen Nadeln aus. Man filtrierte sodann vom überschüssigen Zink ab und nahm das Filtrat in Essigester auf. Nach dreimaligem Extrahieren mit kleinen Portionen 2n Natriumcarbonatlösung und Waschen mit gesättigter Kochsalzlösung bis zum Neutralpunkt erhielt man 31 mg (0,11 mMol) eines farblosen Oels, welches im IR-Spektrum (in Chloroform) u. a. die folgenden Banden zeigte:

3450^w , 1770^s , 1720^s , 1700^s , 1240^m cm^{-1} .

Aluminiumtrichlorid katalysierte Reaktion des Ketolactons XVII mit Diazomethan

200 mg Ketolacton (1,02 mMol) vom Schmelzpunkt 115^0 wurden in 10 cm^3 Aceton puriss *) unter Stickstoff gelöst. Zu dieser Lösung gab man 20 mg (0,15 mMol) wasserfreies Aluminiumtrichlorid **) und fügte dann auf einmal 3 cm^3 einer ätherischen Diazomethanlösung ($\sim 0,5$ mMol) zu, wobei sofort eine ziemlich heftige Gasentwicklung unter gleichzeitiger Entfärbung des Reaktionsgemisches von gelb zu farblos wahrnehmbar wurde. Nach ungefähr einstündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur verfärbte sich die Lösung wiederum gelb und wies dann nach 48 Stunden bei Raumtemperatur eine braunrote Farbe auf. Zum Aufarbeiten nahm man das Reaktionsgemisch in eisgekühlten Essigester auf, extrahierte zweimal mit kleinen Portionen einer 2n Natriumcarbonatlösung, trocknete über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Dünnschichtverdampfer. Durch Umkristallisation aus Aceton-Hexan liessen sich 180 mg (0,92 mMol) reine Kristalle isolieren, die sich dünnschichtchromatographisch (Silicagel-Platte mit Benzol-Essigester = 1:1 als mobile Phase), IR-spektroskopisch und in bezug auf den Schmelzpunkt als absolut

*) Bezogen von der Merck AG., Darmstadt.

**) Bezogen von der Ciba AG., Basel.

identisch mit dem Ausgangsmaterial erwiesen. Auch ein Mischschmelzpunkt mit dem Eduktmaterial zeigte keinerlei Depression. Smp. aller drei Proben: 115° . IR-Spektrum (Chloroform): u. a. Banden bei 1785^{S} , 1738^{S} , 1708^{m} , 1455^{m} , 1322^{m} , 1145^{S} cm^{-1}

Oeffnung des Ketolactons XVII mit Natriumcyanid

480 mg (10 mMol) Natriumcyanid ^{*)}, welches man vor der Reaktion zwecks Entfernung von allfällig vorhandenem Dicyan während 48 Stunden bei 110° am Wasserstrahlvakuum getrocknet hatte, wurden in 20 cm^3 Dimethylsulfoxid ^{**)}, welches vorher zweimal über Calciumhydrid destilliert worden war, aufgeschlämmt. Nachdem man dieses Gemisch unter Stickstoff auf 90° erwärmt hatte, tropfte man 1,000 g Ketolacton (5,1 mMol) vom Schmelzpunkt 115° , gelöst in 5 cm^3 absolutem Dimethylsulfoxid, innerhalb weniger Sekunden zu, spülte den Tropftrichter mit weiteren 5 cm^3 Lösungsmittel und erhitze diese Reaktionsmischung während einer Stunde auf 160° . Zum Aufarbeiten goss man die erkaltete Lösung auf 60 cm^3 gesättigte Kochsalzlösung, brachte den ohnehin durch das Cyanid schon stark im basischen Bereich liegenden pH-Wert dieser wässerigen Lösung auf 10 - 12 und schüttelte mit 2 mit Essigester gefüllten 500 cm^3 Scheidetrichern aus. Dann säuerte man den alkalischen Extrakt in der Kapelle mit konz. Phosphorsäure an, sättigte die saure Lösung mit festem Kochsalz und schüttelte wiederum mit eisgekühltem Essigester in drei 500 cm^3 Scheidetrichern aus, trocknete über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Auf diese Weise erhielt man nach dem Ausschütteln 1328 mg eines zähflüssigen braunen Oels, welches man mit Aktivkohle in Aceton aufkochte, wonach noch 1317 mg eines braunen Oels anfielen. Dieses Produkt extrahierte man dreimal mit Aether und einmal mit Chloroform, dabei resultierten nach der

1. Aetherextraktion	247 mg	
2. Aetherextraktion	209 mg	
3. Aetherextraktion	267 mg	
Chloroformextraktion	377 mg	
	<hr/>	
	1100 mg	öliges Produkt,

^{*)} Bezogen von der J. T. Baker Chemical Co., Phillipsburg.

^{**)} Bezogen von der Fluka AG., Buchs.

aus welchem man durch Kristallisation und zweimaliger Umkristallisation aus Aceton-Benzol 342 mg Kristalle vom Schmelzpunkt 170° erhielt (Ausbeute 30 %).

$C_{11}H_{13}O_4$	Ber.	C 59,18	H 5,87	N 6,29 %
	Gef.	C 59,08	H 6,01	N 6,14 %

UV-Spektrum (opt. Feinsprit): λ_{\max} 222 m μ ($\epsilon = 7800$)

(alk. Feinsprit): λ_{\max} 232 m μ ($\epsilon = 14600$)

IR-Spektrum (Chloroform): u. a. Banden bei 3750-3450 (Schulter), 2220^m , 1710^s cm $^{-1}$

NMR-Spektrum (Trifluoressigsäure): $\delta = 1,52(s, 3H)$; $2,08(s, 3H)$, $2,33-3,50$ (überlagerte Multiplette 7 H)

Massenspektrum des mit Diazomethan veresterten Produktes:

molecular peak 251 (theor. 251)

pK_{MCS}^* 5,39/8,72

Äquivalentgewicht 1. Stufe 209 (theor. 223)

2. Stufe 204 (theor. 223)

Zur Abklärung des Verhaltens des Dimethylsulfoxids bezüglich des Ketolactons XVII bei hohen Temperaturen führte man einen Blindversuch durch. Zu diesem Zweck erhitzte man 200 mg (1 mMol) XVII während 30 Minuten unter Stickstoff auf 160° . Zum Aufarbeiten nahm man das erkaltete Reaktionsgemisch in Essigester auf und schüttelte bei 0° mit Essigester aus. Die organische Phase extrahierte man dreimal mit wenig 2n Sodalösung, säuerte diese basischen, wässrigen Extrakte mit Phosphorsäure auf pH 1-2 an und schüttelte erneut mit Essigester aus. Auf diese Weise liessen sich 23 mg eines bräunlichen Oels, das im IR-Spektrum (Chloroform) u. a. folgende Banden zeigte:

3500^w , 1780^s , 1740^s , 1700^s cm $^{-1}$ isolieren.

Ausserdem untersuchte man die Reaktion des Ketolactons XVII mit Cyaniden in Dimethylformamid als Lösungsmittel. Zur Absolutierung destillierte man das Dimethylformamid zweimal über Phosphorpentoxid. Experimentell wurden die Versuche wie der oben beschriebene durchgeführt.

Zeit Minuten	Temperatur	Nucleophil	Ausbeute an sauren Anteilen
30	150 ⁰	2 Aequ. KCN	80 %
60	110 ⁰	2 Aequ. KCN	58 %
120	110 ⁰	2 Aequ. KCN	78 %
180	110 ⁰	2 Aequ. KCN	53 %
1140	100 ⁰	6 Aequ. KCN	56 %
1320	20 ⁰	2 Aequ. KCN	51 %
240	110 ⁰	2 Aequ. Zn(CN) ₂	9 %
210	110 ⁰	2 Aequ. Zn(CN) ₂ +2 Aequ. Cu(CN)	19 %

Bei all diesen Versuchen fielen die sauren Anteile in Form von braunen, glasartigen Oelen an, die in keinem Falle zur Kristallisation gebracht werden konnten. Mit Ausnahme der mit Zink- und Kupfer-I-cyanid durchgeführten Versuche zeigten alle im IR-Spektrum (Chloroform) u. a. Banden bei: 2800-2400^m, 2220^w, 1780 (Schulter), 1720^s cm⁻¹.

Bei den Versuchen mit Zink- und Kupfer-I-cyaniden fehlten die Banden bei 2220 cm⁻¹. Alle Produkte zeigten mit methanolischer Ferrichloridlösung eine schwache Braunfärbung.

Versuche mit N-Methyl-pyrrolidon, welches man vor der Reaktion zweimal über Bariumoxid destilliert hatte, ergaben bei 160⁰ saure Anteile in Ausbeuten von 90 % als pechschwarze Oele, die nie kristallisiert werden konnten. Bei Variation der Reaktionszeit von 5 - 30 Minuten liess sich kein Einfluss auf den Ablauf der Reaktion feststellen.

IR-Spektrum (Chloroform) dieser Versuche:

u. a. Banden bei 3500-3050^m, 2800-2250^m, 2220^w, 1780 (Schulter), 1720^s cm⁻¹.

Verseifung und alkalische Spaltung des β -Ketonitrils XIX zur Tricarbonsäure XX

105 mg analysenreines Ketonitril XIX (0,466 mMol) wurden in 5 cm³ 10-proz. Natronlauge gelöst und über Nacht bei einer Badtemperatur von 120⁰ unter Stickstoff am Rückfluss gekocht. Am andern Morgen säuerte man die stark alkalische Reaktionslösung mit konz. Salzsäure auf pH 1-2 an und extrahierte während 20 Stun-

den mit Essigester in einer Apparatur nach Kutscher-Steudel. Nach dieser Zeit liessen sich nach Absaugen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer 121 mg weisse Kristalle isolieren. Schmelzpunkt 195 - 197°.

- 1 x UK (Aceton / Benzol) 115 mg Smp. 197 - 198°
- 2 x UK (Aceton / Benzol) 109 mg Smp. 198 - 200°
- 3 x UK (Aceton / Benzol) 89 mg Smp. 198 - 200° Ausbeute 79 %

$C_{11}H_{14}O_6$ Ber. C 54,54 H 5,83 %
Gef. C 54,72 H 6,08 %

IR-Spektrum (Nujol): u. a. Banden bei 2700 - 2100 (Schulter), 1720^S, 1690^S, 1640^S cm⁻¹

UV-Spektrum: λ_{max} 230 m μ ($\epsilon = 13600$)

IR-Spektrum (Chloroform) einer mit Diazomethan veresterten Probe:
u. a. Banden bei 1730^S, 1650^W cm⁻¹

NMR-Spektrum (Deuteriochloroform) einer mit Diazomethan veresterten Probe:

$\delta = 1,37$ (s, 3H); 2,00 (t, 3 H); 2,20-2,90 (Signalhaufen 4 H);
5,38 (s, 3 H); 3,70 (s, 3 H); 3,72 (s, 3 H); 4,28 (t, 1 H,
J=6 cps)

pK_{MCS}^* 5,50, 7,57, 9,63

Aequivalentgewicht 1. Stufe 262 (theoret. 242)
2. Stufe 254 (theoret. 242)
3. Stufe 245 (theoret. 242)

Darstellung des Ketolactonoxims XXI

10,00 g Ketolacton XVII (51 mMol) vom Schmelzpunkt 115° wurden in 35 cm³ siedendem Aethanol gelöst. Zu dieser Lösung fügte man 3,61 g Hydroxylaminhydrochlorid (52,5 mMol) und 7,5 g Natriumacetat wasserfrei (91,5 mMol), gelöst in 50 cm³ heissem Wasser, und rückflussierte durch leichtes Kochen auf dem Wasserbad während zwei Stunden. Nach dieser Zeit liess man das Reaktionsgemisch abkühlen und entfernte dann am Rotationsverdampfer einen Teil des Alkohols. Nach dem Einengen des Reaktionsgemisches auf ungefähr 2/3 seines ursprünglichen Volumens kristallisierte das Oxim in schneeweissen Kristallen aus.

Rohausbeute: 9,472 g (45 mMol) entspr. 88 % d.Th. Smp. 155⁰
1 x UK (Aceton-Hexan): 8,499 g (40,2 mMol) entspr. 79 % d.Th. Smp. 158⁰
2 x UK (Aceton-Hexan): 7,855 g (37,3 mMol) entspr. 73 % d.Th. Smp. 159⁰

Aus diesem Ansatz gelangte eine noch zweimal umkristallisierte Probe vom gleichen Schmelzpunkt zur Analyse.

$C_{10}H_{13}O_4N$ Ber. C 56,86 H 6,20 N 6,63 %

Gef. C 56,76 H 6,39 N 6,63 %

IR-Spektrum (Nujol): u. a. Banden bei 1780^s, 1704^s, 1465^s, 1160^s, 1098^m, 936^s, 915^s cm⁻¹

NMR-Spektrum (Deuteroaceton): $\delta = 1,36$ (s, 3 H); 1,63(m, 1 H); 2,23(s, 3 H);
2,50-3,13(m, 3 H); 3,8-4,2(m, 1 H); 4,97(d, 14, J=6 Hz);
10,31(s, 1 H)

Reaktion des Ketolactonoxims XXI mit Kaliumcyanid

1,00 g Ketolactonoxim (4,74 mMol) vom Schmelzpunkt 159⁰ wurden zusammen mit 4 g Kaliumcyanid (61 mMol) in 50 cm³ absolutem Dimethylsulfoxid unter einer Stickstoffatmosphäre gelöst. Das Dimethylsulfoxid wurde in diesem Falle durch zweimaliges Fließenlassen durch eine mit basischem Aluminiumoxid *) der Aktivität I gefüllte Chromatographiersäule getrocknet. Da das Kaliumcyanid nur teilweise in Lösung ging, führte man die Reaktion unter Rühren mit einem Magnetrührer durch. Nach 24-stündiger Reaktionsdauer bei Zimmertemperatur wurde der Ansatz aufgearbeitet. Zu diesem Zweck nahm man das Reaktionsgemisch in eisgekühlten Essigester auf, schüttelte zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung und zweimal mit wenig Sodalösung durch, säuerte die vereinigten basischen Extrakte in der Kapelle (Blausäureentwicklung) mit konz. Phosphorsäure auf pH 1-2 an, sättigte die saure Lösung mit weiterem festen Kochsalz und entfernte die gelöste Blausäure zum grössten Teil, indem man während ungefähr 10 Minuten einen leichten Stickstoffstrom durch die Lösung perlen liess. Nachher schüttelte man die saure wässrige Phase aus drei 1 l Scheidetrichtern mit eisgekühltem Essigester aus, wusch mit gesättigter Kochsalzlösung neutral und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Dabei fielen 1306 mg eines braunen Oels an; das Uebergewicht

*) Bezogen von der Firma Woelm AG., Eschwege.

war wohl auf Spuren von noch vorhandenem Dimethylsulfoxid zurückzuführen, ob-
schon man die Feststellung gemacht hatte, dass sich dieses extrem hochsiedende
Lösungsmittel beim Ausschütteln mit Mineralsäure im allgemeinen gut entfernen
lässt. Das bei der Reaktion entstandene Öl nahm man unter Erwärmen in ungefähr
50 cm³ Aceton auf, fügte bis zur beginnenden Trübung Hexan zu und liess dann bei
Zimmertemperatur stehen, wobei die Säure nach einigen Minuten in Form eines
mikrokristallinen weissen Pulvers ausfiel.

Dieses Pulver, welches bei 196⁰ unter Zersetzung schmolz, erwies sich als
praktisch unlöslich in Aceton, Essigester und Monoglym. Man kristallisierte es
deshalb aus einem Aethanol-Wasser Gemisch zweimal um. Auf diese Weise liessen
sich 930 mg (3,91 mMol) Kristalle vom Schmelzpunkt 199-200⁰ isolieren.
Ausbeute 82 %.

$C_{10}H_{13}O_4N$	Ber.	C 55,45	H 5,93	N 11,77 %
	Gef.	C 54,38	H 6,54	N 11,42 %

IR-Spektrum (Nujol): u. a. Banden bei 3400^s, 3230^m, 2610^m, 2470^m, 2100-
1800^m, 1708^s, 1685-1655^s, 1630 (Schulter) cm⁻¹

IR-Spektrum (Chloroform) einer mit Diazomethan veresterten Probe:

u. a. Banden bei 3500^m, 3420^m, 1725^s, 1700^s, 1655^s,
1600^m cm⁻¹

UV-Spektrum (Aethanol): λ_{\max} 254 m μ ($\epsilon = 8200$)

pK^{*}_{MCS} 6,48

Aequivalentgewicht: 243,7 (theor. 238,2)

NMR-Spektrum (Deuterodimethylsulfoxid):

$\delta = 1,17$ (s breit, 3 H); $2,21$ (s breit, 3 H); $2,40-2,70$ (brei-
tes, strukturiertes Signal, 4 H); $2,75-3,32$ (m, 2 H);
 $6,63$ (s breit, 2 H)

NMR-Spektrum (D₂O bei 100⁰):

$\delta = 1,28$ (s, 3 H); $2,33$ (s, 3 H); $2,5-2,8$ (m, 4 H); $3,18-$
 $3,50$ (m, 1 H).

Fragmentierung des Ketolactonoxims XXI mit Phosphorpentachlorid

10 g Phosphorpentachlorid^{*)} (48 mMol) wurden in 200 cm³ unmittelbar vor der Reaktion über Natriumhydrid destilliertem 1,2-Dimethoxyäthan gelöst, was zu einer schwachen Gelbfärbung des Lösungsmittels führte. Dann gab man in einer Portion 8,028 g Ketolactonoxim XXI (38 mMol) vom Schmelzpunkt 159⁰ unter Kühlen zu; die Kühlung war notwendig, da die Reaktion sofort einsetzte und unter starker Wärmeentwicklung abliefe. Die Reaktionsmischung liess man anschliessend unter Stickstoff während 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach Ablauf dieser Zeit liess sich dünnschichtchromatographisch mit Benzol-Essigester = 70:30 als mobiler Phase und Entwicklung mit Joddämpfen kein Oxim XXI mehr nachweisen, dafür wurde ein neuer Flecken mit einem höheren *r_f*-Wert (0,62) sichtbar. Zur Aufarbeitung goss man die Reaktionsmischung auf eisgekühlten Essigester, wusch dreimal mit gesättigter Kochsalzlösung, extrahierte zweimal mit 2n Sodalösung und wusch schliesslich das Lösungsmittel mit gesättigter Kochsalzlösung neutral. Nach dem Trocknen des Essigesters über Natriumsulfat entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Auf diese Weise erhielt man nach mehrstündigem Trocknen am Hochvakuum bei Zimmertemperatur 8,480 g (37 mMol) entsprechend 97,5 % d. Th. eines schwach bräunlich gefärbten Oels.

IR-Spektrum (Chloroform): u. a. Banden bei 3020^w, 3000^w, 2260^w, 1800^s, 1715^s, 1135^s, 1070^s, 1040^m, 950^m cm⁻¹

NMR-Spektrum (Deuteroacetone): δ = 1,52(s, 3 H); 2,28(s, 3 H); 2,50-3,60(überlagerte Multiplette, 6 H); 6,32-6,70(m, 1 H).

Reaktion des Pseudosäurechlorids XXV zum α , β -ungesättigten Lacton XXVI

1351 mg (5,9 mMol) Pseudosäurechlorid von der Beckmann-Umlagerung wurden während zwei Stunden in 50 cm³ Collidin unter Stickstoff in einem Oelbad bei 190⁰ rückflussiert. Beim Abkühlen des nun schwarz gefärbten Reaktionsgemisches bildeten sich gelbliche Kristalle, die wahrscheinlich Collidinhydrochlorid entsprechen. Das Reaktionsgemisch nahm man in der Folge in eisgekühlten Essigester auf,

*) Bezogen von der Siegfried AG., Zofingen.

extrahierte das Collidin mit fünf Portionen 2n Salzsäure und trennte allfällige saure Anteile mit zwei Portionen 2n Sodalösung ab. Dann wusch man das Lösungsmittel mit gesättigter Kochsalzlösung neutral, trocknete über Natriumsulfat und entfernte es am Rotationsverdampfer. Auf diese Weise erhielt man 890 mg Neutralteil, aus welchem sich in einem Aceton-Hexan Gemisch 256 mg Kristalle gewinnen liessen. Die restlichen 624 mg des öligen Produktes chromatographierte man an 20 g Silicagel, welches mit 15 % Wasser desaktiviert war, wobei sich beim Eluieren mit Benzol weitere 255 mg an kristallinem Produkt gewinnen liessen. Das direkt auskristallisierte Produkt verhielt sich sowohl im Dünnschichtchromatogramm (auf einer Silicagelplatte mit Benzol-Essigester = 1:1 als mobile Phase) als auch im IR-Spektrum absolut identisch mit dem aus dem Chromatogramm gewonnenen Produkt. Schmelzpunkt 116° .

Ausbeute: 501 mg (2,64 mMol) entsprechend 45 % d.Th.

IR-Spektrum (Chloroform): u. a. Banden bei 2950^{m} , 2900^{m} , 2225^{w} , 1745^{s} , 1710^{s} , 1660 (Schulter), 1440^{s} , 1340^{s} , 1055^{s} , 835^{m} cm^{-1} .

UV-Spektrum (opt. Feinsprit): λ_{max} 207 m μ ($\epsilon = 9200$)

NMR-Spektrum (Deuteriochloroform): = 1,63 (s, 3 H); 2,14 (s, 3 H);
3,02 (s, 2 H); 5,01 (d, 2 H); 7,63 (t, 1 H).

Zur Analyse gelangte ein noch zweimal umkristallisiertes Produkt, welches aber denselben Schmelzpunkt von 116° aufwies.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$	Ber.	C 62,16	H 5,74	N 7,25 %
	Gef.	C 61,97	H 5,96	N 7,18 %

Hydrierung des ungesättigten Lactons XXVI

386 mg (2 mMol) des ungesättigten Lactons XXVI vom Schmelzpunkt 116° wurden in 20 cm³ Essigester, den man zur Reinigung und Absolutierung unmittelbar vor der Reaktion durch neutrales Aluminiumoxyd der Aktivität I filtriert hatte, zusammen mit 0,8 cm³ Diisopropyläthylamin *) gelöst. Zu dieser Lösung gab man 400 mg eines 5-proz. Palladium-Katalysators auf Kohle *), den man vorher hydriert hatte. Bei der Hydrierung bei Zimmertemperatur wurden insgesamt 52 cm³ Wasser-

*) Bezogen von der Fluka AG., Buchs SG.

stoff aufgenommen (theoretisch 49 cm³). Dieser Vorgang dauerte ca. 40 Minuten. Nach dem Abtrennen des Katalysators und dem Entfernen der Base durch Ausschütteln aus Essigester mit 2n Salzsäure resultierten 385 mg (1,97 mMol) eines farblosen Oels. Ausbeute 99 %.

$C_{10}H_{13}O_3N$ Ber. C 61,52 H 6,71 N 7,18 %

Gef. C 61,81 H 7,15 N 6,79 %

IR-Spektrum (Chloroform): u. a. Banden bei 2230^w, 1763^s, 1710^s, 1465^m, 1030^s cm⁻¹

NMR-Spektrum (Deuteriochloroform): δ = 1,56(s, 3 H); 2,36(s, 3 H); 2,17-2,66(m, 2 H); 2,90-3,30(m, 3 H); 4,15-4,66(m, 2 H).

ZUSAMMENFASSUNG

Im Hinblick auf eine Synthese des Ring B des corrinoiden Teils des Vitamin B₁₂ wurde 2-Methyl-2[1-oxo-aethyl]-cyclohexen-4-carbonsäure dargestellt. Ausgehend von dieser hier erstmals beschriebenen Verbindung wurden zahlreiche Versuche durchgeführt.

Lebenslauf

Am 13. Februar 1937 wurde ich als Sohn des Rudolf Max und der Martha Wild-Frey in Ennetbaden (Aargau) geboren. Nach dem Besuch der Primarschule in Zürich, trat ich 1950 ins dortige Realgymnasium ein, wo ich im Herbst 1956 die Maturitätsprüfung (Typus B) ablegte. Im gleichen Jahr begann ich das Chemiestudium an der Abteilung für Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich, welches ich im Sommer 1960 mit dem Diplom als Ingenieur-Chemiker abschloss. Seit September 1960 arbeitete ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Eschenmoser am Organisch Chemischen Institut (Vorstand Herr Prof. Dr. V. Prelog) unter anderem an der vorliegenden Promotionsarbeit.

Wettingen, im Dezember 1963

Jost Wild

