

Prom. Nr. 3617

Untersuchungen in Richtung einer Totalsynthese von Vitamin B₁₂

Von der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der Naturwissenschaften
genehmigte

PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von
ALEXANDER WICK
dipl. Naturwissenschaftler ETH
von Niederbüren, Niederhelfenschwil und Zuzwil (Kt. St. Gallen)

Referent: Herr Prof. Dr. A. Eschenmoser
Korreferent: Herr Prof. Dr. O. Jeger

Juris-Verlag Zürich
1964

**Seite Leer /
Blank leaf**

Meinen lieben, gütigen Eltern
und meiner lieben Marianne
in dankbarer Zuneigung



**Seite Leer /
Blank leaf**

Meinem hochgeachteten Lehrer

Herrn Professor Dr. A. Eschenmoser

danke ich herzlich für die sich auf viele Gebiete erstreckende Hilfe und Anregungen,
die mir die Ausführung dieser Arbeit zur Freude werden liessen.

**Seite Leer /
Blank leaf**

Der Firma HACO AG. in Gümligen, insbesondere ihrem vormaligen Direktor, Herrn Dr. G. Lüscher, gebührt mein Dank für die grosszügige finanzielle Unterstützung; ebenso danke ich Herrn Erich Brandenberger in der gleichen Firma für die sorgfältige Herstellung grosser Mengen optisch aktiven Ausgangsmaterials, die uns die zukünftige Arbeit wesentlich erleichtern werden.

[Faint, illegible handwritten text, possibly a signature or date]

**Seite Leer /
Blank leaf**

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	11
Theoretischer Teil	14
Zur Totalsynthese von Vitamin B ₁₂ : Darstellung eines racemischen Zwischen- produktes als Vorläufer von Ring B	14
Eine neue Variante der Claisen-Umlagerung bei Allylalkoholen	36
Ein neues Reagens zur Beckmann'schen Umlagerung α, β -ungesättigter Oxime	50
Experimenteller Teil	56
Zusammenfassung	77
Literaturverzeichnis	78

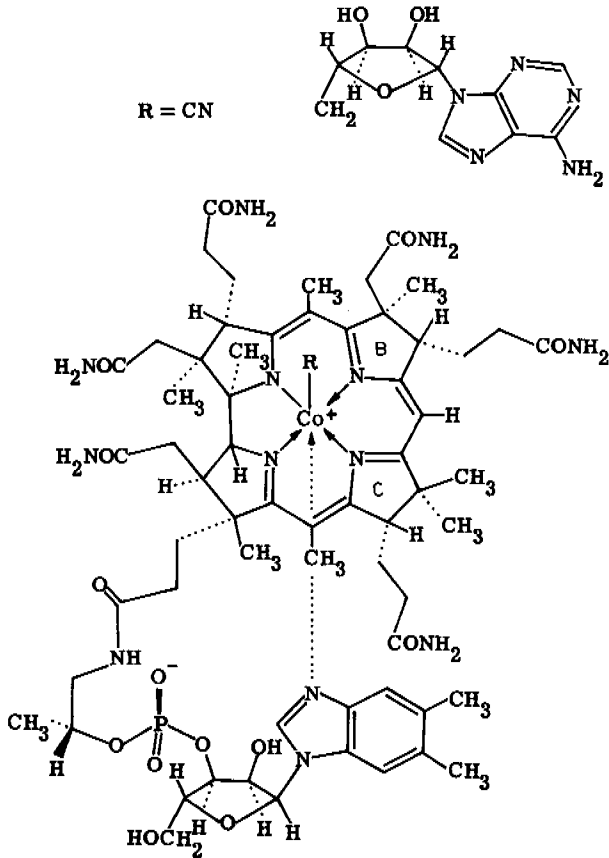
**Seite Leer /
Blank leaf**

EINLEITUNG

Vitamin B₁₂, 1948 erstmals von zwei Forschergruppen [1, 2, 3] unabhängig und fast gleichzeitig aus Rinderleber isoliert, ein rotes Kristallisat vom Schmelzpunkt über 300°C, zeigte in Gegenwart des "intrinsic factor", einem Mucopolysaccharid, die schon zwei Jahrzehnte früher gefundene klinische Wirksamkeit von Leberextrakten gegen perniziöse Anämie. Die anschliessende chemische Strukturaufklärung führte zur Kenntnis des Nucleotidteils; daneben wurde der kobalthaltige Kern in verschiedenen Derivaten erhalten, die, wurden sie weiter abgebaut, etwa mit Permanganat oder Chromsäure, Bruchstücke lieferten, aus denen die Konstitution des Vitamins nicht abgeleitet werden konnte. Durch eine glanzvolle Röntgenanalyse [4, 5] im Jahre 1955 wurde aber erreicht, was chemisch nicht möglich gewesen war: die Aufklärung der für eine niedermolekulare Verbindung überaus komplizierten Struktur des Vitamins B₁₂.

Der Kern dieser Struktur, als nichtkomplexiertes, unsubstituiertes Gerüst Corrin genannt, mit geringer formaler Ähnlichkeit zu den Porphyrinen (Hämin, Chlorophyll), unterscheidet sich von diesen hauptsächlich durch seine niedrigere Oxidationsstufe und die direkte Verknüpfung der Ringe A und D, wodurch dem Vitamin B₁₂ der hochungesättigte Charakter z. B. des Chlorophylls fehlt. Die vier Ringe des Kerns sind substituiert von Methyl-, Essigsäureamid- und Propionsäureamidgruppen und bilden mit ihren Stickstoffatomen die vier in einer Ebene liegenden Liganden des koordinativ sechswertigen Kobalt(III)-ions. Die zwei axialen Ligandstellen sind abgesättigt durch eine Cyangruppe und durch den Iminstickstoff des 5,6-Dimethylbenziminazols, das seinerseits über eine α-Ribose-, Phosphat- und Isopropanolaminygruppe an den Propionsäurerest des Ringes D geknüpft ist.

Ueber die Chemie des Vitamins B₁₂ ist noch wenig bekannt, was nicht zuletzt eine unbeabsichtigte Folge der röntgenografischen Strukturaufklärung ist. Die wenigen Ergebnisse weisen aber auf eine derart zentrale Bedeutung des Vitamins und dessen Coenzym in vielen biologischen Vorgängen hin, dass zahlreiche synthetische wie biochemische Untersuchungen im Gange sind [6-18]; die enzymatische Katalyse für die Isomerisierung der Methylmalonsäure zur Bernsteinsäure oder für die Methylierung von Homocystein zu Methionin sind Beispiele für sein Wirken in der Natur. Wenn heute das Vitamin B₁₂ in grossen Mengen als Nebenprodukt bei der mikrobiologischen Herstellung von Streptomycin durch Kulturen von *Streptomyces griseus* gewonnen wird, so stellt diese Tatsache die Bedeutung einer umfassenden syntheti-



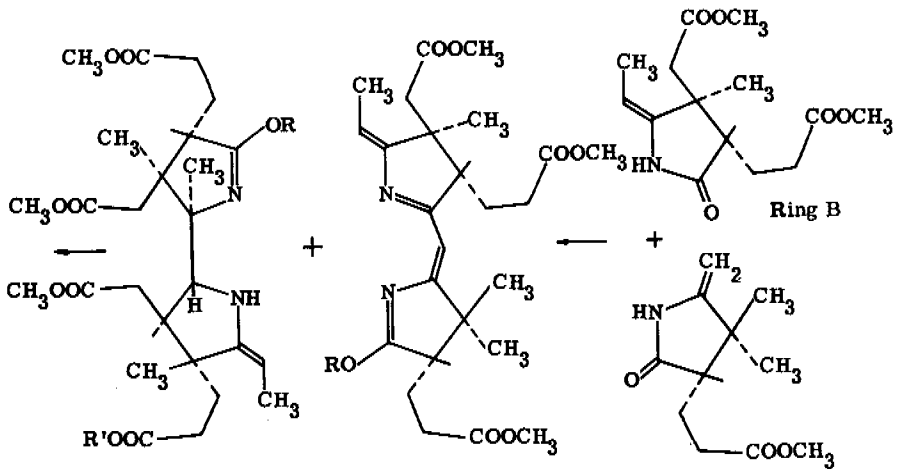
Figur 1

schen Bearbeitung nicht in Frage; für die synthetisch-organische Chemie darf aus den sich daraus ergebenden Resultaten und Erfahrungen eine wesentliche Bereicherung erwartet werden.

Nachdem in unserem Laboratorium der Aufbau corrinoider Systeme intensiv untersucht wurde [19-23] und diese Arbeiten mit der erfolgreichen Synthese verschiedener Corrine [24, 25] zum vorläufigen Abschluss gebracht werden konnten, stellt sich die Frage, ob und wie sich die Ergebnisse dieser Corrinarbeiten für eine

Totalsynthese des Vitamins B₁₂ verwenden lassen. Lässt sich die Methode der Kondensation der beiden Corrin-Hälften zum Ringsystem des Vitamins B₁₂ übernehmen (nach Schema 1), so stellen sich doch zuvor die Probleme der Konstruktion der beiden Ringe B und C, sowie des Aufbaus der gesamten linken Partialstruktur. Der Kern des synthetischen Problems bezieht sich dabei auf die Anwesenheit von insgesamt neun voneinander unabhängigen asymmetrischen Kohlenstoffatomen.

Die vorliegende Arbeit behandelt eine Synthese des Ringes B von Vitamin B₁₂.

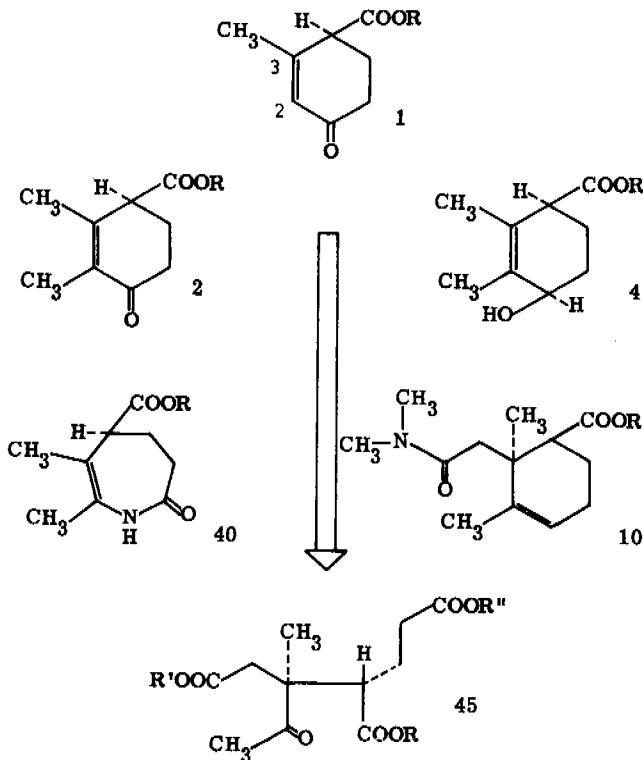


Schema 1

THEORETISCHER TEIL

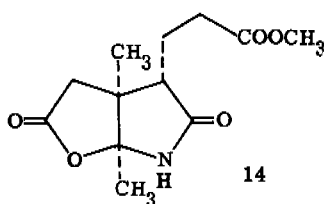
Zur Totalsynthese von Vitamin B₁₂: Darstellung eines racemischen Zwischenproduktes als Vorläufer von Ring B

Das Gerüst (45) des Ringes B von Vitamin B₁₂ lässt sich, ausgehend vom Hagemann'schen Ester (1), formal dadurch aufbauen, dass nach dem Einführen einer Methylgruppe in 2-Stellung des ungesättigten Ketoesters (1) eine Alkylierung mit einem C₂-Rest in Position 3 cis zur benachbarten Estergruppe und eine oxidative Ringöffnung zwischen C-1 und C-2 angestrebt wird. Dies kann über eine Beckmann'sche Umlagerung des Oxims von (2) zu Verbindung (40), nachträgliche Alkylierung der



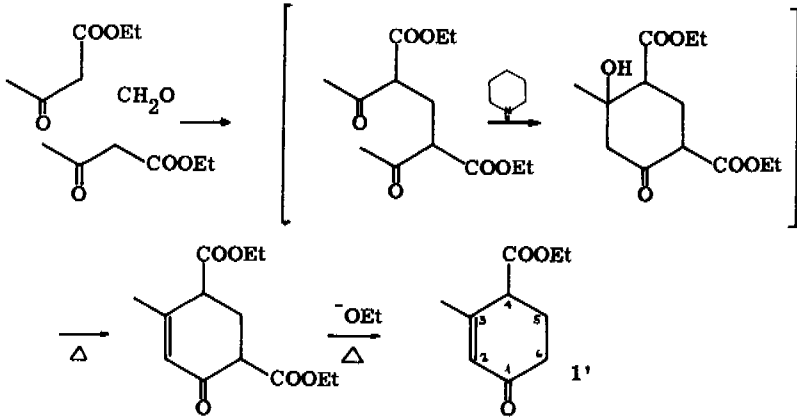
Figur 2

Enamid-Doppelbindung und Hydrolyse des Caprolactamderivates versucht werden. Eine andere Möglichkeit geht dahin, die Alkylierung durch eine Claisen'sche Umlagerung am cis-Hydroxyester (4) zur konfigurativ richtig alkylierten Ringverbindung (10) zu versuchen und diese oxidativ zu öffnen. Dieser Syntheseweg wird im folgenden besprochen und führt zu Verbindung (14), die als Vorläufer des Ringes B einer Totalsynthese von Vitamin B₁₂ aufgefasst werden kann.



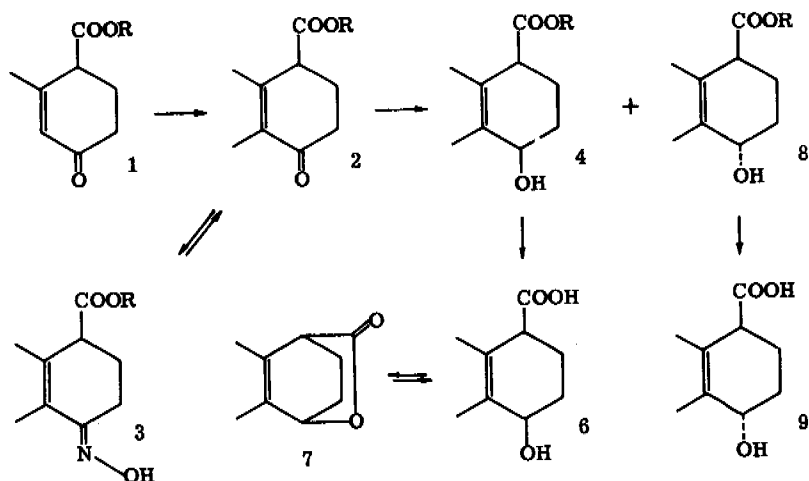
Die Variante über die Beckmann'sche Umlagerung wurde experimenteller Schwierigkeiten wegen nicht bis zum Ziel verfolgt, doch sind einige interessante Ergebnisse daraus in Kapitel 3 beschrieben.

In die Neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts fällt die Entdeckung des Kondensationsproduktes aus zwei Mol Acetessigsäureäthylester mit einem Mol Formaldehyd, das den Namen "Hagemann'scher Ester" erhielt, indem C. T. Hagemann [26] dafür in beeindruckender Weise nach Vorarbeiten anderer [27-30] die richtige Struktur (1') postulierte. Nur während der nächsten 20 Jahre fand der Hagemann'sche Ester jene Aufmerksamkeit, die er verdient [31-48], dann verlor sich das Interesse an ihm und erst weitere 25 Jahre später wurde er erneut, auf leicht abweichendem Wege hergestellt [49]. Im Jahre 1943 fand er Verwendung zu einem Syntheserversuch des Vitamins E [50] und tauchte seither sporadisch in der Literatur auf [51-54]. In der Tat ist der Hagemann'sche Ester eine Substanz, die im Hinblick auf Synthesen mehr beachtet werden sollte, lassen sich doch an jedem der sechs Ringkohlenstoffe mit Leichtigkeit neue Gruppen einführen, sei es nachträglich oder durch die Wahl anderer Kondensationspartner.



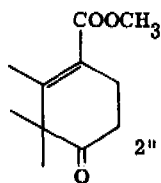
Schema 2

Die Ausbeute bei seiner Darstellung liegt nur zwischen 40 und 50 %; dies fällt nicht sonderlich ins Gewicht, da es sich um ein leicht herzustellendes, kommerziell erhältliches Produkt handelt. Alle frühen und auch die eigenen Versuche zur Verbesserung der Ausbeute schlugen fehl, was nicht weiter verwundert, sind doch noch eine Reihe anderer Kondensationen zwischen den Partnern möglich. Im UV-Gebiet absorbiert der Hagemann'sche Ester (1') bei 235 m μ /12800 und zeigt im NMR-Spektrum das Signal für das Vinylproton bei 6,03 ppm als Multipllett.



Schema 3

Der erste Schritt in unserer Reaktionsfolge bestand in der Einführung einer Methylgruppe in 2-Stellung des Hagemann'schen Esters (1'). Die in der Literatur beschriebenen Alkylierungen mit verschiedenen Reaktionspartnern [43, 47, 48, 50-52] verliefen meist dürftig, und die Produkte waren, wenn der eingeführte Alkylrest nur eine kleine Änderung der physikalischen Eigenschaften, besonders des Siedepunktes, hervorrief, von unkontrollierter Reinheit. Im Gegensatz zu den dort verwendeten Basen wie Natriumalkoholat und Natriumamid in flüssigem Ammoniak zeigte sich die irreversible Protonabstraktion an C-4 durch Natriumhydrid in Aether als erfolgreiches Mittel, die Ausbeute des an C-2 methylierten Produktes (2') auf 80-90 % zu steigern. Es wurde dabei so vorgegangen, dass der Hagemann'sche Ester in Aether vorgelegt, eine Suspension von Natriumhydrid in Aether zugetropft und hernach mit überschüssigem Methyljodid verkocht wurde. Durch Zugabe von mehr Natriumhydrid konnten die noch vorhandenen 10-20 % des Ausgangsesters (1') nicht zum Verschwinden gebracht werden; vielmehr trat neben dem immer noch anwesenden Edukt - erkennbar im NMR-Spektrum am Signal des Vinylprotons bei 6,03 ppm - ein neues Produkt auf, wahrscheinlich der mehrfach alkylierte Ester (2'')



Weder durch Vigreux-Destillation noch gaschromatografisch liess sich das Ester-gemisch voneinander auftrennen, so dass das Oxim (3') hergestellt wurde. Dieses, nur in der anti-Konfiguration auftretend, was für die in Kapitel 3 beschriebenen Untersuchungen wichtig sein wird, konnte durch Umkristallisation aus Aether/Hexan schnell gereinigt werden. Oxim (3') absorbiert im Ultraviolettbereich bei 241 m μ /25000; im NMR-Spektrum ist kein Signal in der Vinylprotonregion mehr sichtbar; die beiden Methylgruppen fallen zu einem Singlett bei 1,91 ppm zusammen.

Das Oxim lässt sich in 1 N Salzsäure im Beisein von Lävulinsäure in guter Ausbeute hydrolysieren. Es handelt sich dabei um eine bekannte Umoximierung [55], bei der im Gleichgewicht die Lävulinsäure oximiert wird, was bedingt, dass diese in grossem Ueberschuss vorhanden sein muss; dank der Säuregruppe kann sie am Ende der Reaktion gut von einem neutralen Keton getrennt werden.

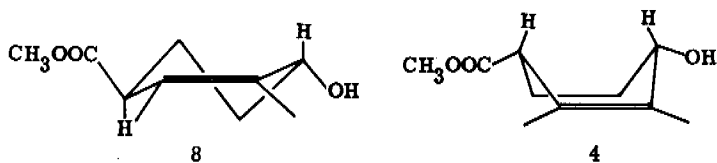
Auf diese Weise wurde das reine 2,3-Dimethyl-4-carbäthoxycyclohexen-(2)-on (2') als farbloses Oel mit einem Siedepunkt von 98-100°C/0,6 Torr und einer UV-Absorption bei 242 m μ /11500 erhalten. Im NMR-Spektrum ist die Region der Vinylprotonen leer, während die beiden Methylgruppen als schlecht aufgelöste Quadruplette erscheinen, mit einer Kupplungskonstante von ca. 1 Hz und einer Differenz der chemischen Verschiebung von 0,17 ppm.

Die anschliessende Reduktion der Ketogruppe mit Natriumborhydrid in 80 % Aethanol ergab wie erwartet zwei isomere Alkohole (4') und (8'), die nicht voneinander getrennt werden konnten. Man verseifte deshalb den Aethylester in 1 N Natronlauge und erhielt das Hydroxysäuregemisch als ein zähes Oel, das vorerst nicht kristallisierte. Durch Herstellen der Dicyclohexylammoniumsalze, die beide durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden konnten (A Smp. 157-158°C, B Smp. 169-170°C), gelang es nach dem Spalten der Salze, die kristallinen Hydroxysäuren zu erhalten (aus A: Säure mit Smp. 110-111°C und aus B: Säure mit Smp. 149-150°C). Aus späteren Verseifungsansätzen konnten die Säuren durch Impfen jeweils ohne den Weg über die Salze kristallisiert werden. Dabei kristallisierte aus Essigester/Hexan

zuerst die reine Hydroxysäure mit Smp. 110-111°C in farblosen, durchsichtigen Quadern, worauf aus der Mutterlauge beide Säuren nebeneinander kristallisierten, die höherschmelzende in gutausgebildeten, weissen Rosetten, so dass nach dem Abfiltrieren eine Trennung der Isomeren mit Lupe und Pinzette möglich war. Beide Säuren wurden dann getrennt umkristallisiert.

Die Beobachtung, dass das Verestern der niedrigschmelzenden Säure mit Diazomethan einen kristallinen Methyl ester vom Smp. 94-95°C lieferte, war der Anlass dazu, die ganze Reaktionsfolge (Schema 3, R = Methyl), ausgehend von Acetessigsäuremethylester, zu wiederholen. Man ging in analoger Weise vor und stellte zur Reinigung des methylierten Esters (2) auch dessen Oxim (3) her. Die etwas langwierige Prozedur der Oximhydrolyse mit Lävulinsäure, wie sie beim entsprechenden Aethylester (3') Verwendung gefunden hatte, konnte hier umgangen werden, indem man das Oxim (3) bei 80°C in Methanol/Wasser mit Schwefeldioxid reaktiv spaltete [56]. Die Spektren der Methyl ester weichen in der zu erwartenden Weise von denjenigen der Aethylester ab.

Von der nun vorzunehmenden Reduktion des Ketoesters (2) mit einem komplexen Metallhydrid lässt sich folgendes erwarten: Unter der Annahme, dass das ungesättigte Keton (2) in einer Pseudosesselform vorliegt und die Reduktion zu einer Sesselprimärkonformation unter stereoelektronischer Kontrolle verläuft [57], sollte sich der trans-Hydroxyester (8) bevorzugt bilden. Kann sich die Rehybridisierung ($p \rightarrow sp^3$) beim Annähern des Hydrids an den Carbonylkohlenstoff bis zu dessen vollständiger Bindung in axialer Lage abspielen, so bleibt das verschwindende p-Orbital stets ungefähr parallel zum π -Orbital der α -Doppelbindung und somit in Konjugation mit ihm, während bei einer Reduktion zu einem äquatorialen Wasserstoff diese Konjugation infolge sukzessiver Ausdrehung der entstehenden Bindung aus der parallelen Lage geringer ist. Der Uebergangszustand der Reduktion in Sesselkonformation wird also bei der Bildung des trans-Hydroxyesters (8) gegenüber dem epimeren Uebergangszustand stabilisiert. Aus ebendenselben Gründen sollte die Reduktion in der pseudo-Wannenform die Entstehung des cis-Hydroxyesters (4) begünstigen.

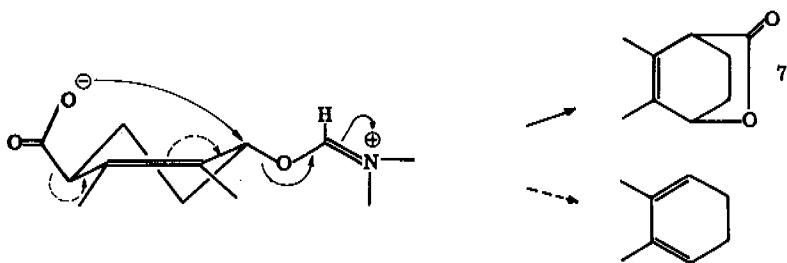


Figur 3

Bei der Reduktion des Ketoesters (2) mit Lithium-aluminium-tri-tert. butoxyhydrid [58-60] in abs. Aether wurde derselbe kristalline Hydroxyester vom Smp. 94-95°C erhalten, wie er zuvor aus der Hydroxysäure vom Smp. 110-111°C durch Verestern mit Diazomethan gewonnen worden war, und das in überwiegendem Anteil (75-85 %) neben einem öligen Isomeren.

In der - wie es sich nachträglich herausstellte - falschen Annahme, es handle sich beim kristallinen Hydroxyester um das bei der Reduktion in Sesselkonformation bevorzugte trans-Isomere, wurde versucht, aus der dazugehörigen Säure (Smp. 110-111°C) das ungesättigte Lacton (7) herzustellen, um die Konfiguration der Hydroxyester experimentell zu belegen.

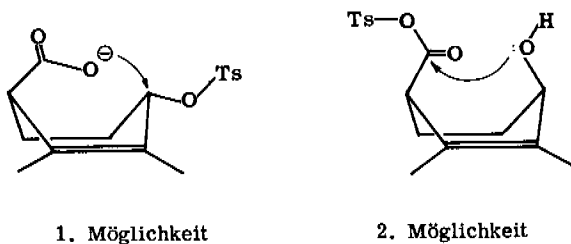
Analog der Veresterung von Carbonsäuren mit Amidacetalen [128], die unter vollständiger Inversion der Alkoholreste verlaufen [61], sollte nur die trans-Hydroxysäure durch die Behandlung mit Dineopentyl-N,N-dimethyl-formamidacetal in Lacton (7) überführbar sein. Die einzelnen Reaktionsschritte beständen dabei in einer im Gleichgewicht verlaufenden Umacetalisierung vom Neopentyl- zum 6-Ring-Rest unter Abspaltung zweier Molekeln Neopentanol und ergäbe das in Figur 4 dargestellte Zwitterion, welches im wesentlichen Schritt durch eine interne nucleophile Substitution unter Bildung des energetisch günstigen Dimethylformamids zum Lacton (7) führen sollte. Damit keine externe Veresterung der Hydroxysäure durch den Acetalrest stattfindet, wurde als Reagens das an den Alkoholresten stark gehinderte Neopentylacetal gewählt.



Figur 4

Trotz verschiedenster Reaktionsbedingungen und Aufarbeitungsmethoden konnte aus keinem der Ansätze das Lacton (7) isoliert werden. Die Vermutung liegt nahe, dass die Reaktion nach dem durch die punktierten Pfeile in Figur 4 wiedergegebenen Mechanismus zum leichtflüchtigen Dimethylcyclohexadien verläuft. Ein Anhaltspunkt dafür konnte UV-spektroskopisch erbracht werden.

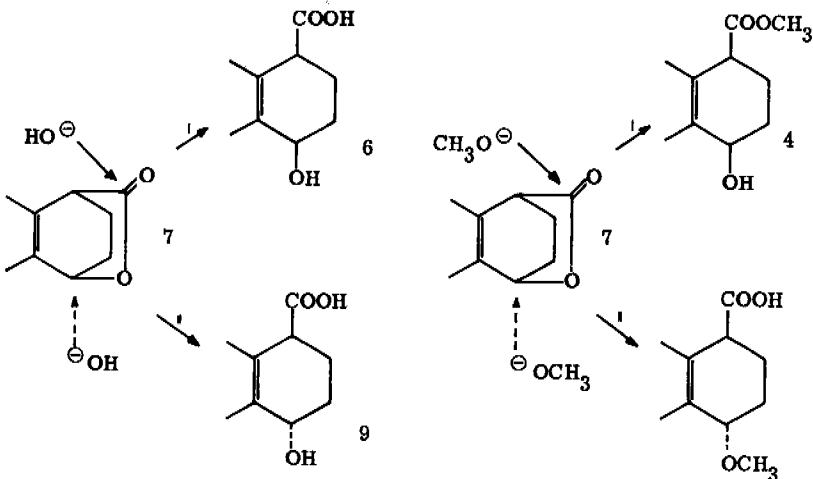
Der oben besprochene Mechanismus zur Lactonbildung sollte ebenfalls ablaufen, wenn das Tosylat der Hydroxysäure in einer Base absolvolysiert wird, obwohl es sich hier sicher um eine schlechtere Abgangsgruppe handelt als im ersten Fall. Die Umsetzung der gleichen Hydroxysäure mit einem Mol Tosylchlorid und drei Mol Aethyl-diisopropylamin, einer spezifischen Protonenbase [62], in Chloroform führte zum gesuchten Lacton (7). Das Lacton ist ein farbloses Kristallisat vom Smp. 32-34°C und hat ein stark ausgeprägtes Infrarotspektrum mit vielen scharfen Banden, wie dies für starre Verbindungen charakteristisch ist; die Lactoncarbonylfrequenz liegt bei 1743 cm^{-1} . Im NMR-Spektrum erkennt man die Signale für das Proton an C-1 in Nachbarschaft zum Aethersauerstoff der Lactonfunktion bei 4,82 ppm und für das Proton an C-4, benachbart zum Carbonyl, bei 3,15 ppm, beide als Multipletts; die beiden Methylgruppen erscheinen in einem gemeinsamen Singlett bei 1,80 ppm.



Figur 5

Die Decarboxylierung von Lacton (7), die bei 150°C beobachtet werden konnte und bei ähnlichen Verbindungen das entsprechende Dien liefert [74-76], ergab nur wenig der erwarteten Dienverbindung. Der dunkle, harzartige Rückstand, der statt dessen gebildet wurde, scheint die Folge einer Diels-Alder Reaktion zwischen dem Edukt (7) und dem entstandenen Dien zu sein.

Da die Herstellung des Lactons (7) über die Konfiguration der Hydroxysäuren (s. S. 20) nichts Endgültiges aussagte, musste nun versucht werden, durch die Öffnung des Lactons unter wohldefinierten Bedingungen eine Zuordnung zu finden. Die Hydrolyse des Lactons (7) in wässriger Natronlauge ergab in guter Ausbeute die Hydroxysäure vom Smp. 110-111^oC. Wiewohl der in Figur 6 formulierte Angriff II am Aetherkohlenstoff wenig wahrscheinlich erscheint, aber doch nicht gänzlich ausgeschlossen werden konnte, führte erst das Experiment der Lactonöffnung mit Methylat mit Bestimmtheit zur Verknüpfung der bekannten physikalischen Daten mit der Struktur. Hier würde ein Angriff des Methylats am Aetherkohlenstoff nach II zu einer trans-p-Methoxysäure führen, während der normalerweise zu beobachtende Angriff I am Carbonylkohlenstoff einen schon bekannten cis-Hydroxymethylester ergeben müsste. In Übereinstimmung mit dem Resultat der Hydrolyse erhielt man in guter Ausbeute den kristallinen Methylester (4).



Figur 6

Dünnschichtchromatografisch war es möglich, in der mit Diazomethan veresterten Mutterlauge des Hydrolyseversuches den isomeren, flüssigen Methylester (8) in geringer Menge nachzuweisen. Aequilibrierungsversuche an den Hydroxysäuren (6 und 9) unter den Bedingungen der Lactonöffnung erwiesen sich als berechtigt: Im Reaktionsprodukt der einen Säure konnte das andere Isomere in einem Anteil von 10-15 % festgestellt werden. Das Auftreten der trans-Hydroxysäure beim Hydrolyseversuch in Natronlauge muss somit nicht der Lactonöffnung nach II, sondern wahrscheinlich der nachträglichen Isomerisierung der cis-Säure zugeschrieben werden. *)

Damit ist die Zuordnung sichergestellt:

- cis-Reihe: Hydroxysäure (6) vom Smp. 110-111°C
Dicyclohexylammoniumsalz mit Smp. 157-158°C
Hydroxymethylester (4) vom Smp. 94-95°C
- trans-Reihe: Hydroxysäure (9) vom Smp. 149-150°C
Dicyclohexylammoniumsalz mit Smp. 169-170°C
flüssiger Hydroxyester (8)

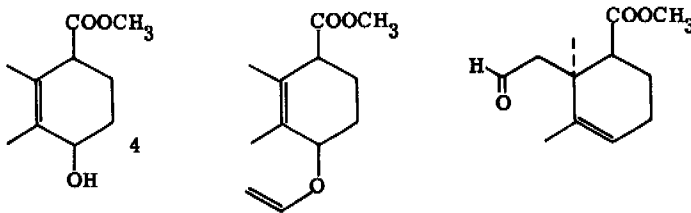
Da die Reduktion zum überwiegenden Teil den gewünschten kristallinen cis-Hydroxyester (4) lieferte, muss angenommen werden, dass der Ketoester (2) in der quasi-Wannenform reduziert wird (Figur 3, 2. Möglichkeit), was energetisch nicht ungünstig ist, wird doch durch die Doppelbindung im Ring die Energiedifferenz, wie sie zwischen reiner Sessel- und Wannenform besteht, beträchtlich verringert. Für die Lactonherstellung wurde also die cis-Hydroxysäure (6) verwendet, was das Versagen des Experimentes mit Dineopentylacetal nach dem vorgeschlagenen Mechanismus (Figur 4) erklärt. Allerdings versagte auch die versuchte Lactonherstellung aus der trans-Hydroxysäure (8) mit dem Acetal, und der Umstand, dass bei der Destillation des aufgearbeiteten Reaktionsgemisches der grösste Teil davon als leichtflüchtiges Produkt in der Kühlfalle kondensierte, kann nur dahin gedeutet werden, dass auch hier die Elimination nach Figur 4(---) stark bevorzugt ist. Die Bildung des Lactons (7) mit Tosylchlorid wird verstanden, wenn man in Figur 5 die zweite Möglichkeit annimmt: die Bildung des gemischten Anhydrids und interne Substitution durch den Alkoholsauerstoff unter Dissoziation des Tosylatrestes.

Die beiden Hydroxymethylester (4) und (8) unterscheiden sich im NMR-Spektrum kaum, doch weist der trans-Ester (8) im Gegensatz zum cis-Ester (4) eine

*) Versuche ausgeführt von Dr. J. Sims in unserem Laboratorium.

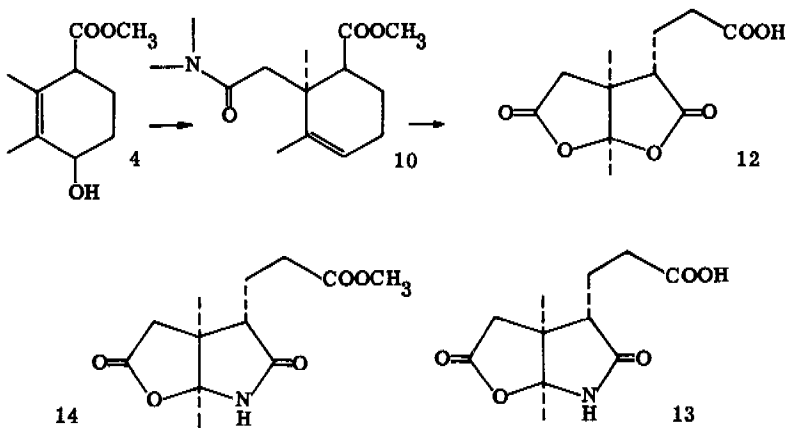
starke Doppelbindungsabsorption im Infrarotspektrum auf. Ob dieser Unterschied nur bedingt ist durch die abweichenden Dipoleigenschaften oder ob damit eine Konstellationsaussage gemacht werden kann, muss Gegenstand weiterer Untersuchungen bleiben. Die beiden Ester konnten dünnschichtchromatografisch an Silicagel durch Benzol/Essigester 2:1 aufgetrennt und mit Jod-Dampf sichtbar gemacht werden.

Eine normale Claisen'sche Umlagerung am vorliegenden cis-Hydroxyester (4) würde wohl zur konfigurativ richtigen C-3-Alkylierung und somit zu den in der Planung der Synthese angestrebten elf Gerüstkohlenstoffen führen, doch setzt diese Reaktion die Herstellung des zur Umlagerung fähigen Vinyläthers in Figur 7 voraus.



Figur 7

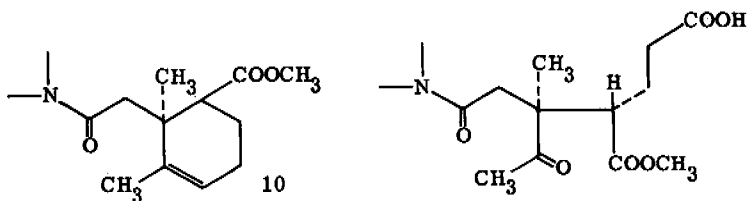
Interessanter erschien uns der Versuch zur Claisen-Umlagerung mit Hilfe von Dimethyl-acetamid-acetal, wie sie von H. Meerwein und Mitarbeitern am Bei-



Schema 4

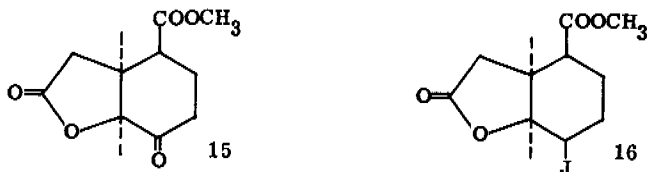
spiel des Allylkohols beobachtet worden war [63]. Diese Umlagerung, die in über 70 % Ausbeute aus Hydroxyester (4) das Dimethylamid (10) als farbloses Öl ergibt, das sowohl durch Destillation bei etwa 100°C/0,001 Torr wie auch durch Säulenchromatografie an Alox gereinigt werden kann, wird in Kapitel 2 eingehend behandelt. Die nähere Besprechung dieser Stufe wird deshalb hier übergangen.

Das eingangs erwähnte Kohlenstoffgerüst (45) sollte sich nun aus dem Umlagerungsprodukt (10) durch oxidative Spaltung der Doppelbindung erreichen lassen (Figur 8).



Figur 8

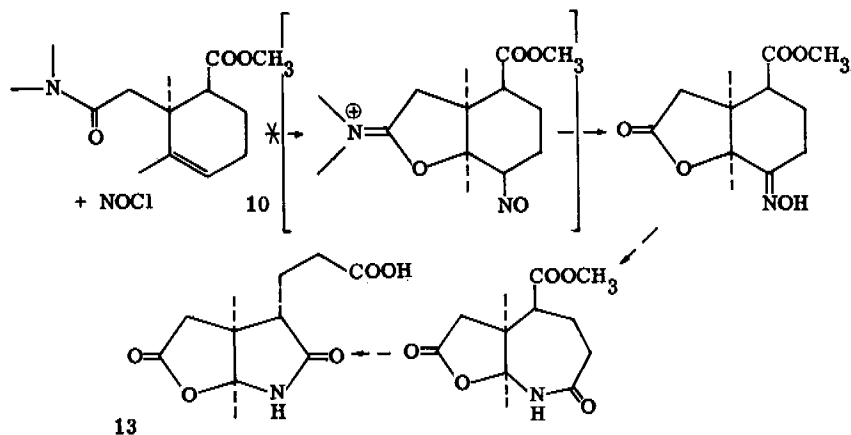
Die Ozonisierungen, ausgeführt in Tetrachlorkohlenstoff bei ZT und anschließenden verschiedenen oxidativen Aufarbeitungen führten zu keinem konkreten Ergebnis. Es wurde deshalb versucht, (10) mit Chromsäure zu oxidieren, um zum Homologen (12) des Produktes zu gelangen, das U. Locher [65] in unserem Laboratorium aus der Chromsäureoxidation einer ähnlichen Verbindung erhalten hatte, doch liess sich dabei in geringer Ausbeute nur ein kristalliner Neutralteil isolieren, dem die Struktur (15) zukommt. Ein Oxidationsversuch von (10) mit Jod in Dimethylsulfoxid lieferte statt des erwarteten Ketolactons (15) das Jodlacton (16); aus beiden Verbindungen konnte durch weitere Oxidationen das gewünschte Produkt (12) nicht erhalten werden.



Figur 9

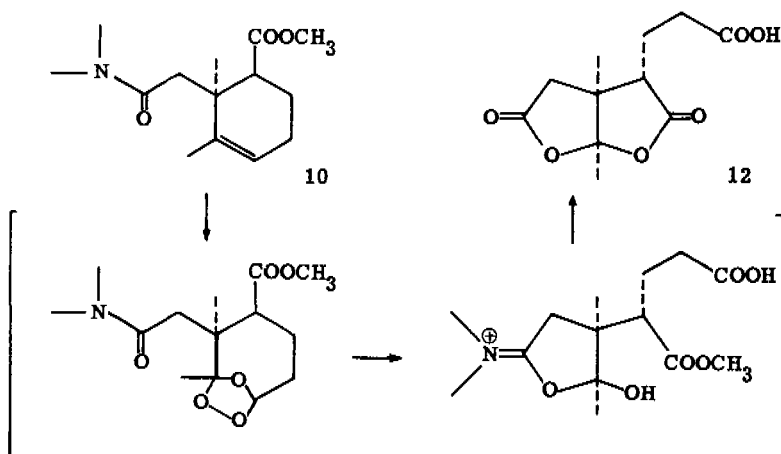
Es war jedoch aufschlussreich zu erfahren, dass unter den angewandten Bedingungen eine Beteiligung der Dimethylamidgruppe und unter deren Hydrolyse der Ringschluss zum 5-Ringlacton erfolgt, wie er bekannt ist aus der Jodlactonisierung von geeignet ungesättigten Säuren [77] und aus gewissen Abbaureaktionen in der Peptidchemie [66]. Die NMR-Spektren der beiden Verbindungen (15) und (16) sind gut vergleichbar; in beiden findet sich das AB-System der Methylengruppe im Lactonring mit leicht abweichender chemischer Verschiebung und den fast gleichen Kuppelungskonstanten von 17,5 bzw. 18 Hz.

Die Assistenz der Dimethylamidgruppe bei einer Reaktion an der Doppelbindung von Verbindung (10) sollte dazu benützt werden können, um aus (10) mit Nitrosylchlorid nach Figur 8 das Lacton-Oxim (15a) herzustellen, dessen Beckmann-Umlagerungsprodukt die dritte Forderung von Seite 15 erfüllen würde; durch Aequilibration des 7-Ringlactams würde dieses mit dem Methylester das stabilere 5-Ringlactam ergeben unter Bildung eines Propionsäurerestes trans zur Essigsäure des Lactonringes, der Konfiguration von Ring B. Die Versuche misslangen, weil offenbar das Nitrosylchlorid die Amidgruppe blockierte; aus den Ansätzen konnte lediglich Ausgangsmaterial isoliert werden.



Figur 10

Die erneute Aufnahme der Ozonisierungsversuche an Verbindung (10), diesmal in Methanol bei -70°C , führte nach der Behandlung des Ozonids mit Ameisensäure und Wasserstoffperoxid [78] direkt zur kristallinen Dilacton-Säure (12). Das intermediär entstandene Keton, wahrscheinlich durch den schon erfolgten Ringschluss in der potentiellen Pseudosäureform vorliegend, reagiert offenbar rasch mit der Methylestergruppe unter Verlust von Methanol zum 5-Ring-Dilacton (12) (Figur 11).



Figur 11

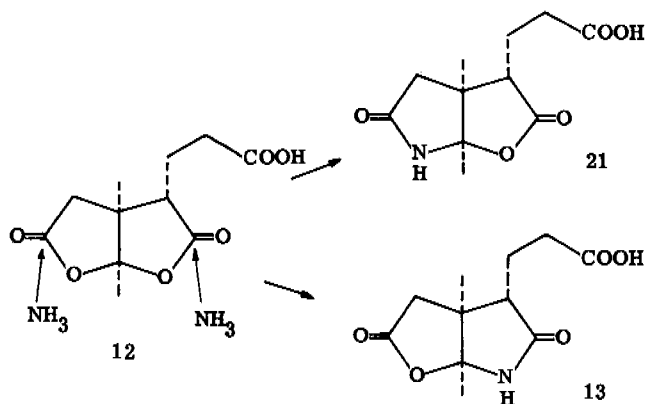
Die 5-Ring-Dilacton-Säure (12) war nach Spektren (IR, NMR), Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch mit der von U. Locher und J. Wild [65,67] in unserem Laboratorium auf einem anderen Wege erhaltenen Verbindung.

Das Infrarotspektrum der Dilacton-Säure (12), aufgenommen in Nujol, zeigt eine starke Absorption bei 1788 cm^{-1} für die beiden 5-Ringlactoncarbonyle und eine leicht schwächere bei 1710 cm^{-1} für die Säuregruppe; der übrige Teil des Spektrums zeichnet sich aus durch eine grosse Anzahl von starken, scharfen Banden. Im Protonenresonanzspektrum, aufgenommen in Deuteropyridin, ist das AB-System der Methylgruppe des unsubstituierten Lactons mit einer Kupplung von 18 Hz deutlich zu erkennen, das schon in den Spektren der Verbindungen (15) und (16) beobachtet worden ist. Die beiden angulären Methylgruppen sind als scharfe Singletts bei 1,63 ppm (Signal der zwischen den Sauerstoffen der Lactonringe liegenden Methylgruppe) und 1,16 ppm (Signal der abgeschirmten Methylgruppe an C-3) sichtbar.

Mit der Herstellung der Dilacton-Säure (12) ist der Aufbau des in der Planung auf Seite 15 geforderten Kohlenstoffgerüsts (45) von Ring B des Vitamins B₁₂ erreicht.

Das sich nun noch stellende Problem bestand in dem spezifischen Einbau von Stickstoff in den substituierten Lactonring der Säure (12) zum Lacton-Lactam-Derivat (13). Unter rein sterischem Gesichtspunkt betrachtet müsste man erwarten, dass

der nucleophile Angriff von Ammoniak wahlweise an den beiden Lactoncarbonylen erfolgen kann, wobei zwei isomere Lacton-Lactame entstehen sollten; Verbindung (21) wäre dabei durch die sterische Hinderung der Propionsäure-Seitenkette am substituierten Ring in ihrer Bildung gegenüber dem Isomeren (13) begünstigt (Figur 12).



Figur 12

Das Experiment: Dilacton-Säure (12) während zweier Tage in ammoniakgesättigtem Methanol bei Zimmertemperatur stehen gelassen, zeitigte ein unerwartetes Resultat. In mindestens 75 % Ausbeute wurde ein Hauptprodukt, eine farblose Säure vom Smp. 233-234^oC, gebildet, die auf Grund der Analyse ein Stickstoffatom enthält. Im Infrarotspektrum der neuen Verbindung erscheint die Lactonbande bei 1740 cm⁻¹ mit einer Schulter bei 1765 cm⁻¹, und das in geringerer Intensität gegenüber jener der Dilacton-Säure (12), während neu eine Bande bei 1720 cm⁻¹ hinzukommt, die der Carbonylschwingung eines 5-Ringlactams in entsprechender Umgebung zugeordnet werden muss. Im NMR-Spektrum (D-Pyridin als Lösungsmittel) zeigt sich das AB-System von Verbindung (12) fast unverändert mit einer Kupplung von 17,5 Hz; die beiden Methylgruppen haben ihre Resonanz bei 1,63 und 1,12 ppm.

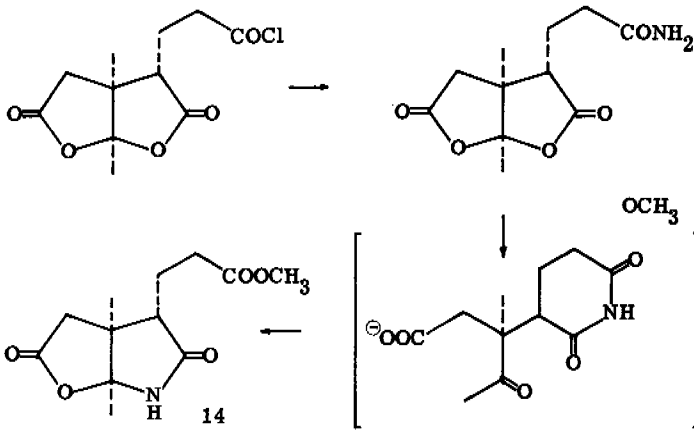
Diese Säure wurde in Methanol mit ätherischer Diazomethanlösung verestert und erneut charakterisiert: Die Analyse der bei 202-203^oC schmelzenden Kristalle stimmt auf die Summenformel C₁₂H₁₇NO₅; im IR-Spektrum (Nujol) sind in der Car-

bonylregion nur noch zwei Banden sichtbar, eine starke bei 1777 cm^{-1} und eine noch intensivere bei 1725 cm^{-1} , in der die Ester- und Lactamschwingung zusammenfallen. Das NMR-Spektrum (Abb. 1) weist wiederum das AB-System mit einer Kupplung von 17 Hz auf, und zwar bei gleicher Feldstärke wie bei der entsprechenden Säure; die Methylgruppensignale liegen bei 1,62 und 1,07 ppm.



Abb. 1

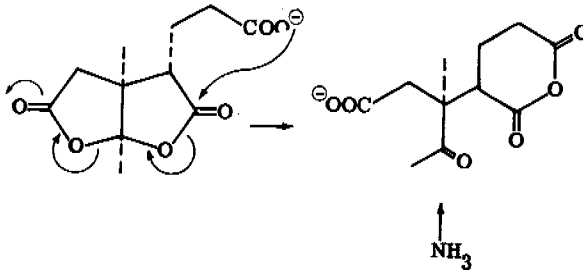
Der Lacton-Lactam-Ester (14) erwies sich als in jeder Beziehung identisch mit einer von J. Sims in unserem Laboratorium aus der Dilacton-Säure (12) hergestellten Verbindung. Gemäss dem in Figur 13 dargestellten Reaktionsverlauf kann diese den Stickstoff mit hoher Wahrscheinlichkeit nur im substituierten 5-Ring aufweisen. Ein Einbau des Stickstoffs aus dem primären Amid der Seitenkette in den substituierten Lactonring würde einen 8-Ringübergangszustand erfordern, der, verglichen mit dem 6-Ringübergangszustand nach Figur 13, wesentlich ungünstiger ist.



Figur 13

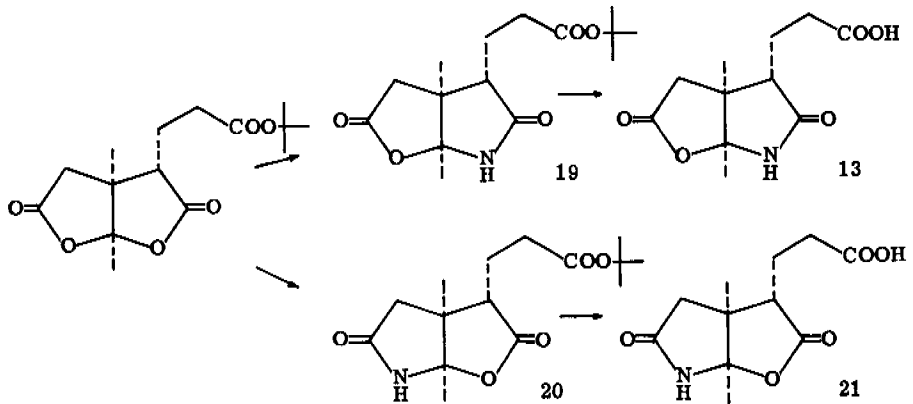
Das nach den nur die sterischen Verhältnisse an der Dilacton-Säure (12) berücksichtigenden Voraussagen überraschende Resultat verlangt nach einer Abklärung der Ursache dieser unerwarteten strukturellen Selektivität.

Es liegt nun nahe anzunehmen, dass der Propionsäure-Seitenkette statt der räumlich hindernden eine dirigierende Funktion zukommen könnte, was primär durch den Carboxylatangriff zu dem in Figur 14 dargestellten Zwischenprodukt führen würde. Um von diesem Anhydrid zum gebildeten Hauptprodukt (13) zu gelangen, müsste der Ammoniakangriff am Methylketon rascher erfolgen als die externe Öffnung des Anhydridringes.



Figur 14

Der Beweis oder die Widerlegung der beobachteten Selektivität des Stickstoffeinbaus als Folge der beschriebenen Carboxylassistenz sollte dadurch erbracht werden, dass dieser Einfluss in einer weiteren Reaktion durch die Veresterung der Säure ausgeschaltet wurde. Damit diese Estergruppe nicht selbst durch einen Ammoniakangriff in das primäre Amid verwandelt werde, stellte man den tertiären Butylester (18) aus der Dilacton-Säure (12) über das Säurechlorid (12a) her. Von einer unter den genau gleichen Bedingungen, wie sie aus der Dilacton-Säure (12) die Lacton-Lactam-Säure (13) lieferten, durchgeführten Reaktion dürfte man beim Zutreffen der in Figur 14 postulierten Steuerung erwarten, ausschliesslich oder doch in überwiegendem Anteil zum Lacton-Lactam-Ester (20) zu führen.

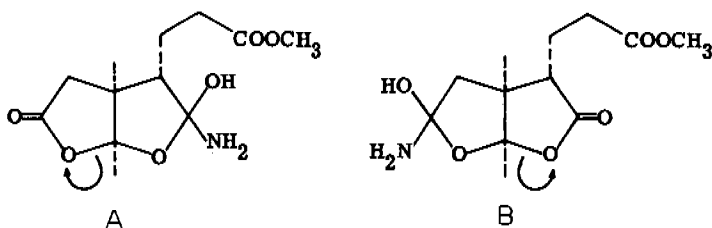


Schema 5

Das Experiment ergab ein Gemisch zweier stickstoffhaltiger tert. Butylester, woraus der eine in etwa 50-proz. Anteil mittels Säulenchromatografie rein dargestellt werden konnte. Die bei 145-146°C schmelzende, farblose Verbindung weist im Protonenresonanzspektrum die vier Signale eines AB-Systems auf, und zwar bei ungefähr derselben chemischen Verschiebung wie Verbindung (14), mit einer Kupplungskonstante von 17 Hz. Das NMR-Spektrum der weiteren 40 % isolierten Materials mit einem Schmelzpunkt von 122-126°C zeigte ein Gemisch zweier Komponenten an, dem oben charakterisierten und wahrscheinlich dem dazu isomeren Ester, der nicht rein erhalten werden konnte.

Die Tatsache, dass aus dem in vermutlich 70 bis 80 % gebildeten Isomeren durch Behandlung mit Trifluoressigsäure [73] fast quantitativ die schon bekannte, den Stickstoff im substituierten Ring tragende Lacton-Lactam-Säure (13) gewonnen wurde, macht den Reaktionsablauf über das Anhydrid nach Figur 14 unwahrscheinlich. Die Identität der Säuren wurde sichergestellt durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt, IR- und NMR-Spektren und dem übereinstimmenden Vergleich der daraus gewonnenen Methylester.

Die gestellte Frage nach der Ursache der beobachteten Selektivität des Stickstoffeinbaus bleibt demnach unbeantwortet. Es liesse sich noch eine Betrachtung über die relative Leichtigkeit einer solvolytischen Ringöffnung in hypothetische Zwischenprodukte der Typen A und B heranziehen (Figur 15).

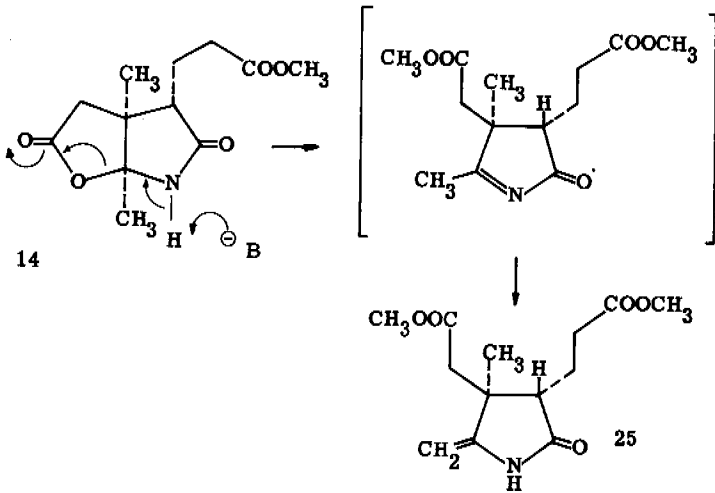


Figur 15

Man könnte in Betracht ziehen, dass die angedeutete solvolytische Ringöffnung bei A rascher erfolgt als bei B, da im ersten Fall eine in α -Stellung unsubstituierte Carboxylatgruppe entsteht und dabei der weniger substituierte Ring geöffnet wird. Wäre ein solcher solvolytischer Schritt produktbestimmend, so würde der experimentelle Befund verständlich. Ein anderer Anhaltspunkt für das Dominieren dieses Effektes liegt nicht vor.

Ausblick

1. Durch die Herstellung der als Vorläufer von Ring B bezeichneten Verbindung (14) sollte es nun möglich sein, aus dieser durch basenkatalysierte Öffnung des Lactonringes und Veresterung der Carboxylatgruppe zur Enamidverbindung (25) zu gelangen (Figur 16).



Figur 16

Vorversuche ergaben, dass die Lacton-Lactam-Verbindung (14) in abs. Aethanol unter Zugabe von Natriumäthylat eine UV-Absorption bei 225 m μ zeigt, wie sie für Enamid (25) zu erwarten ist. Die Titration von (14) in Methylcellosolve ergibt keinen eindeutigen pK-Wert, sondern ein breites Puffergebiet.

2. Es kann versucht werden, durch Alkylierung des 5-Ring-Enamids (25) über dessen Silbersalz [21] die benötigte Methylgruppe an C-5 des Vitamins B₁₂ einzuführen.

3. Die Ozonolyse des Enamids (25) sollte zu einem Abbauprodukt des Coby-rinsäure-heptamethylester (aus natürlichem Vitamin B₁₂ hergestellt) führen, womit eine Chiralitätsverknüpfung erreicht wäre.

4. Von hohem Interesse wäre das Gelingen der anodischen Decarboxylierung des baseninduziert geöffneten Lacton-Lactams (14) zu Ring C. Weil bei diesem wie bei Ring B die Chiralität an dem den Propionsäurerest tragenden Kohlenstoffatom dieselbe ist, könnte damit Ring B in Ring C übergeführt werden, womit eine weitere Möglichkeit zur Chiralitätsverknüpfung gegeben wäre.

5. Die direkte Kondensation der Lactimäther von (14) und (25) mit Ring C zur rechten Partialstruktur des Vitamins B₁₂ muss geprüft werden.

6. Ring A des Vitamins B₁₂ besitzt die gleiche Konstitution und Chiralität wie Ring B. Zu Ring D kann man aus dem Enantiomer von Ring B formal durch eine Methylgruppenwanderung gelangen. Eine säurekatalysierte Dimerisierung der beiden Ringe, Oxidation der interanullaren Doppelbindung zum Keton und photolytische Decarbonylierung könnte gemäss der in unserem Laboratorium durchgeführten Modellversuche [23] zur noch fehlenden linken Hälfte von Vitamin B₁₂ führen.

Andererseits ist allerdings zu berücksichtigen, dass das Problem des Aufbaus dieses Teils von Vitamin B₁₂ gegenwärtig im Laboratorium der Harvard Universität in Cambridge/Mass. intensiv bearbeitet wird.

Inzwischen ist es uns gelungen, Ring B (25) in guter Ausbeute herzustellen und die angestrebte Chiralitätsverknüpfung zu erreichen.

Aus optisch aktiver Dilacton-Säure (12), Smp. 133-134°C, $[\alpha]_D = +30^\circ$ in CHCl₃, wurde auf dem beschriebenen Wege die Lacton-Lactam-Verbindung (14) gewonnen. Diese konnte in Methanol durch eine katalytische Menge Methylat in Gegenwart von Diazomethan in Ring B (25) übergeführt werden. Das ölige Produkt mit einem UV-Absorptionsmaximum bei 225 mμ wurde ozonisiert, worauf man eine neue, nichtkristalline Verbindung isolierte, deren Spektren mit denjenigen des aus dem oxidativen Abbau von Vitamin B₁₂ erhaltenen Succinimid-Derivates (Punkt 3) übereinstimmen; die Drehungen des Abbauproduktes und der synthetischen Verbindung sind identisch.

Eine neue Variante der Claisen-Umlagerung bei Allylalkoholen

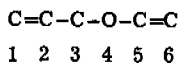
Auf die auf Seite 24 nur kurz erwähnte Umlagerung, der eine zentrale Bedeutung in unserer Synthese zukommt, soll hier näher eingegangen werden.

Die 1912 von L. Claisen [79] gefundene und nach ihm benannte Umlagerung von O-Allylacetessigester bei dessen Destillation in Gegenwart von Ammoniumchlorid zu α -Allylacetessigester (Figur 17) ist heute durch zahlreiche Untersuchungen [80] im wesentlichen geklärt und hat ein breites Anwendungsgebiet vorwiegend in der aromatischen Chemie gefunden.



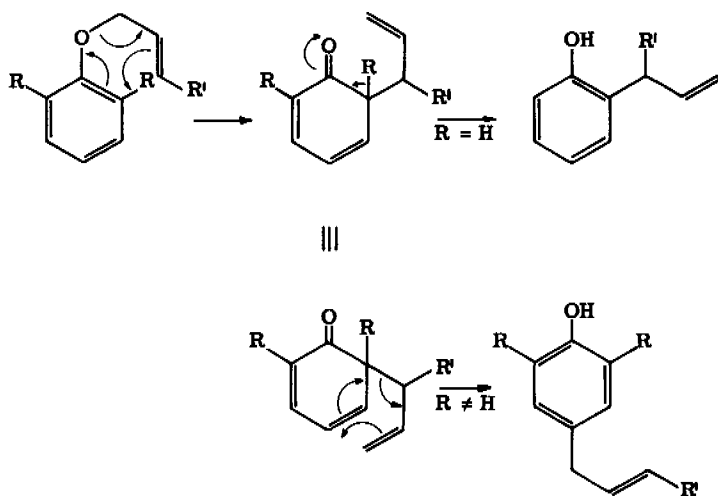
Figur 17

Es ist allgemein bekannt, dass Allyl-vinyläther durch Erhitzen auf 200 bis 240°C ohne Katalysator zur entsprechenden Carbonylverbindung umlagern, wobei die Vinyl-doppelbindung aromatisch sein und als Heteroatom 4 auch Schwefel [81] dienen kann.



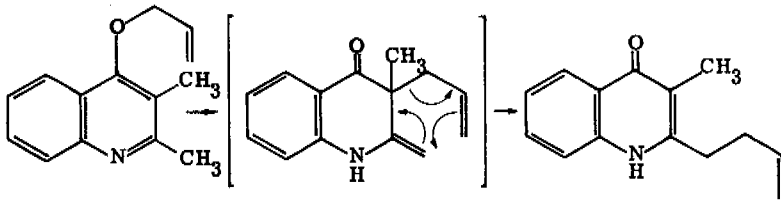
Die Umlagerungsfähigkeit des Systems ändert sich kaum, wenn der Kohlenstoff 6 durch Stickstoff ersetzt wird [82] oder der Aromat, zu dem C₅ und C₆ gehören, kein Benzol- sondern ein Pyridinderivat ist [82, 87]. Sind alle sechs Atome Kohlenstoffe, so gelangt man zur bekannten Cope-Umlagerung [83]. Das Verschieben oder Weglassen einer Doppelbindung sowie deren Ersatz durch eine Dreifachbindung führt zum Verlust der Umlagerungsfähigkeit. Das Lösungsmittel hat einen wesentlichen Einfluss auf den Reaktionsablauf der Claisen-Umlagerung [84, 85], ebenso können Katalysatoren wie Lewis-Säuren die Reaktionsbedingungen mildern. Ein eindruckliches Beispiel dafür ist die Umlagerung von γ ,p-Dimethyl-allylphenyläther [86]: Anstatt durch dreistündiges Erhitzen auf 230°C in Diäthylanilin zu 98 %, kann das Produkt durch zweistündiges Stehenlassen bei -35 bis -30°C mit Bortrichlorid in Chlorbenzol in 91 % Ausbeute erhalten werden.

Der Sechsring-Mechanismus wurde schon von Claisen selbst vorgeschlagen und erfuhr seine Bestätigung [88] hauptsächlich an Aromaten durch eine Menge von Versuchen mit asymmetrischen oder radioaktiv markierten Allylalkoholen.



Figur 18

Dem ersten Umlagerungsschritt folgt das Abspalten des ortho-Protons zum Aromat oder, wenn beide ortho-Positionen durch Alkylgruppen besetzt sind, eine Cope-Umlagerung in para unter erneuter Umkehrung des Allylrestes, so dass dieser wieder die ursprüngliche Sequenz der Atome aufweist. Die treibende Kraft zur para-Umlagerung ist der Energiegewinn durch die nur so mögliche Aromatisierung des Systems. Kürzlich wurde eine Umlagerung des Allylalkohols an eine metaständige Methylgruppe bekannt [87]; diese kann ebenfalls über einen Sechsring erfolgen und ist durchaus plausibel, weiss man doch um die Azidität der Protonen an α -Methylgruppen von Pyridinen (Figur 19).



Figur 19

Der intramolekulare Charakter der Reaktion wurde durch gemischte Umlagerungen ohne Austausch der Allylgruppen bestätigt.

Der sterische Verlauf ist analog dem der Cope-Umlagerung und dort eingehend studiert worden [90]. Zu Beginn der Reaktion liegen die beiden Doppelbindungen in parallelen Ebenen; der durch das synchrone Brechen der C-O-Bindung und Bilden der C-C-Bindung im Uebergangszustand geformte Sechsring kann in Wannen- oder Sesselform vorliegen. Sind aus sterischen Gründen beide Konformationen möglich, so ist der Sesselübergangszustand bevorzugt (Figur 20).

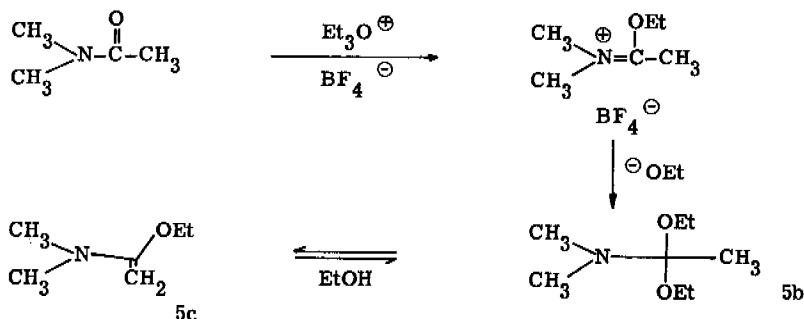


Figur 20

Die Herstellung der claisenumlagerungsfähigen Verbindungen aus dem Vinyl- oder Arylalkoholat und dem Allylbromid ist, besonders wenn sich andere reaktive Gruppen am Molekül befinden, oft sehr schwierig, was die Anwendung der Umlagerung in der synthetischen Chemie begrenzt.

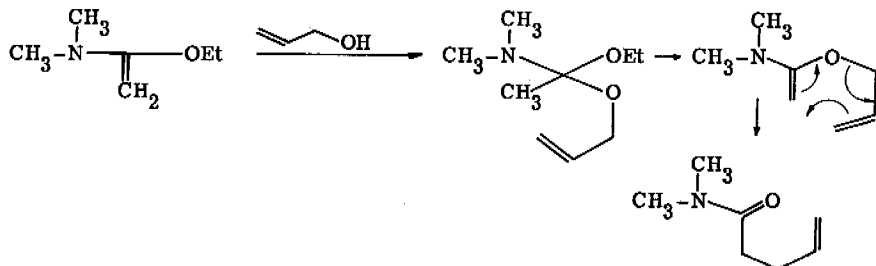
Bei ihren Untersuchungen über Amidacetale sind H. Meerwein und Mitarbeiter [63] auf eine Verbindung gestossen, die sich für ähnliche Umlagerungen als sehr günstig erweist. Sie stellten aus Dimethylacetamid und Triäthylxonium-tetrafluorborat das Immoniumäthersalz her und führten dieses durch Reaktion mit Na-

triumäthylat ins entsprechende O, O, N-Acetal (5b) über; die Reinigung dieses Acetals durch Destillieren gelang nicht: Bei der Normaldruckdestillation spaltete sich zum Teil ein Mol Aethanol ab, wodurch das äusserst reaktive Keten-O, N-acetal (5c) entstand (Schema 6).



Schema 6

In der Absicht, (5c) rein darzustellen, wurde (5b) von den Autoren einige Stunden über Natrium gekocht und anschliessend destilliert; durch Bestimmen des Molekulargewichtes des Destillats zeigte es sich jedoch, dass immer noch ein Gemisch von (5b) und (5c) im ungefähren Verhältnis von 1:5 vorlag. Versetzten sie Acetal (5c) mit einem Alkohol, so erhielten sie in stürmischer Reaktion ein Analoges von (5b), eine Beobachtung, die mit den bisher gemachten Erfahrungen übereinstimmt, dass Acetale sich im Gleichgewicht mit andern Alkoholen in neue Acetale überführen lassen. Wurde das durch Destillation über Natrium erhaltene Gemisch von (5b) und (5c) in überschüssigem Allylalkohol erhitzt, so erfolgte bei 130°C unter Aufsieden eine "claisenähnliche" Umlagerung zu 90 %, offenbar über den in Figur 21 wiedergegebenen Mechanismus.

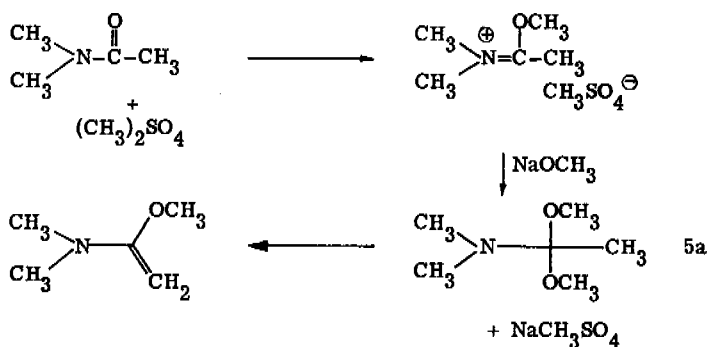


Figur 21

Die Leichtigkeit der Reaktion wird verständlich, besitzt doch das umlagerungs-fähige Zwischenprodukt als Keten-O, N-acetal eine hochreaktive π -Bindung [91, 92], welche durch die Umlagerung in eine sehr stabile Amid- π -Bindung übergeht. Das thermodynamische Gleichgewicht zwischen diesem Zwischenprodukt und dem Umlagerungsprodukt sollte extrem auf der Seite des letzteren liegen.

Von präparativer Bedeutung ist die milde Herstellungsweise der umlagerungs-fähigen Amidacetale, die, ohne gefasst zu werden, bei relativ tiefer Temperatur umlagern.

Abweichend von der Methode Meerweins stellten wir in teilweiser Anlehnung an die Versuche von H. Bredereck und Mitarbeitern [93, 94] das Keten-O, N-acetal (5) in guter Ausbeute nach dem Formelschema 7 her [95].



Schema 7

N,N-Dimethylacetamid reagiert mit Dimethylsulfat zum Immoniumäther-Methylsulfat, erkennbar an der Aenderung von Brechungsindex, Viskosität und IR-Spektrum vom Gemisch zur Verbindung. Der folgende Reaktionsschritt erfordert ein aprotisches Lösungsmittel, in dem sowohl das Immoniumäther-Salz wie auch Natriummethylat löslich sind und das sich in seinem Siedepunkt genügend von demjenigen des Acetals (5a) unterscheidet. Versuche mit Methylenechlorid und Methanol befriedigten nicht, weil im ersten Fall die Reaktionspartner zu schlecht löslich sind, während Methanol die Partner wohl löst, bei der nächsten Operation aber kaum mehr zu entfernen war. Sehr geeignet erwies sich Triäthylenglykol-dimethyläther (Triglym); sowohl das viskose Immoniumäther-Salz wie auch festes Natriummethylat sind darin schlecht löslich, doch lässt sich durch heftiges Vibrieren eine stabile Emulsion

erzeugen, die ein völliges Umsetzen der Reagentien zum niedrigsiedenden Acetal (5a) und dem festen Natriummethyl-Sulfat erlaubt. Durch den hohen Siedepunkt des Triglyms (240°C) ergab sich keine Schwierigkeit in der Abtrennung des gebildeten Acetals; am Wasserstrahlvakuum wurde alles Niedrigsiedende, das nur Acetal sein konnte, in eine Kühlfalle destilliert, wogegen Lösungsmittel, Natriumsalz und eventuell noch vorhandenes Edukt im Reaktionsgefäß zurückblieben.

Das während einiger Stunden über Natrium oder Kalium erhitzte und davon abdestillierte Acetal bestand sowohl nach Kernresonanzspektrum (Abb. 2) wie auch nach Analyse zu 70-75 % aus dem Keten-O, N-acetal (5) und zu 30-25 % aus dem Amidacetal (5a). Das Destillat, unter trockenem Stickstoff bei tiefer Temperatur aufbewahrt, wurde schon nach einigen Tagen gelb, später bräunlich.

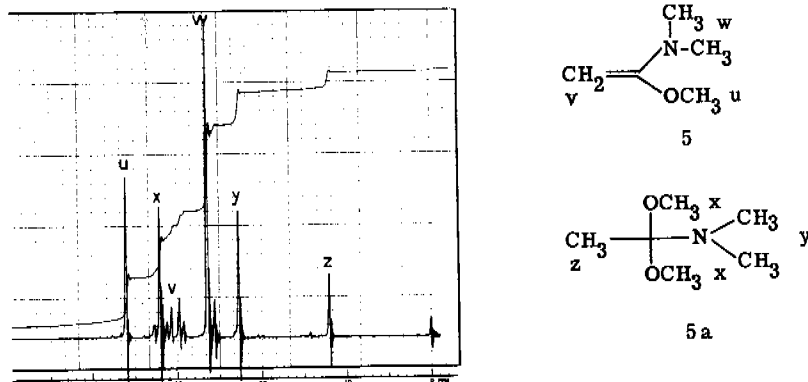
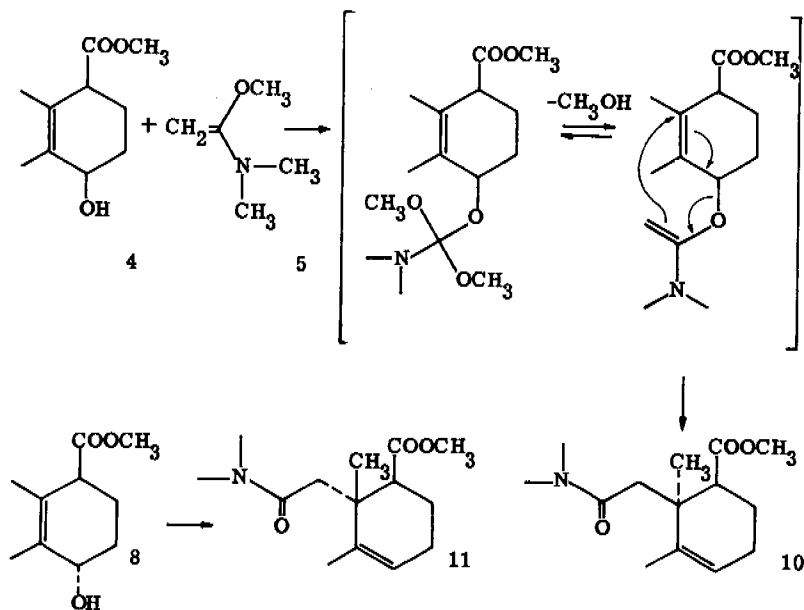


Abb. 2

Mit Hilfe dieses Reagens wurde versucht, die beiden in Kapitel 1 beschriebenen 2,3-Dimethyl-4-carbomethoxy-cyclohexen-(2)-ole (4) und (8) nach Schema 8 umzulagern, um dadurch zur angestrebten Alkylierung an C₃ zu gelangen. Als Medium wurde absolutes Xylol mit einem Siedepunkt von 139°C gewählt; darin wurden die gelösten Hydroxyester mit der 1,3-molaren Menge des Acetals (5) während mehrerer Stunden unter Stickstoff auf 145°C erhitzt. Um dabei das Gleichgewicht zwischen den nicht fassbaren Zwischenprodukten (10a) und (10b) möglichst auf die Seite der umlagerungsfähigen Verbindung (10a) zu verschieben, wurde während der Reaktion das entstehende Methanol abdestilliert (Apparatur s. S. 70). Ohne Aufarbeitung, lediglich durch Absaugen des Lösungsmittels und Destillation des Rohproduktes am

Hochvakuum, konnten aus den entsprechenden Hydroxyestern die Umlagerungsprodukte (10) und (11) als farblose Oele in über 70 % Ausbeute isoliert werden.



Schema 8

Die Reaktion erweist sich als vollkommen stereospezifisch; bei keinem der Ansätze konnte weder dünn- noch gaschromatografisch, noch mittels NMR im Umlagerungsprodukt des einen Hydroxyesters dasjenige des andern nachgewiesen werden.

Die Analyse bestätigte die den Amiden (10) und (11) zukommende Summenformel C₁₄H₂₃NO₃. Das Infrarotspektrum zeigt die Absorptionen für das Estercarbonyl bei 1725 cm⁻¹ und für das Amidcarbonyl bei 1640 cm⁻¹; auch im übrigen Teil der Spektren unterscheiden sich die Umlagerungsprodukte nicht wesentlich.

Der Umstand der weitgehenden Ähnlichkeit der NMR-Spektren der beiden Umlagerungsprodukte, ausgenommen die Signale für die angulären Methylgruppen und die Protonen an C-4, an dem auch die Carbomethoxygruppe sitzt, lässt - unter Vorbehalten, weil die Richtungen gewisser Effekte schwer zu beurteilen sind - den Schluss auf die Konformationen der Verbindungen (10) und (11) zu (Figur 22; Abb. 3).

Die Verschiedenheit des kernmagnetischen Verhaltens der Protonen an C-4 wird verstanden als Folge ihrer unterschiedlichen konstellativen Lage am Cyclohexenring: cis ($\delta = 2,70$ ppm) äquatorial; trans (3,38 ppm) axial. Dieser Befund ist der Tatsache entgegengesetzt, dass axiale Protonen an Cyclohexanringen bei höherem Feld absorbieren, findet aber seine Bestätigung in einem kürzlich publizierten anderen Beispiel [127]^{*)}; es ist dabei in Betracht zu ziehen, dass am gleichen Kohlenstoff sich eine Estergruppe befindet und der Ring ungesättigt ist, Elemente, die für das den Verhältnissen am Cyclohexanring entgegengesetzte Verhalten der fraglichen Protonen bestimmend sein können. Die Differenz der Methylgruppen ist durch die relative Lage zur Carbomethoxygruppe bestimmt; cis antiparallel (1,38 ppm); trans synclinal (1,05 ppm). Die Lage der Signale der Methylenprotonen des Acetamidrestes ist deshalb beiderorts dieselbe, weil ihre Konformation in bezug auf die Esterfunktion in beiden Fällen synclinal ist; die Kupplungskonstanten weichen mit 14,5 Hz für (10) und 17 Hz für (11) leicht voneinander ab.

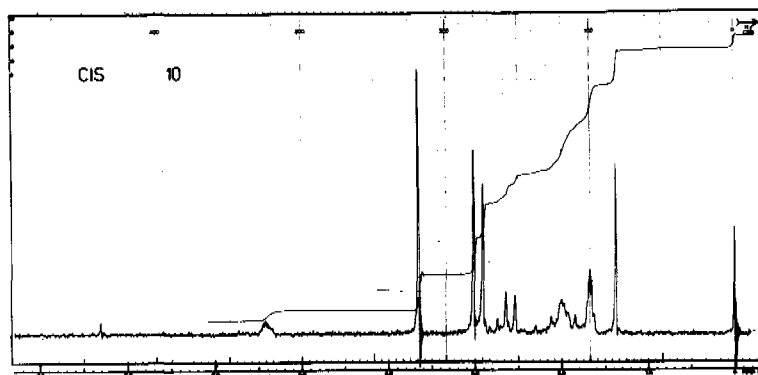
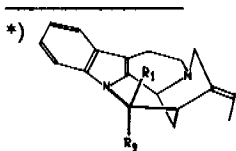
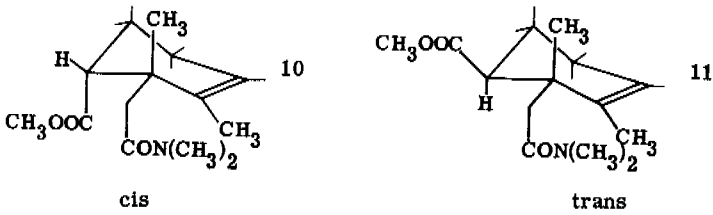


Abb. 3



Pleiocarpamin: $R_1 = \text{COOCH}_3$ $R_2 = \text{H}$ ($\delta = 5,26$ ppm)
axial

Epipleiocarpamin: $R_1 = \text{H}$ ($\delta = 4,74$ ppm) $R_2 = \text{COOCH}_3$
äquatorial



Figur 22

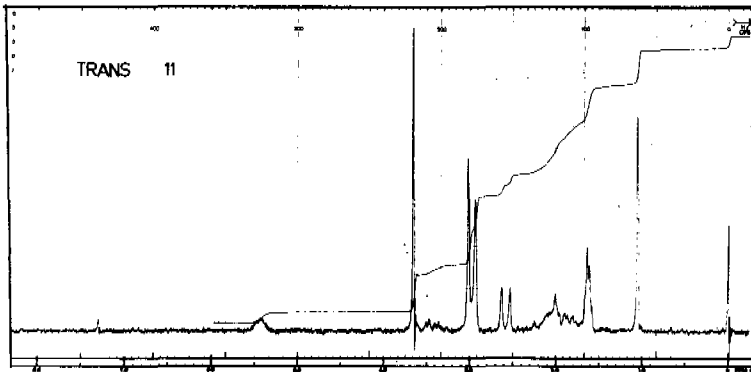
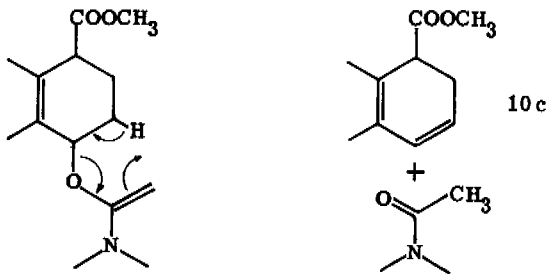


Abb. 3

Als Vorlauf bei der Destillation beider Umlagerungsprodukte erhielt man eine Verbindung, die auch durch Gaschromatografie nicht rein isoliert werden konnte, der aber auf Grund von IR-, UV- und NMR-Spektren die Formel (10c) zukommt; die Konkurrenzreaktion zur Umlagerung ist somit eine Elimination nach dem Sechsringsmechanismus in Figur 23, der aus verschiedenen andern Eliminationsreaktionen bekannt ist.

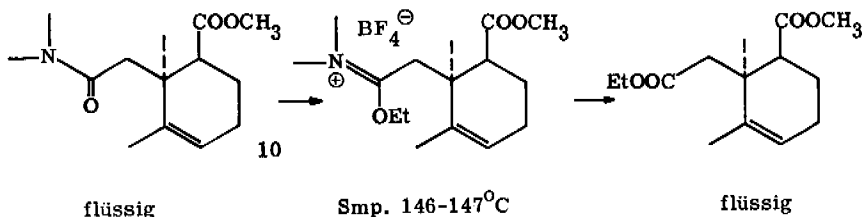


Figur 23

Im Ultraviolettpektrum von Verbindung (10c) erscheint ein Maximum bei 264 $\mu\text{m}/2650$; im IR-Spektrum (flüssig) erkennt man die Vinylproton-Streckschwingung bei 3050 cm^{-1} und deren out-of-plane Absorption bei 715 cm^{-1} . Das Kernresonanzspektrum weist neben dem Methylestersinglett, den Methylgruppensingletts und einem Signalberg zwischen 2,3 und 3,2 ppm für die gesättigten Protonen ein starkes Signal bei 5,70 ppm für die Vinylprotonen auf.

Die Ausbeute an Eliminationsprodukt (10c) konnte durch Erhöhen der Reaktionstemperatur gesteigert werden. Ebenfalls wurde das Cyclohexenderivat (10c) beim Versuch zur Destillation der Hydroxyester (4) und (8) und beim Erhitzen derselben in Xylol auf 160°C erhalten.

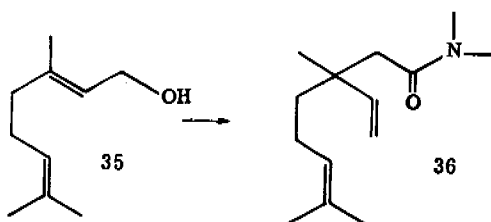
Es sei in diesem Zusammenhang noch erwähnt, dass das aus dem Hydroxyester (4) gebildete Amid (10) in guter Ausbeute über das umkristallisierbare Immoniumäther-tetrafluorobat-Salz in den entsprechenden flüssigen Äthylester übergeführt werden konnte (Figur 24). Diese Reaktion darf als erfolgreiche Methode zur milden hydrolytischen Spaltung von Amid en gewertet werden [129].



Figur 24

Zum Beweis der allgemeinen Anwendbarkeit dieser Umlagerungsreaktion wurden weitere Beispiele ausgeführt. In 80 % Ausbeute konnte Geraniol (35) auf die gleiche Weise zum entsprechenden Amid (36) umgelagert werden (Figur 25)*).

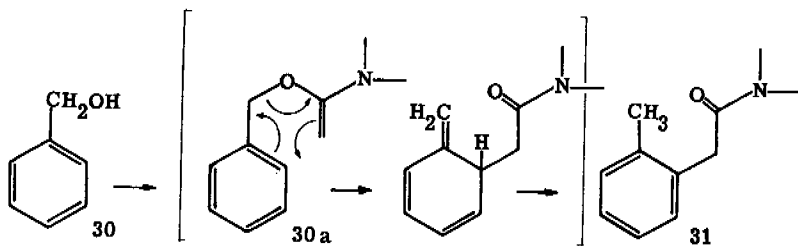
*) Umlagerung ausgeführt durch Frl. Dr. D. Felix.



Figur 25

Das NMR-Spektrum zeigt hier für die Methylenprotonen am Acetamidrest ein Singlett bei 2,22 ppm im Gegensatz zu den gut aufgelösten AB-Systemen mit Kuppelungskonstanten zwischen 14 und 18 Hz analoger Verbindungen wie (10) und (11). Es ist dies darauf zurückzuführen, dass das benachbarte Asymmetriezentrum, das bei den analogen Verbindungen für das Erscheinen der AB-Systeme verantwortlich ist, sich hier durch die Aehnlichkeit der Gruppen magnetisch symmetrisch verhält.

Die Frage nach der Tauglichkeit dieser Methode zur Einführung von Substituenten an aromatischen Alkoholen wie Benzylalkohol erschien uns äusserst attraktiv; das Gelingen der Umlagerung in diesem Fall wäre von hohem präparativem und synthetischem Interesse. Bei normalen Claisen-Umlagerungen kann nur die vinyliche Doppelbindung Teil eines aromatischen Systems bilden [97], während hier die vinyliche Doppelbindung reaktiv genug sein dürfte, um mit der stabilen aromatischen Allyldoppelbindung die Reaktion einzugehen (Figur 26).

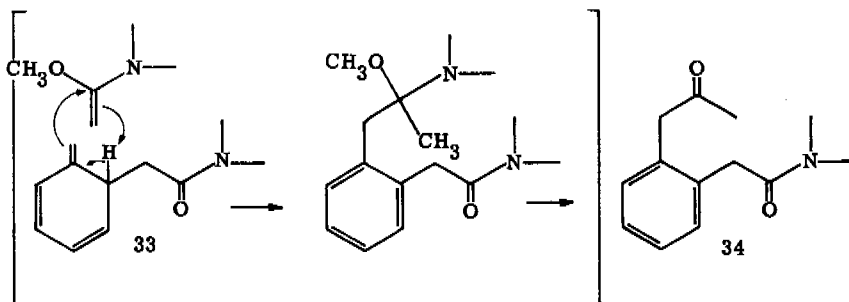


Figur 26

Ausgehend von Benzylalkohol konnten bei einer Reaktionszeit von 86 Stunden und einer Badtemperatur von 160°C gaschromatografisch 75 % Toluyllessigsäure-

dimethylamid (31) und 14 % Benzylacetat, entstanden durch Hydrolyse des Enacetals (30a), nachgewiesen werden. Das Amid (31) schmilzt, aus Aether/Hexan umkristallisiert, bei 53-54°C und zeigt das erwartete einfache NMR-Spektrum mit nur vier Linien: 7,17 ppm vier aromatische, 3,67 ppm zwei Methylen-, 3,00 ppm sechs N-Methyl- und 2,28 drei Methylprotonen. Es konnte durch Reaktion mit Triäthylxonium-tetrafluorborat und anschliessender Hydrolyse (analog Figur 24) in o-Toluylessigsäure (32) übergeführt werden. Es sei noch erwähnt, dass Verbindung (31) nach einem photochemischen Verfahren von D. Elad [103] einfach, wenn auch in mässiger Ausbeute, hergestellt werden kann: Die Belichtung von o-Xylol im Beisein von N,N-Dimethylformamid in Aceton bei 0°C sollte das Amid (31) liefern.

Bei ändern an aromatischen Verbindungen in unserem Laboratorium durchgeführten Umlagerungen ist ein weiteres, als Methylketon identifiziertes Nebenprodukt (34) aufgetaucht, das dadurch entsteht, dass das Zwischenprodukt (33) von überschüssigem Umlagerungsreagens abgefangen und später hydrolysiert wird 98 (Figur 27).

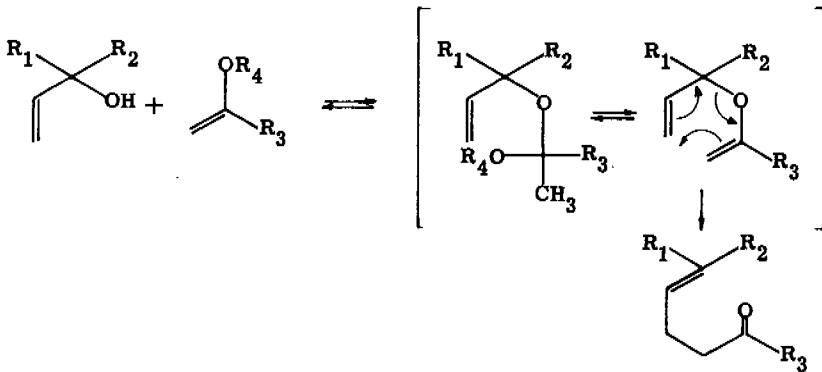


Figur 27

Ob diese Nebenreaktion durch grösseren Ueberschuss an Umlagerungsreagens (5) zur hauptsächlich ablaufenden Reaktion gesteigert werden kann, wird weiter untersucht.

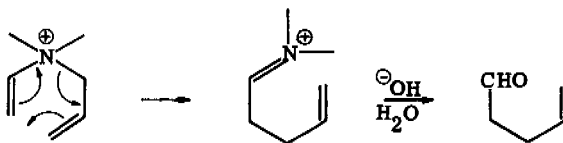
Die von G. Saucy und R. Marbet [99] gefundene Umlagerung durch Erhitzen eines Allylalkohols mit einem Enoläther arbeitet auf derselben Grundlage wie die vorgehend beschriebene; im Gleichgewicht wird dabei der Allylalkohol an den Enoläther zum Acetal angelagert und der ursprüngliche Aetherrest abgespalten, wodurch die Umlagerungsfähigkeit des Systems erreicht wird (Figur 28). Sie ist durch

dessen geringere Reaktivität, verglichen mit O,N-Acetal und der niedrigeren Oxidationsstufe des Endproduktes sowie durch ihre experimentelle Einfachheit ausgezeichnet.



Figur 28

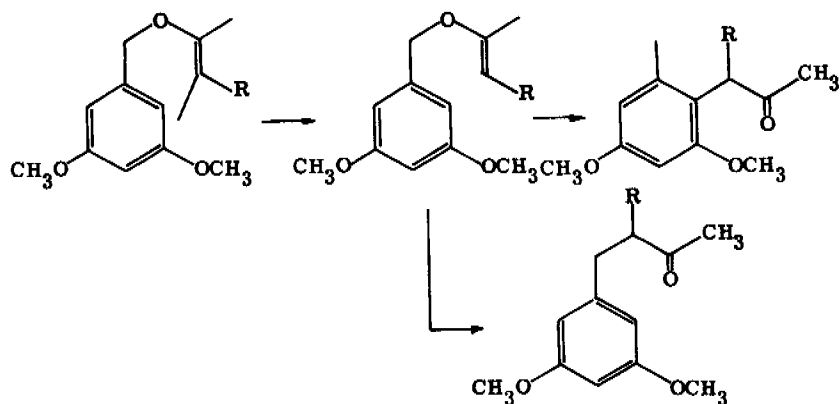
Zu der gleichen Oxidationsstufe führt eine ähnlich verlaufende Umlagerung mit einem quarternären Stickstoff als Heteroatom [100]. Die Reaktion wird in alkalisch-wässrigem Medium durchgeführt, was die Hydrolyse des Zwischenproduktes bewirkt (Figur 29).



Figur 29

Auch eine Umlagerung an Aromaten, die zu Ketonen führt, ist bekannt geworden [101], doch verläuft sie nur befriedigend bei hoher Temperatur (240°C), wenn sich aktivierende Gruppen wie Methoxy in ortho- und para-Position befinden; zudem ist die umlagerungsfähige Verbindung nur auf relativ kompliziertem Weg zu erreichen. Ob es sich bei dem von den Autoren beigelegten Reaktionsschema um

Druckfehler handelt oder ob sie damit einen andern Mechanismus vorschlagen wollen, ist aus der kurzen Notiz nicht recht ersichtlich. Das wohl korrekte Schema sei hier wiedergegeben (Figur 30):

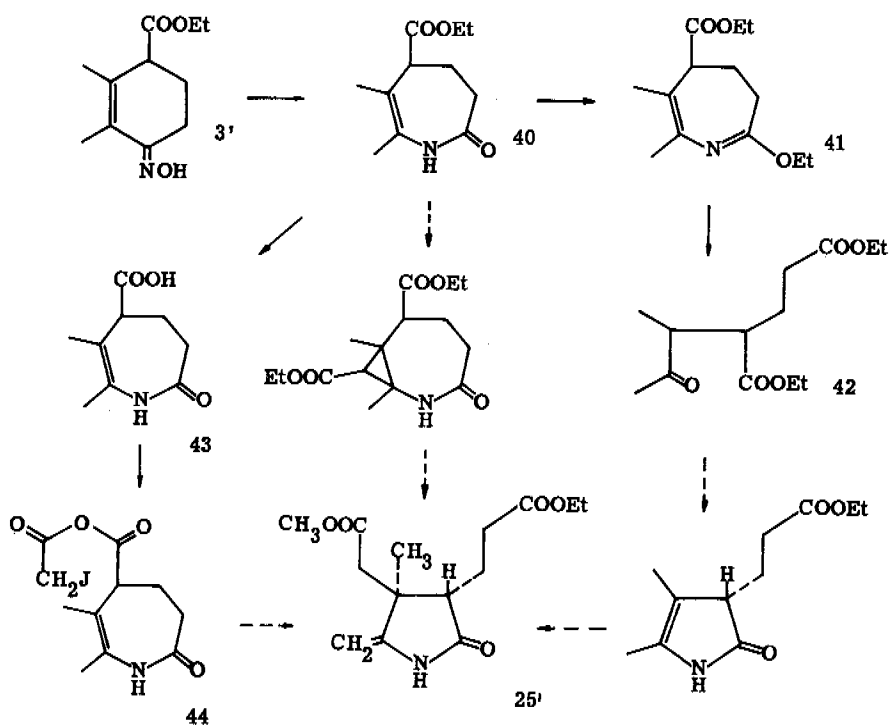


Figur 30

Fehlen am Benzolkern die elektronenliefernden Substituenten, so findet nur eine bekannte radikalische Reaktion [97, 102] statt, die schon beim dimethoxyaktivierten Benzylalkohol zu ungefähr 10 % abläuft und 3,5-Benzylaceton oder entsprechende Derivate liefert.

Ein neues Reagens zur Beckmann'schen Umlagerung α, β -ungesättigter Oximen

Im Zuge einer früheren Planung der Synthese von Ring B des Vitamins B₁₂ (Schema 9) stellte sich das Problem der Beckmann'schen Umlagerung des α, β -ungesättigten Oxims (3').

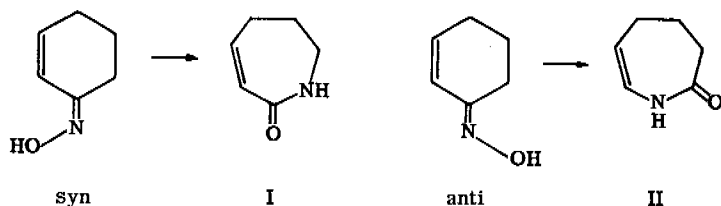


Schema 9

Ausgehend vom Enamid (40) sollte einerseits über den Iminoäther (41), dessen Hydrolyseprodukt (42) und dem sich daraus durch Ammoniakbehandlung ergebenden 5-Ring-Enamid mittels einer Carbenreaktion mit Diazoessigester und anschliessender Dreiringöffnung versucht werden, Ring B (25) zu erreichen; ebenso sollte Ena-

mid (40) selbst der Carbenaddition unterworfen werden, was nach anschließender Aequilibrierung auch zu (25') führen sollte. Andererseits wurde versucht, aus dem über die Säure (43) erhaltenen gemischten Anhydrid durch Behandlung mit Silber-*trifluoroborat* in nucleophiler Reaktion die vollständige Substitution von Ring B zu erhalten.

Die Beckmann'sche Umlagerung angewendet auf α, β -ungesättigte Ringketo-*oxime* ergibt entweder ein α, β -ungesättigtes Lactam I oder ein Enaminlactam II, was von verschiedenen Faktoren abhängt (Figur 31).

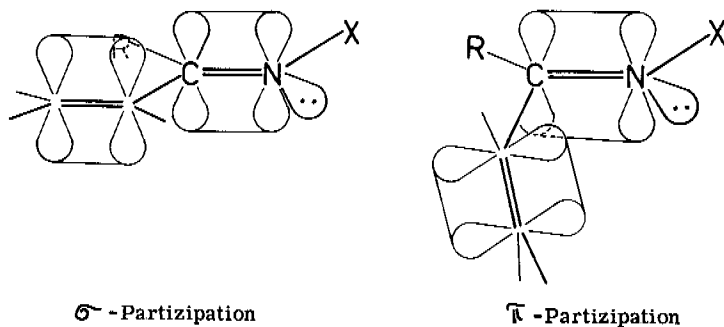


Figur 31

Von gesättigten asymmetrischen Oximen ist bekannt, dass jener Rest wandert, der *trans* zur abgehenden Hydroxylgruppe liegt. Die Leichtigkeit der Umlagerung geht parallel dem Vermögen der wandernden Gruppe, eine positive Ladung zu stabilisieren. Da nun eine solche Ladung an einem sp^2 -hybridisierten Kohlenstoff wesentlich ungünstiger ist als an einem sp^3 -Kohlenstoff, sind für die Beurteilung der Umlagerungstendenz von α, β -ungesättigten Oximen mindestens zwei Effekte zu berücksichtigen, die sowohl in gleicher Richtung wie gegeneinander wirken können. Ist die Konfiguration des Oxims *syn*, d. h. weist das Hydroxyl auf die Seite der Doppelbindung, so wird die Beckmann-Umlagerung in guter Reaktion zum α, β -ungesättigten Lactam I führen [105-109]; beim Vorliegen der *anti*-Konfiguration des Oxims gelingt es bei der Verwendung üblicher Umlagerungsreagenzien wie Thionylchlorid [110], Tosylchlorid [111, 112], Phosphorpentachlorid [114] und Polyphosphorsäure [113] nicht, den Rest mit der Doppelbindung zur Wanderung zu veranlassen; unter thermodynamischer Kontrolle findet eine Isomerisierung des Oxims und Umlagerung zum α, β -ungesättigten Lactam I statt.

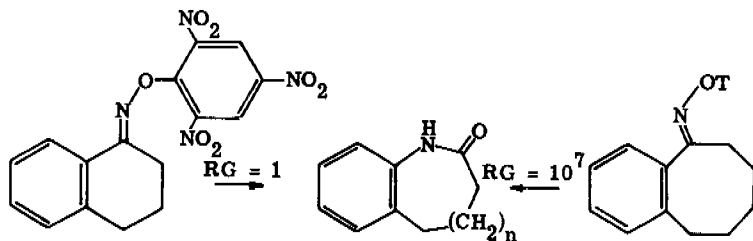
Die beiden besprochenen Effekte erfassen nicht die ganze Problematik der Beckmann-Umlagerung α, β -ungesättigter Oxime; so kann man sich nur damit nicht erklären, warum aus offenkettigen *anti*-Oximen [115] in guter Ausbeute Enamide vom

Typ II erhalten werden, oder noch krasser, warum beispielsweise die Umlagerung von Acetophenonoxim mit Trifluoressigsäure [116] fast quantitativ zum Anilid führt. Hier macht sich die aus der Ebene der C-N-Doppelbindung ausdrehbare C-C-Doppelbindung durch homoallylische Beteiligung bemerkbar; sie liefert so einen wesentlichen Beitrag zur Stabilisierung der positiven Ladung und ermöglicht die Umlagerung des Restes mit der Doppelbindung, während sie gleichzeitig die Isomerisierung des Oxims verhindert. Dabei ist zwischen einer σ - und einer π -Partizipation des wandernden Restes zu unterscheiden. Die günstigste Lage, d. h. eine volle π -Partizipation ist dann erreicht, wenn die C-C-Doppelbindungsebene senkrecht zu jener der C-N-Bindung zu stehen kommt (Figur 32).



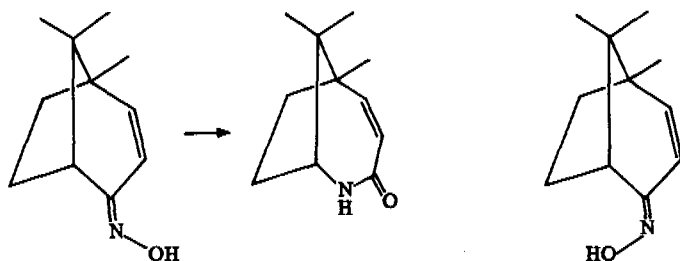
Figur 32

So ist zu erwarten, dass die Umlagerungsgeschwindigkeit von der Möglichkeit abhängt, die C-C-Bindung aus der ursprünglichen Resonanzstellung auszudrehen. Die Versuche von R. Conley [118], vor allem aber diejenigen von R. Huisgen und Mitarbeitern [117] geben Aufschluss über die quantitativen Beziehungen zwischen dieser Ausdrehung und der Reaktionsgeschwindigkeit; diese steigt von 1 beim 6-Ring-trinitrophenylat auf 10^7 beim 8-Ring (Figur 33).



Figur 33

Als Grenzfälle können die Umlagerung von Acetophenon, wo die bestmögliche homoallylische Beteiligung realisiert werden kann und die völlige Unfähigkeit des vollständig starren Homocamphersystems zur Umlagerung [121] betrachtet werden; während das syn-Oximosylat gar nicht als solches gefasst werden kann, weil es schon bei dessen Herstellung umlagert, ist das anti-Oximosylat ohne Veränderung destillierbar (Figur 34).



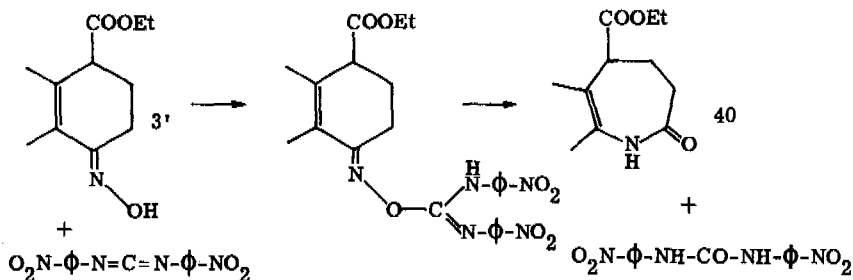
Figur 34

Die Bestimmung der Konfiguration der α , β -ungesättigten Oxime war lange Zeit nur dadurch möglich, dass man die Umlagerungsprodukte abbaute; 1952 wurde ein Versuch unternommen [122], auf Grund der Ultravioletspektren der Umlagerungsprodukte auf die Konfiguration der Oxime zu schliessen, doch unterlief den Autoren dabei ein Fehler, so dass das Resultat genau verkehrt herauskam. Tatsächlich haben die beiden Strukturen I und II (Figur 31) um etwa 20 m μ verschiedene Absorptionsmaxima, es ist aber so, dass I als eine Art gekreuzt-konjugiertes System bei kürzerer Wellenlänge absorbiert als das lineare, über den Stickstoff konjugierende II. Später hat R. Mazur [110, 111, 123] gefunden, dass im NMR-Spektrum das α -Vinylproton beim syn-Oxim um etwa 40 Hz bei tieferer Feldstärke erscheint als beim anti-Oxim, hervorgerufen von der unterschiedlich starken Beeinflussung durch die Hydroxylgruppe.

Alle Versuche, Oxim (3') mit den üblichen Reagenzien umzulagern, misslangen; mit Polyphosphorsäure erhielt man zwei aromatische Produkte in vernünftiger Ausbeute, nämlich 2,3-Dimethyl-4-carbäthoxy-anilin und 2,3-Dimethyl-anilin, mit anderen Umlagerungsreagenzien meist völlig unauftrennbare Gemische, die im IR-Spektrum nie auch nur Ansätze zu den zu erwartenden Banden zeigten.

Ein Umlagerungsversuch des Adduktes von Oxim (3') und Trichloracetonitril mit Trifluoressigsäure gelang in einer Ausbeute an Enamid (40) von 5 %. Auf der Suche nach einer günstigen Abgangsgruppe stiess man auf die Carbodiimide, die durch Protonierung am Stickstoff und Spaltung der N-O-Bindung des Oxims zu energiearmen Harnstoffen führen.

Das anti- α , β -ungesättigte Oxim (3') liess sich mit dem sehr reaktiven Di-(p-nitrophenyl)-carbodiimid [124] in Nitromethan quantitativ in eine gelbe Additionsverbindung vom Smp. 156-158^oC überführen, bei der keine Zweifel ob der anti-Stellung des Oximrestes bestehen können. Das UV-Spektrum zeigt zwei Maxima bei 350 m μ /17000 und 234 m μ /16500, das IR eine Anzahl scharfer Banden für die zu erwartenden Schwingungen. In Nitromethan konnte das Addukt durch Zugabe von Trifluoressigsäure und zehnmütiges Erhitzen in stereospezifischer Reaktion zum Enamid (40) umgelagert werden (Figur 35).



Figur 35

Ein Teil des gebildeten Harnstoffderivates konnte abfiltriert werden, doch entstand, offenbar durch Protonierung des gesättigten Stickstoffs durch die überschüssige Trifluoressigsäure, daneben noch p-Nitroanilin, was das Chromatografieren des Produktes nötig machte, das nach dieser Reinigung, Sublimation und Umkristallisieren in 65 % Ausbeute als farblose Nadeln vom Smp. 104-105^oC anfiel. Es wurde charakterisiert durch UV-(Schulter bei 240 m μ /6000, Maximum bei 220 m μ /7100), IR-(Amid und Doppelbindung in einer breiten Bande bei 1660 cm⁻¹) und NMR-Spektrum (die beiden Methylgruppen erscheinen als Singletts bei 1,85 und 1,75 ppm).

Die Notwendigkeit des Chromatografierens zur Reinigung des 7-Ringlactams war der Hauptgrund zur Aufgabe dieses Syntheseweges. Von Interesse war jedoch

weiterhin, ob sich die Methode mit Carbodiimid und Trifluoressigsäure für die Beckmann-Umlagerung allgemein anwenden lasse.

Aus Cyclohexanonoxim (Addukt Smp. 152°C) konnten nur 60 % Caprolactam gewonnen werden, doch rührt diese eher mässige Ausbeute von der angewendeten Isolierungsmethode für das Caprolactam her und ist nicht Ausdruck des Versagens des Reagens bei der Umlagerung gesättigter Oxime. Die Umlagerung von anti-Isophoronoxim (Smp. 103°C , Addukt Smp. 169°C) gelang mit derselben Methode zu fast 90 % [120]; Versuche von amerikanischen Autoren hatten eine Ausbeute von 25 % bei der Verwendung von Phosphorpentachlorid ergeben [122]. Wenn die Umlagerung des Carbodiimidadduktes mit Trifluoressigsäure im polaren Nitromethan bei ungesättigten 6-Ring-Oximen stereospezifisch verlaufen war, so versagte sie beim Versuch, ein ungesättigtes 5-Ring-Ketoxim, das anti-3-Methylcyclopenten-(2)-onoximaddukt, ins entsprechende 6-Ringamid überzuführen; das Reaktionsprodukt bestand sowohl aus dem Enamid wie auch aus dem α , β -ungesättigten Lactam, was bedeutet, dass eine Isomerisierung vor dem Umlagerungsschritt stattgefunden hat [119].

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeines

- Die zur Aufarbeitung verwendeten Lösungen waren, wo nicht anders vermerkt:
 - 2 N Salzsäure
 - 2 N Natronlauge
 - gesättigte Sodalösung
 - gesättigte Kaliumbicarbonatlösung
 - gesättigte KochsalzlösungGetrocknet wurde ausschliesslich über wasserfreiem Natriumsulfat.
- Die Schmelzpunkte wurden im unverschlossenen Röhrchen auf einem Apparat nach Dr. Tottoli gemessen und sind nicht korrigiert.
- Im Labor von PD Dr. W. Simon, dem an dieser Stelle für die Hilfe bei der Interpretation von Spektren gedankt sei, wurden die folgenden Daten der nachstehenden Verbindungen bestimmt:
 - Acidität bzw. Basizität (pK^*) in Methylcellosolve [125]
 - Molekulargewichte in Methylenechlorid [126]
 - Infrarotspektren 5 % in Chloroform; in Nujol oder flüssig zwischen KBr-Plättchen. Apparat: Perkin-Elmer A 21. Für Verdünnungsreihen und Ausschnittvergrößerungen benützte man ein Spektrometer Perkin-Elmer 125. Abkürzungen: s stark, m mittel, w schwach, b breite Bande.
 - Ultraviolettspektren um 10^{-4} molar in optischem Feinsprit. Apparat: Beckmann DK 1. Waren die Spektren voraussehbar leer, so wurden sie auf einem kleinere Gerät aufgenommen und sind hinten nicht vermerkt.
 - Protonenresonanzspektren um 10 % in Deuteriochloroform oder pentadeuteriertem Pyridin; Apparat: Varian A 60. Es bedeuten: S Singlett, D Dublett, T Triplett, Q Quadruplett, AB ein gut ersichtliches AB-System, M Multipllett, b breit. Die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf den Standard von Tetramethylsilan $\delta = 0$ ppm. Bei D, T und Q sind die Kupplungskonstanten in Hz in Klammern beigefügt.
- Im weiteren sei bestens gedankt für:

- die Mikroanalysen aus dem Laboratorium von Herrn W. Manser.
- die Massenspektren von Herrn Dr. J. Seibl, aufgenommen auf einem Hitachi RMU/6A; MP bedeutet molecular peak.
- die Gaschromatogramme aus dem Labor von Herrn Dr. E. Kováts.

3-Methyl-4-carbomethoxy-cyclohexen-(2)-on (1)

654 g (5,63 Mol) Acetessigsäuremethylester, 84,4 g (2,815 Mol) Paraformaldehyd und 10 ml Piperidin wurden zusammen im Kolben unter gelegentlicher gelinder Erwärmung solange geschüttelt, bis sich der Beginn der Kondensation durch rasche Temperaturerhöhung anzeigte. Die Reaktion wurde durch Eiskühlen so unter Kontrolle gehalten, dass die Temperatur 100°C nie überschritt. Nach dem sichtbaren Abklingen der Reaktion wurde diese durch zweistündiges Erwärmen auf dem Wasserbad zu Ende geführt. Das gebildete Wasser schied man nach Zugabe von Methylenchlorid im Scheidetrichter ab, trocknete über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das im Reaktionsprodukt immer noch gelöste Wasser wurde entfernt, indem man es mit 500 ml Benzol azeotrop abdestillierte.

Durch die Zugabe von 910 ml einer 3,1 N methanolischen Natriummethylatlösung (2,82 Mol) zum wasserfreien Ketodiester veränderte sich dessen Farbe von gelb nach dunkelrot. Nach zweieinhalbstündigem Rückflussieren wurden der Lösung 300 ml Eisessig, verdünnt mit derselben Menge Wasser, portionenweise zugesetzt und hierauf das Methanol und die überschüssige Essigsäure auf dem Wasserbad während dreier Stunden abdestilliert. Den Rückstand nahm man in Aether/Methylenchlorid auf und extrahierte nacheinander mit Salzsäure und Sodalösung, wusch mit Kochsalzlösung neutral, trocknete und befreite am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel. Eine erste Destillation lieferte 226 g einer gelben Fraktion mit Siedepunkt $110-120^{\circ}\text{C}/0,8$ Torr nach einem Vorlauf von 47 g Acetessigsäuremethylester. Aus der erneuten Destillation der gelben Fraktion resultierten 206 g (43,6 %/47 %) des fast farblosen Hagemann'schen Methylesters.

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ MG 168
gef. C 63,96 % H 7,10 %
ber. C 64,22 % H 7,19 %

Sdp. $80-90^{\circ}\text{C}/0,01$ Torr
je nach Destillations-
geschwindigkeit
 n_D^{27}
1,4989

Spektren:

UV (EtOH) : 233 m μ /15200
IR (CHCl₃) : 1728 s, 1665 s, 1633 m cm⁻¹
NMR (CDCl₃) : 5,96 M (1H), 3,75 S (3H), 3,29 M (1H),
2,38 Mb (4H), 2,30 M (3H)

3-Methyl-4-carbäthoxy-cyclohexen-(2)-on (1')

Analoger Ansatz mit 260 g (2 Mol) Acetessigsäureäthylester und 30 g (1 Mol) Paraformaldehyd; statt in Methanol arbeitete man in Aethanol. Nach zweimaliger Destillation betrug die Ausbeute 84,3 g (46,3 %/51,2 %) leicht gelbes 3-Methyl-4-carbäthoxy-cyclohexen-(2)-on (1').

Spektren:

UV (EtOH) : 235 m μ /12800
IR (CHCl₃) : 1730 s, 1665 s, 1633 m cm⁻¹
NMR (CDCl₃) : 6,03 M (1H), 4,27 Q (j = 7; 2H), 3,32 Mb (1H),
2,43 Mb (4H), 2,06 M (3H), 1,31 T (J = 7; 3H)

2,3-Dimethyl-4-carbomethoxy-cyclohexen-(2)-on (2)

Zu 37,8 g (0,223 Mol) Hagemann'schem Methylester (1) in 250 ml abs. Aether wurden unter starkem Vibrieren während 20 Minuten 6,75 g (0,27 Mol) Natriumhydrid, suspendiert in 250 ml abs. Aether, getropft. Während weiteren 20 Minuten liess man 47,5 g (0,337 Mol) Methyljodid zufließen und hielt die Temperatur anschliessend unter fortwährendem Vibrieren 14 Stunden auf 45°C. Das gebildete Natriumjodid wurde nun abfiltriert, mit Aether gewaschen und die leicht gelbe, ätherische Lösung je zweimal mit gesättigter Natriumdihydrogenphosphat-Lösung, Sodalösung und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Entfernen des Aethers erhielt man 38 g eines gelben Oels das am HV fraktioniert destilliert wurde; die Hauptfraktion bestand aus 35,8 g (93,7 %) farblosem 2,3-Dimethyl-4-carbomethoxy-cyclohexen-(2)-on (2), verunreinigt durch Hagemann'schen Methylester (1).

Im NMR zeigte ein Multiplettsignal bei 5,96 ppm das Vorhandensein von 10-20 % Ausgangsmaterial an.

2, 3-Dimethyl-4-carbäthoxy-cyclohexen-(2)-on (2')

Analoger Ansatz mit 42, 2 g (0, 233 Mol) Hagemann'schem Aethylester 5, 46 g (0, 235 Mol) Natriumhydrid und 65 g (0, 45 Mol) Methyljodid. Nach der Destillation verblieben 40, 1 g (89 %) farbloses 2, 3-Dimethyl-4-carbäthoxy-cyclohexen-(2)-on (2') vom Sdp. 108-110°C/1, 8 Torr.

Das NMR wies ein 0, 1-0, 2 Vinylprotonen anzeigendes Signal bei 5, 99 ppm auf.

Oxim (3)

25 g (137, 3 mMol) Ketoester (2) wurden in 70 ml Methanol zu 9, 6 g (138 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 20 g Natriumacetat in 300 ml Wasser gegeben und während zweier Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen über Nacht kristallisierte das Oxim in Nadeln aus; die Mutterlauge wurde zur Trockene abgesaugt, mit Aether ausgeschüttelt, dieser mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und entfernt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aether/Hexan erhielt man 21, 3 g anti-2, 3-Dimethyl-4-carbomethoxy-cyclohexen-(2)-on-oxim (3).

Analyse: $C_{10}H_{15}NO_3$ MG 197 Smp. 113¹/2°C

gef. C 61, 01 % H 7, 85 % N 7, 10 %

ber. C 60, 89 % H 7, 67 % N 7, 16 %

Spektren:

UV(EtOH) : 239 m μ /16700

IR(CHCl₃) : 3590 w, 3270 m, 1725 s, 1637 w, 1163 s, 960 s cm⁻¹

NMR(CDCl₃) : 9, 67 S (1H), 3, 70 S (3H), 3, 17 Mb (1H),
2, 66 Mb (2H), 2, 00 Mb (2H), 1, 89 S (6H).

Oxim (3')

Analoger Ansatz mit 9, 84 g (50, 2 mMol) Ketoester (2'), 3, 55 g (51 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 7 g kristallisiertem Natriumacetat in 100 ml Wasser und 20 ml Aethanol. Die Rohausbeute an kristallinem Material reduzierte sich durch zweimaliges Umkristallisieren aus Aether/Hexan von 9, 7 g auf 8, 2 g (78, 3 %) anti-2, 3-Dimethyl-4-carbäthoxy-cyclohexen-(2)-on-oxim (3').

Analyse: $C_{11}H_{17}NO_3$ MG 211 Smp. 110-111°C

gef. C 62,37 % H 8,18 % N 6,60 %
ber. C 62,54 % H 8,11 % N 6,63 %

Spektren:

UV(EtOH) : 241 m μ /25000

IR(CHCl₃) : 3590 m, 3280 m, 1725 s, 1637 w, 1160 s, 960 s cm⁻¹

NMR(CDCl₃) : 9,71 S (1H), 4,21 Q (J = 7; 2H), 3,17 Mb (1H),
2,72 Mb (2H), 2,02 Mb (2H), 1,91 S (6H), 1,27 T (J = 7; 3H).

Hydrolyse des Oxims (3)

62 g (0,315 Mol) Oxim (3), gelöst in 50 ml Methanol, wurden in 1,5 l Wasser, das zuvor mit Schwefeldioxid gesättigt worden war, während 5/2 Stunden auf 85°C gehalten. Zur Verhinderung des Schäumens wurde die Lösung mit 50 ml Benzol überschichtet; mittels einer Fritte liess man laufend Schwefeldioxid durch die Lösungsperlen. Nach dem portionenweisen Aufnehmen des Reaktionsgutes in Aether/Methylenchlorid wusch man die vereinigten organischen Phasen mit Kaliumbicarbonat- und Kochsalzlösung, trocknete und destillierte das Lösungsmittel ab. Die 48,4 g farblosen Rückstandes wurden am Hochvakuum destilliert, wobei man 43,5 g (76 %) reines 2,3-Dimethyl-4-carbomethoxy-cyclohexen-(2)-on (2) erhielt.

Analyse:	C ₁₀ H ₁₄ O ₃	MG 182	Sdp.	94°C/0,4 Torr
gef.	C 65,87 %	H 7,59 %	n _D ²⁸	1,4871
ber.	C 65,91 %	H 7,74 %		

Spektren:

UV(EtOH) : 243 m μ /14000

IR(CHCl₃) : 1728 s, 1665 s, 1633 m cm⁻¹

NMR(CDCl₃) : 3,76 S (3H), 3,32 M (1H), 2,37 Mb (4H),
1,98 Q (J = 1, 3H), 1,79 Q (J = 1, 3H)

Hydrolyse des Oxims (3')

22,86 g (108 mMol) Oxim (3') wurden in 540 ml Laevulinsäure (4,66 Mol, Fluka pract.) und 60 ml 1 N Salzsäure dreieinhalb Stunden auf 90°C erwärmt. Die Laevulinsäure wurde hierauf eisgekühlt mit konzentrierter Natronlauge neutralisiert, die Mischung in Aether/Methylenchlorid aufgenommen und die Wasserphase abgetrennt. Nach nochmaligem Ausschütteln mit Natronlauge, Neutralwaschen, Trocknen

und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurden die 22,1 g gelber Flüssigkeit am Hochvakuum destilliert. Man erhielt 17,1 g (80,8 %/95,8 %) farbloses 2,3-Dimethyl-4-carbäthoxy-cyclohexen-(2)-on (2'), und aus dem Rückstand konnten 3,67 g kristallisiertes Ausgangsoxim (3') zurückgewonnen werden.

Analyse:	$C_{11}H_{16}O_3$	MG 196	Sdp.	98-100°/0,6 Torr
gef.	C 67,03 %	H 8,20 %	n_D^{22}	1,4893
ber.	C 67,32 %	H 8,22 %		

Spektren:

UV (EtOH)	:	242 m μ /11500
IR (CHCl ₃)	:	1730 s, 1665 s, 1633 m cm ⁻¹
NMR (CDCl ₃)	:	4,27 Q (J, 7; 2H), 3,36 Mb (1H), 2,42 Mb (4H), 2,00 Q (J = 1; 3H), 1,83 Q (J = 1; 3H), 1,41 T (J = 7; 3H)

cis- und trans-2,3-Dimethyl-4-carboxy-cyclohexen-(2)-ol (6 und 9)

20,54 g (103,8 mMol) Hydroxyestergemisch (4') wurden in 300 ml Methanol und 200 ml Wasser mit 114 ml 1 N Natronlauge sechs Stunden unter Stickstoff rückflussiert. Nach dem Absaugen des Wassers und Methanols am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in Aether/Methylenchlorid aufgenommen, geschüttelt und die Wasserphase abgetrennt. Aus der organischen Phase erhielt man 792 mg Neutralteil (Ausgangsprodukt) zurück. Aus der Wasserphase konnten nach Ansäuern mit 6 N Salzsäure, Aussalzen, Neutralwaschen, Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels 13,36 g (75,7 %/78,5 %) des farblosen Säuregemisches als Oel isoliert werden. Aus heissem Chloroform kristallisieren durch Zugabe von Hexan und Impfen *) zuerst 7,2 g der cis-Hydroxysäure (6) vom Smp. 110-111°C in Quadern; das Einengen der Mutterlauge führte zur Kristallisation von 840 mg (5 %) trans-Hydroxysäure (9) vom Smp. 149/2-150/2°C in Rosetten. Aus der weiter eingeeengten Mutterlauge gewann man nochmals 1,2 g cis-Säure (6), gesamthaft 8,4 g (49,4 %).

*) Die Impfkristalle gewann man aus einem früheren, analogen Ansatz, wobei aus dem öligen Säuregemisch zwei kristalline Dicyclohexylammoniumsalze hergestellt werden konnten. cis-Säure-Salz: Smp. 157-158°C, gutlöslich in Methylenchlorid; trans-Säure-Salz: Smp. 169-170°C (d), schlechtlöslich in Methylenchlorid. Die entsprechenden Säuren wurden dadurch kristallin erhalten, dass die umkristallisierten Salze in Aether/Methylenchlorid zweimal mit Soda/Eis ausgezogen, die Wasserphase mit 6 N Salzsäure angesäuert, wieder in Aether/Methylenchlorid aufgenommen und neutralgewaschen wurden.

cis-2,3-Dimethyl-4-carboxy-cyclohexen-(2)-ol :

Analyse: $C_9H_{14}O_3$ MG 170 Smp. 110¹/2-111¹/2°C

gef. C 63,30 % H 8,18 %

ber. C 63,51 % H 8,29 %

Spektren:

IR(CHCl₃) : 3600 m, 3520 m, 1700 sb, 1175 m cm⁻¹

NMR(Pyridin): 10,00 Sb (2H), 4,23 Mb (1H), 3,22 Mb (1H),
1,89 Mb (4H), 1,79 S (3H), 1,72 S (3H)

(CDCl₃) : 7,37 S (2H), 4,05 Mb (1H), 3,07 Mb (1H),
1,89 Mb (4H), 1,79 S (3H), 1,72 S (3H).

trans-2,3-Dimethyl-4-carboxy-cyclohexen-(2)-ol :

Smp. 149¹/2-150¹/2°C

NMR(Pyridin): 10,04 Sb (2H), 4,28 Mb (1H), 3,28 Mb (1H),
2,29 Mb (4H), 1,98 S (3H), 1,90 S (3H).

cis-2,3-Dimethyl-4-carbomethoxy-cyclohexen-(2)-ol (4)

43,4 g (238,5 mMol) Ketoester (2) wurden während 15 Minuten zu einer stark bewegten Aufschlämmlung von 73 g (286 mMol) Lithium-aluminium-tri-tert. butoxy-hydrid in einem Liter abs. Aether getropft und anschliessend während 15 Stunden unter Ausschluss von Feuchtigkeit bei ZT gerührt. In den Reaktionskolben wurde darauf festes Natriumdihydrogenphosphat löffelweise eingetragen, bis nach dem Zugeben von Wasser die Lösung nicht mehr alkalisch reagierte. Nach dem Aufnehmen in Aether wurde dieser je mit Salzsäure, Bicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und entfernt. Es blieben 43,5 (99,5 %) farbloses Oel zurück, aus welchem durch dreimaliges Kristallisieren und Einengen der Mutterlaugen 29 g (66 %) cis-2,3-Dimethyl-4-carbomethoxy-cyclohexen-(2)-ol (4) durch Umkristallisation aus Aether/Hexan gewonnen wurden. Die Mutterlauge bestand nach Dünnschichtchromatogramm aus ungefähr gleichen Teilen cis- und trans-Hydroxyester (4) bzw. (8), wobei letzterer durch die üblichen Trennverfahren daraus nicht rein isoliert werden konnte.

Analyse: $C_{10}H_{16}O_3$ MG 184

Smp. 94¹/2-95¹/2°C

gef. C 64,96 % H 8,58 %
ber. C 65,19 % H 8,75 %

Dünnschicht: R_f 31,8
(Silicagel; Bz/Ee 2:1; J_2)

Spektren:

IR(CHCl₃) : 3600 m, 3450 w, 1730 s, 1167 s cm⁻¹

NMR(CDCl₃) : 3,96 Mb (1H), 3,74 S (3H), 303 Mb (1H),
2,27 Mb (1H), 1,78 Mb (10H).

cis- und trans-2,3-Dimethyl-carbäthoxy-cyclohexen-(2)-ol (4')

Analoger Ansatz mit 6,1 g (31,1 mMol) Ketoester (2') und 2,5 g (65,8 mMol) Natriumborhydrid in 100 ml 80 % Aethanol während 6 Stunden bei ZT. Es wurden 6,1 g (98,9 %) des farblosen Gemisches aus cis- und trans-2,3-Dimethyl-4-carbäthoxy-cyclohexen-(2)-ol isoliert; eine Auftrennung durch Destillation oder Chromatografie gelang nicht.

trans-2,3-Dimethyl-4-carbomethoxy-cyclohexen-(2)-ol (8)

150 mg (0,88 mMol) trans-Hydroxysäure (9) wurden in Methanol bei 0°C mit ätherischer Diazomethanlösung verestert. Die Kugelrohrdestillation bei 70-80°C/0,001 Torr lieferte 155 mg (95,5 %) trans-2,3-Dimethyl-4-carbomethoxy-cyclohexen-(2)-ol (8) als farbloses Oel.

Dünnschicht: R_f 37,6 (Silicagel; Bz/Ee 2:1; J_2)

Spektren:

IR(CHCl₃) : 3610 m, 1730 s, 1670 s, 1630 w, 1165 s, 1000 m cm⁻¹
Verschwinden der OH-Assoziationsbande bei 3400 cm⁻¹ mit der Verdünnung; Erscheinen einer kleinen Bande bei 3530 cm⁻¹. Konzentrationen: 10 %, 2 %, 1 %.

NMR(CDCl₃) : 4,01 Mb (1H), 3,74 S (3H), 3,02 Mb (1H), 2,77 S (1H),
1,87 Mb (4H), 1,81 S (3H), 1,68 S (3H).

+ TFE : unwesentliche Verschiebungen (<0,05 ppm) ausser:
2,77 → 4,62 S (1H).

cis-2,3-Dimethyl-4-carbomethoxy-cyclohexen-(2)-ol (4) aus Hydroxysäure (6)

Analoger Ansatz mit 230 mg (1,35 mMol) cis-Hydroxysäure (6) führte zu 233 mg (93,5 %) kristallinem cis-Hydroxyester (4), nach Smp., IR- und NMR-Spektren identisch mit dem Produkt aus der Reduktion von Ketoester (2).

Lacton (7)

Die Lösung von 200 mg (1,18 mMol) cis-Hydroxysäure (6) in 505 mg (3,90 mMol) Aethyl-diisopropylamin wurde mit 20 ml abs. Chloroform verdünnt und unter Rühren langsam mit einer Lösung von 240 mg (1,18 mMol) Tosylchlorid in 10 ml abs. Chloroform versetzt. Nach 90 Stunden Reaktionszeit bei ZT wurde die Chloroformlösung nacheinander mit je 30 ml Salzsäure, Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der leicht gelbe Rückstand von 185 mg wurde im Kugelrohr bei 70°C/0,001 Torr zweimal destilliert. Die Ausbeute an farblosem Lacton (7), das beim Abkühlen kristallisierte, betrug 144 mg (81 %).

Analyse: $C_9H_{12}O_2$ MG 152 Smp. 32-34°C
gef. C 70,91 % H 8,11 % MG(CH_2Cl_2): 151,9
ber. C 71,02 % H 7,95 %

Spektren:

IR($CHCl_3$) : 1743 s, 1678 w, 1135 m, 1028 m, 987 s, 950 cm^{-1}
NMR($CDCl_3$) : 4,82 M (1H), 3,15 M (1H), 1,80 S (6H), 1,73 Mb (4H).

Chromsäureoxidation des Umlagerungsproduktes (10)

Zu 600 mg (2,37 mMol) cis-Umlagerungsprodukt (10) in 5 ml Aceton wurden 7 ml Chromsäure (10 g Chromtrioxid in 100 ml 4 N Schwefelsäure) getropft, wobei sich die Lösung allmählich erwärmte. Nach 15-stündigem Stehenlassen bei ZT wurde das Aceton abgesaugt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit gesättigter Kaliumhydrogensulfidlösung entfärbt. Der saure Anteil wurde mit Kaliumbicarbonat ausgezogen, mit konzentrierter Phosphorsäure angesäuert, wieder in Essigester aufgenommen, ausgesalzt und neutralgewaschen. Nach dem Entfernen des getrockneten Lösungsmittels verblieben 423 mg einer Säure, die nicht einheitlich war und nicht kristallisiert werden konnte.

Daneben konnten 85 mg eines kristallinen Neutralteils (15) isoliert werden, der, zweimal aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert, wie folgt charakterisiert wurde:

Analyse: $C_{12}H_{16}O_5$ MG 240 Smp. 161-162°C
gef. C 60,07 % H 6,73 %
ber. C 59,99 % H 6,71 %

Spektren:

IR(CHCl₃) : 1785 s, 1731 s, 1077 s, 957 m cm⁻¹
NMR(CDCl₃) : 3,75 S (3H), 2,60 AB (J = 17,5; 1H), 2,50 Mb (5H),
2,35 AB (J = 17,5; 1H), 1,51 S (3H), 1,22 S (3H)
MS(MP 240) : 209, 197, 184, 169, 163, 152, 141, 128,
124, 109, 99, 81, 69, 59, 55, 43, 31.

Jodlacton (16)

879 mg (3,47 mMol) Amid (10) und 980 mg (3,86 mMol) Jod wurden in 10 ml Dimethylsulfoxid, das 0,5 ml Wasser enthielt, gelöst, drei Stunden am Rückfluss gehalten und wieder auf ZT abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde hierauf in Hexan/Benzol 3:1 aufgenommen und mit Natriumthiosulfat- und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels blieben 823 mg festes Material zurück. Durch Umkristallisation aus absolutem Aethanol resultierten 564 mg (48 %) kristallines Jodid (16) vom Schmelzpunkt 138-141°C. Für die Analyse wurde ein kleiner Teil davon bei 100°C/0,01 Torr sublimiert.

Analyse: C₁₂H₁₇O₄I MG 352 Smp. 142-143°C
gef. C 41,17 % H 4,95 %
ber. C 40,92 % H 4,87 %

Spektren:

IR(CHCl₃) : 1775 s, 1728 s, 1660 s, 1080 s, 940 s cm⁻¹
NMR(CDCl₃) : 4,42 Mb (1H), 3,75 S (3H), 3,20 AB (J = 18; 1H), 2,65 Mb (1H), 2,32 AB (J = 18; 1H), 2,0 Mb (4H), 1,62 S (3H),
1,25 S (3H).

Dilacton-Säure (12)

1000 mg (3,95 mMol) cis-Umlagerungsprodukt (10) wurden in 200 ml über Bariumoxid destilliertem Methanol gelöst; in die auf -70°C gekühlte Lösung wurden während 13 Minuten gesamthaft 310 ml gasförmiges Ozon eingeleitet, wobei sich am Ende die Lösung tiefblau färbte. Am Rotationsverdampfer wurde dann bei ZT das Methanol entfernt, der Rückstand mit 80 ml Ameisensäure und 40 ml 30 % Wasserstoffperoxid versetzt und während dreier Stunden am Rückfluss gehalten. Die leicht gelbe Lösung wurde hierauf am Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit 5 ml Kaliumbicarbonatlösung übergossen und mit Aether/Methylenchlorid extra-

hiert, was 43 mg eines nichtkristallinen Neutralkörpers lieferte, der mit dem Ausgangsprodukt nicht identisch war. Die Wasserphase säuerte man mit konz. Phosphorsäure an, sättigte sie mit Kochsalz und extrahierte erschöpfend mit Essigester; nach zweimaligem Waschen mit Kochsalzlösung, Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels verblieben 900 mg eines amorphen Produktes, wovon aus Aceton/Chloroform/Hexan 572 mg (59,8 %) farblose Dilacton-Säure (12) vom Smp. 154-155°C kristallisierten.

Analyse: $C_{11}H_{14}O_6$ MG 242 Smp. 155-156°C

gef. C 54,52 % H 5,78 %

ber. C 54,54 % H 5,83 %

Spektren:

IR(Nujol) : 1788 s, 1710 s, 1075 s, 1035 m, 975 m, 930 s cm^{-1}

NMR(D-Py) : 8,01 Sb (1H), 3,17 AB (J = 18; 1H), 2,98 Mb (3H), 2,90 AB (J = 18; 1H), 2,20 Mb (2H), 1,63 S (3H), 1,16 S (3H).

Lacton-Lactam-Säure (13)

1000 mg (4,13 mMol) Dilacton-Säure (12) wurden in 50 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol während 48 Stunden bei ZT stehen gelassen. Nach dem Absaugen des Methanols wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit konzentrierter Phosphorsäure angesäuert, kochsalzgesättigt und noch zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels konnten aus den 980 mg Rückstand mit Aceton/Chloroform/Hexan 677 mg Säure (13) vom Smp. 230-232°C kristallisiert werden. Die Mutterlauge wurde in Methanol mit Diazomethan verestert und das Estergemisch an Silicagel (Korngröße 0,05-0,2 mm, 100-fache Menge) chromatografiert. Mit Methylenchlorid/Essigester 4:1 konnten 39 mg Dilactonester (13a) vom Smp. 95-96°C (entspr. 37 mg Ausgangssäure (12)) und mit Methylenchlorid/Essigester 1:1 48 mg Lacton-Lactam-Ester (14) vom Smp. 199-201°C (entspr. 45 mg Lacton-Lactam-Säure (13)) eluiert werden; mit Essigester wurden weitere 150 mg einer nichtkristallinen Substanz eluiert, die nicht identifiziert werden konnte. Die Ausbeute an Lacton-Lactam-Säure (13) belief sich somit auf 722 mg (72,5 %/75,3 %).

Analyse: $C_{11}H_{15}NO_5$ MG 241 Smp. 233-234°C

gef. C 54,66 % H 6,31 % N 5,82 %
ber. C 54,76 % H 6,27 % N 5,81 %

Spektren:

IR(Nujol) : 3220 m, 3140 m, 1740 s, 1720 s, 1700 s, 1270 m,
1175 s, 1062 m, 920 m cm^{-1}

NMR(D-Pyr): 10,03 S (1H), 9,75 Sb (1H), 3,08 AB (J = 17,5; 1H), 2,95 Mb
(3H), 2,83 AB (J = 17,5; 1H), 2,24 Mb (2H), 1,63 S (3H),
1,12 S (3H).

Lacton-Lactam-Methylester (14)

1000 mg (4,15 mMol) Lacton-Lactam-Säure (13) wurden in Methanol mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan bei 0°C verestert. Nach dem Absaugen des Methanols konnten aus Methylenchlorid/Hexan insgesamt 1022 mg (96,7 %) Lacton-Lactam-Methylester (14) kristallisiert werden.

Analyse: C₁₂H₁₇NO₅ MG 255 Smp. 202-203°C

gef. C 56,14 % H 6,67 % N 5,45 %
ber. C 56,46 % H 6,71 % N 5,49 %

Spektren:

IR(CHCl₃/1,7 %): 3340 w, 1777 s, 1725 s, 1065 s, 912 s cm^{-1}

NMR(D-Pyridin) : 10,30 Sb (1H), 3,62 S (3H), 2,97 AB (J = 17; 1H),
2,79 AB (J = 17; 1H), 2,77 Mb (3H), 2,09 Mb (2H),
1,62 S (3H), 1,07 S (3H)

MS(MP 255) : 224, 197, 177, 169, 149, 136, 124, 109, 95.

Dilacton-tert.butylester (18)

1,0 g (4,13 mMol) Dilacton-säure (12) wurden, gelöst in 3 ml Oxalychlorid, während einer halben Stunde am Rückfluss gehalten. Nach dem Absaugen des überschüssigen Oxalychlorids wurde der Rückstand in 10 ml abs. Methylenchlorid gelöst und bei ZT in 10 Minuten zu 367 mg (4,95 mMol) tert. Butanol und 392 mg (4,95 mMol) Pyridin in 10 ml abs. Methylenchlorid getropft. Während anderthalb Stunden wurde hierauf rückflusiert, dann in Essigester aufgenommen, je zweimal mit Salzsäure, Kaliumbicarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen, das Lösungsmittel getrocknet und entfernt. Der gelbliche Rückstand wurde in Aether durch Silicagel filtriert, worauf

das farblose Öl kristallisierte; die Umkristallisation aus Äther/Pentan ergab 1050 mg (85,4 %) Dilacton-tert. butylester (18). Zur Analyse wurde ein Teil davon bei 93°C/0,01 Torr sublimiert.

Analyse: $C_{15}H_{22}O_6$ MG 298 Smp. 97¹/2-98°C

gef. C 60,32 % H 7,40 %

ber. C 60,39 % H 7,43 %

Spektren:

IR(CHCl₃) : 1790 s, 1718 s, 1155 s, 1068 s, 930 s cm⁻¹

NMR(CDCl₃) : 2,82 AB (J = 17,5; 1H), 2,58 AB (J = 17,5; 1H), 2,54 M (3H), 1,90 Mb (2H), 1,65 S (3H), 1,45 S (9H), 1,22 S (3H).

Lacton-Lactam-Ester (19) und (20)

800 mg (2,68 mMol) Dilacton-t. butylester (18) wurden während zweier Tage in 50 ml ammoniakgesättigtem Methanol bei ZT stehen gelassen. Nach dem Absaugen des Methanols kristallisierten aus Äther/Hexan 361 mg einer farblosen Verbindung mit einem Smp. von 108-116°C; dieser stieg durch einmaliges Umkristallisieren auf 122-126°C (227 mg) und erhöhte sich durch weitere gleichartige Umkristallisationen nicht mehr. Sein Kernresonanzspektrum zeigte ein Gemisch von Verbindung (19) und wahrscheinlich dem Isomeren (20) im ungefähren Verhältnis von 1:1 an; es konnte, auch chromatografisch, nicht aufgetrennt werden.

Die Mutterlaugen wurden zweimal an feinem Silicagel chromatografiert: Aus dem ersten Säulenchromatogramm eluierte man mit Äther 12 mg Edukt (Smp. 95°C), mit Essigester 460 mg kristallines Produkt, das man weiter aufzutrennen versuchte; aus dem zweiten Chromatogramm erhielt man mit Methylenchlorid/Essigester 4:1 456 mg (57,2 %) des kristallinen Lacton-Lactam-t. Butylesters (19).

Analyse: $C_{15}H_{23}NO_5$ MG 297 Smp. 145-146°C

gef. C 60,12 % H 7,57 % N 4,64 %

ber. C 60,59 % H 7,80 % N 4,71 %

Spektren:

IR(CHCl₃) : 3420 w, 2980 m, 1778 s, 1722 s, 1391 m, 1367 m, 1151 s, 1062 s, 913 s cm⁻¹

NMR(CDCl₃) : 7,66 S (1H), 2,79 AB (J = 17,5; 1H), 2,54 AB (J = 17,5; 1H), 2,40 Mb (3H), 1,87 Mb (2H), 1,57 S (3H), 1,46 S (9H), 1,17 S (3H).

Spaltung des Lacton-Lactam-tert. Butylester (19) mit Trifluoressigsäure

100 mg (0,34 mMol) Lacton-Lactam-t. Butylester (19) wurden während sieben Minuten in 2 ml abs. Trifluoressigsäure unter Stickstoff bei ZT gerührt. Man konnte eine Gasentwicklung beobachten. Nach dem Entfernen der Trifluoressigsäure am Vakuum wurde der Rückstand aus Aceton/Chloroform/Hexan kristallisiert. Ausbeute: 73 mg (90,2 %) Lacton-Lactam-Säure (13) vom Smp. 232-233°C. Die Säure war nach Smp., Mischsmp. und Spektren identisch mit der auf Seite 66 charakterisierten Verbindung.

Die Lacton-Lactam-Säure wurde hierauf mit Diazomethan in Methanol verestert; der in quantitativer Ausbeute isolierte Methylester wurde bei 180°C/0,05 Torr sublimiert und charakterisiert. Er war in jeder Beziehung identisch mit dem auf Seite beschriebenen Lacton-Lactam-Ester (14).

Keten-O,N-acetal (5)

40 g (0,318 Mol) Dimethylsulfat und 28 g (0,322 Mol) N,N-Dimethylacetamid wurden unter Stickstoff und starkem Vibrieren während zweier Stunden auf 80°C gehalten. Der Brechungsindex n_D nahm dabei von 1,4142 (Gemisch) auf 1,4636 zu, was die vollständige Bildung des Immoniumäther-methylsulfats anzeigte. Durch Zugabe von 100 ml frisch über Natriumhydrid destilliertem Triäthylenglykol-dimethyläther (Triglym) und Abkühlen auf Eiswassertemperatur unter fortwährendem Vibrieren entstand eine stabile Emulsion, zu der innerhalb einer halben Stunde 22,5 g (0,413 Mol) pulveriges Natriummethylat eingerieselt wurde. Darauf wurde die Kühlung entfernt und während 14 Stunden weiter vibriert. Das gebildete Acetal wurde unter Wasserstrahlvakuum in eine Kühlfalle von -70°C abgesaugt, wobei das Reaktionsgefäß bis auf 90°C erwärmt wurde. Eine vorgeschaltete Kühlfalle auf ZT sorgte für die Abscheidung allfällig mitdestillierten Triglyms.

Die 51,8 g so gewonnenen Rohprodukte wurden nun unter Stickstoff mit 16 g (0,7 Mol) Natrium während 12 Stunden bei einer Badtemperatur von 140°C am Rückfluss verkocht und anschliessend aus dem Reaktionskolben destilliert. Man erhielt 25 g des farblosen, übelriechenden Keten-O,N-acetals (5) (70,3 %), als untrennbares Gemisch mit dem Methanolanlagerungsprodukt (5a).

Analyse:	$C_5H_{11}NO$	MG	101	Sdp.	102°C
gef.	C 55,71 %	H 10,86 %	N 12,89 %		
ber.*	C 55,7 %	H 11,0 %	N 12,9 %	* berechnet für 70 % (5)	und 30 % (5a)

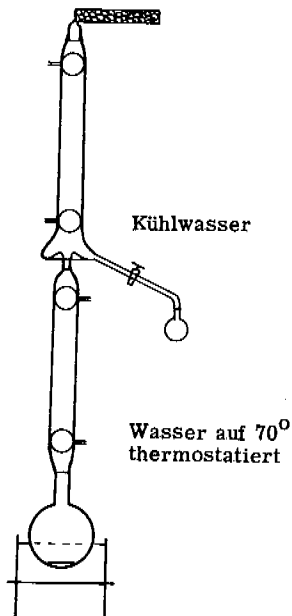
Spektren:

IR (liqu) : 1633 s, 880 m cm^{-1}

NMR (CDCl_3) : 3,60 S (3H), 3,02 AB (J = 3, 2H), 2,64 S (6H) für (5)
3,20 S (6H), 2,27 S (6H), 1,20 S (3H) für (5a)

Verhältnis der Signale (5) zu (5a) wie 7:3.

Umlagerung von cis-2,3-Dimethyl-4-carbomethoxy-cyclohexen-(2)-ol



6,83 g (37,2 mMol) kristalliner cis-Hydroxyester (4) wurden in 50 ml frisch über Lithiumaluminumhydrid destilliertem Xylol gelöst. Zu dieser Lösung gab man 5,63 g (51 mMol) Umlagerungsreagens (5) und hielt die Lösung in n nebenstehender Apparatur unter getrocknetem Stickstoff während 14 Stunden auf 145°C, wobei sie sich leicht gelb färbte. Schon nach etwa einer Viertelstunde waren 2 ml Methanol gebildet und abdestilliert. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Xylol am Wasserstrahlvakuum entfernt und der Rückstand im Vigreuxkolben am HV destilliert. Nach einem Vorlauf von 200 mg und einer Zwischenfraktion von 64 mg erhielt man 6,65 g (71 %) cis-1-Carbomethoxy-2,3-dimethyl-2-N,N-dimethylacetamido-cyclohexen-(3) (10) als gelbes Oel.

Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ MG 253

Sdp. 98°C/0,001 Torr

gef. C 66,37 % H 9,18 % N 5,41 % Dünnschicht: R_f 44,8

ber. C 66,37 % H 9,15 % N 5,53 % (Alox; Bz/Ae 1:1; J_2)

Gaschromatogramm: R_f 1870 (Kapillarkolonne Apiezon L, Temperatur 190°C)

Spektren:

IR (CHCl_3) : 1727 s, 1638 s, 1628 s, 1163 m cm^{-1}

NMR (CDCl_3) : 5,43 Mb (1H), 3,67 S (3H), 3,02 (3H), 2,91 S (3H), 2,72 AB

(J = 14, 5; 1H), 2,70 M (1H), 2,46 AB (J = 14, 5; 1H),
2,00 Mb (4H), 1,67 Q (J = 1, 5; 3H), 1,38 S (3H).

Umlagerung von trans-2, 3-Dimethyl-4-carbomethoxy-cyclohexen-(2)-ol

Analoger Ansatz in der vorgehend dargestellten Apparatur mit 928 mg (5,04 mMol) flüssigem trans-Hydroxyester (8) und 765 mg (6,93 mMol) Umlagerungsreagens (5) in 7 ml abs. Xylol. Die nach dem Absaugen des Xylols durchgeführte Vigreux-Destillation lieferte 959 mg (76 %) trans-1-Carbomethoxy-2, 3-dimethyl-2-N, N-dimethylacetamido-cyclohexen-(3) (11) als leicht gelbes Öl.

Analyse: $C_{14}H_{23}NO_3$ MG 253 Sdp. 108-110°C/0,05 Torr
gef. C 66,55 % H 9,19 % N 5,41 % Dünnschicht: R_f 30,2
ber. C 66,37 % H 9,15 % N 5,53 % (Alox; Ae/Bz 1:1; J_2)

Gaschromatogramm: R_f 1801 (Kapillarkolonne Apiezon L, Temperatur 190°C)

Spektren:

IR(CHCl₃) : 1721 s, 1640 s, 1160 m, 1015 m cm⁻¹

NMR(CDCl₃) : 5,43 Sb (1H), 3,76 S (3H), 3,38 Mb (1H), 3,02 S (3H),
2,94 S (3H), 2,70 AB (J = 17; 1H), 2,45 AB (J = 17; 1H),
2,00 Mb (4H), 1,62 Q (J = 1, 2; 3H), 1,05 S (3H).

Umlagerung von Geraniol

7,5 g (48,7 mMol) reines Geraniol (35) wurden in 100 ml frisch destilliertem abs. Xylol gelöst und unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluss mit 5,2 g Enacetal (5) versetzt. Sofort trat Abspaltung von Methanol ein. Nach 3 1/2-stündigem Erhitzen auf 145°C wurde das Xylol am Vakuum entfernt und der Rückstand in einem Vigreuxkolben destilliert. Nach einem Vorlauf erhielt man zwei Fraktionen A und B; 1,15 g A vom Siedepunkt 69-104°C/0,15 Torr und 8,17 g B mit Sdp. 104-107°C bei 0,15 Torr. Der Destillationsrückstand wurde einer Kugelrohrdestillation unterworfen, wobei eine weitere Fraktion von 510 mg erhalten wurde. Die Fraktionen wurden gaschromatografisch untersucht, wobei gefunden wurde, dass Fraktion A zu 22 %, Fraktion B zu 97 % und Fraktion C reines Umlagerungsprodukt (36) waren. Die Ausbeute betrug somit 80 %.

Zur Analyse wurde ein Teil von Fraktion B in einem Vigreuxkolben ein zweites Mal destilliert.

Analyse: $C_{14}H_{25}NO$ MG 223 Sdp. 105-107°C/0,1 Torr
gef. C 75,33 % H 11,22 % N 6,42 % n_D^{20} 1,4836
ber. C 75,28 % H 11,28 % N 6,27 % d_{20}^{20} 0,914
 $\Gamma_{210}^A = 1616$ $\Gamma_{210}^B = 2014$

Spektren:

IR(CHCl₃) : 3080 w, 1658 s, 1644 s, 910 m cm⁻¹
NMR(CDCl₃) : 5,83 M (1H), 4,95 M (3H), 2,97 S (3H), 2,85 S (3H),
2,22 S (2H), 1,68 Mb (4H), 1,64 D (J = 1, 3H), 1,57 D
(J = 1, 3H), 1,13 S (3H).

Umlagerung von Benzylalkohol

In der zuvor beschriebenen Apparatur wurden 4,0 g (37,1 mMol) frisch über wenig Lithiumaluminiumhydrid destillierter Benzylalkohol (30) und 5,7 g Umlagerungsreagens (5) in 70 ml abs. Xylol 15 Stunden auf 160°C erhitzt. Nach dem Entfernen alles Leichtflüchtigen wurden die 6,7 g gelben Rückstandes am HV im Vigreuxkolben destilliert. Nach einem Vorlauf destillierten bei einem Druck von 0,01 bis 0,001 Torr und in einem Temperaturbereich von 85-95°C 3,75 g eines leicht gelben Oels über, das nach dem Impfen kristallisierte. Zur Charakterisierung gelangte o-Toluylessigsäure-N,N-dimethylamid (31), das aus obigem Produkt durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Aether/Hexan und Sublimation bei 40-45°C/0,005 Torr gewonnen wurde.

Analyse: $C_{11}H_{15}NO$ MG 177 Smp. 53-54°C
gef. C 74,48 % H 8,50 % N 7,98 %
ber. C 74,54 % H 8,53 % N 7,90 %

Spektren:

IR(CHCl₃) : 1640 s cm⁻¹
(liqu.) : Benzolfinger charakteristisch für o-disubstituierte Benzole
NMR(CDCl₃) : 7,17 S (4H), 3,67 S (2H), 3,00 S (6H), 2,28 S (3H).

Zur Bestimmung der Ausbeute wurde ein analoger Ansatz sowie ein weiterer mit einer Reaktionszeit von 86 Stunden in einer Grösse von je 1 g Benzylalkohol ausgeführt. Das Kugelrohrdestillat wurde in einen analytischen Gaschromatografen injiziert und so die Ausbeuten an Umlagerungsprodukt (31) und Nebenprodukten ermittelt.

Sie betrogen:	14 Std.	86 Std.
o-Tolulessigsäure-N, N-dimethylamid	64 %	75 %
Benzylacetat	27 %	14 %
N, N-Dimethylacetamid	3 %	5 %
Benzylalkohol	4 %	3 %
unbekannt	2 %	3 %

o-Tolulessigsäure (32)

86,4 mg (0,488 mMol) o-Toluyl-N,N-dimethylacetamid (31), gelöst in 1 ml abs. Methylenchlorid, wurden mit 0,5 ml einer 1,5 M Triäthylxonium-tetrafluoroborat-Lösung in Methylenchlorid während zweier Tage bei ZT stehen gelassen. Nach dem zweimaligen Schütteln der in Aether aufgenommenen Reaktionslösung mit Bicarbonat und anschließendem Waschen, Trocknen und Entfernung des Lösungsmittels verblieben 138 mg eines farblosen Oels, das im IR Esterbanden aufwies (1720 s, 1130 s, 1030 s cm^{-1}). Dieser Ester wurde mit 1,5 ml 1 N Natronlauge in 5 ml Methanol und 3 ml Wasser während zweier Stunden am Rückfluss gehalten. Hierauf wurde das Methanol abgesaugt und die alkalische Lösung mit Aether extrahiert; man erhielt keinen Neutralteil. Die Wasserphase säuerte man mit konz. Phosphorsäure an und extrahierte zweimal mit Aether, wusch mit Kochsalzlösung neutral, trocknete und entfernte das Lösungsmittel. Man gewann 50 mg kristalline o-Tolulessigsäure (32) (69 %), die aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert wurde.

IR(CHCl_3) : 3460 m, 1700 s, 925 m cm^{-1} Smp. 88 $\frac{1}{2}$ -89 $\frac{1}{2}$ °C.

Beckmann'sche Umlagerung des Oxims von 2,3-Dimethyl-4-carbäthoxy-cyclohexen-(2)-on

211 mg (1mMol) des Oxims (3') vom Smp. 112-113° C und 284 mg (1mMol) Di-(p-nitrophenyl)-carbodiimid wurden zusammen unter Rühren in 40 ml abs. Nitromethan gelöst, was bei ZT nach etwa 5 Minuten der Fall war. Nach weiteren 40 Minuten begann sich ein feinkristalliner Niederschlag zu bilden. Unter Feuchtigkeitsausschluss wurde bei ZT 15 Stunden weitergerührt, dann konnten 345 mg des Adduktes abfiltriert werden. Aus der auf 0° C abgekühlten Mutterlauge wurden nochmals 135 mg Addukt gewonnen, zusammen 480 mg (97 %). Beide Fraktionen hatten den gleichen Schmelzpunkt und wurden vereinigt; eine Probe davon wurde am Hochvakuum mehrere Stunden bei ZT getrocknet.

Analyse: $C_{24}H_{25}N_5O_7$ MG 495 Smp. 156-158°C

gef. C 58,16 % H 5,19 % N 14,18 %

ber. C 58,17 % H 5,09 % N 14,14 %

Spektren:

IR(CHCl₃) : 3350 s, 1725 s, 1660 s, 1585 s, 1330 s, 1110 s,
1000 s, 855 s cm⁻¹

UV(EtOH) : 350 mμ/17080, 234 mμ/16500

7,39 g (14,9 mMol) Addukt und 6,25 g wasserfreies Natriumtrifluoracetat (hergestellt durch Zugeben von überschüssiger Trifluoressigsäure zu Natriummethylnatriumlösung bei 0°C und Absaugen des Methanols und der überschüssigen Trifluoressigsäure, Trocknen am HV) wurden in 150 ml abs. Nitromethan suspendiert. In den mit einem Rückflusskühler versehenen Kolben wurden bei ZT rasch 2 ml abs. Trifluoressigsäure zur Suspension fließen gelassen und der Kolben in ein Wasserbad von 85°C gestellt. Nach drei Minuten war eine klare gelbe Lösung entstanden, nach weiteren zwei Minuten begann der p-Nitrophenylharnstoff aus der Lösung zu kristallisieren. Zehn Minuten nach Zugabe der Trifluoressigsäure wurde der Kolben vom Wasserbad genommen und innert dreier Minuten auf 0°C gekühlt. 2,5 g (55 %) Harnstoffderivat konnten abfiltriert werden; das Filtrat wurde auf Eis/Kaliumbicarbonatlösung gegossen, in Aether/Methylenchlorid aufgenommen und noch zweimal mit Bicarbonatlösung und einmal mit Kochsalzlösung durchgeschüttelt, die organische Lösung getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zurück blieben 6,6 g eines dickflüssigen, gelbbraunen Materials, das an 200 g (30-fache Menge) neutralem Alox II (3 % Wasser) chromatografiert wurde. Nach zwei Benzol- und einer Aetherfraktion von je 350 ml (Rückstand: p-Nitroanilin) konnten mit den Lösungsmitteln: Methylenchlorid 350 ml, Methylenchlorid/Essigester 1:1 zweimal je 350 ml und Essigester 500 ml, 2,486 g des 7-Ringlactams (40) (Smp. 102-104°C, immer noch durch gelbe Substanzen verunreinigt) eluiert werden. Die Sublimation der gesamten Menge Rohmaterial bei 98-100°C/0,08-0,04 Torr während dreier Tage ergab 2,05 g (65 %) völlig farbloses Lactam (40).

Analyse: $C_{11}H_{17}NO_3$ MG 211 Smp. 104-105°C

gef. C 62,29 % H 8,08 % N 6,67 %

ber. C 62,54 % H 8,11 % N 6,63 %

Spektren:

UV (EtOH) : 240 m μ /6000 Schulter, 220 m μ /7120
IR (CHCl₃) : 3400 s, 1725 s, 1660 sb, 1480 m, 1460 s, 1405 s,
1150 m, 1025 s cm⁻¹
NMR (CDCl₃) : 7,33 Sb (1H), 4,18 Q (J = 7, 2H), 3,52 Mb (1H), 2,35 Mb
(4H), 1,85 S (3H), 1,75 S (3H), 1,26 T (J = 7, 3H).

In den Nachfraktionen obigen Chromatogramms wurde in anderen Ansätzen die Anwesenheit wechselnder Mengen des 4-Carbäthoxy-5-methyl-6-keto-heptansäure-amids beobachtet.

4-Carbäthoxy-5,6-dimethyl- Δ^5 -caprolactimäther (41)

211 mg (1,0 mMol) 7-Ringlactam (40) und 400 mg (2,1 mMol) Triäthyl-oxonium-tetrafluoroborat wurden zusammen in 15 ml abs. Methylenchlorid unter Stickstoff drei Stunden bei ZT gerührt und anschliessend auf Bicarbonat/Eis gegossen, geschüttelt, in Aether/Methylenchlorid aufgenommen und nochmals mit kalter Bicarbonatlösung geschüttelt, neutralgewaschen, die Lösung getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Kugelrohrdestillation der 243 mg Rückstand ergab bei 110°C/0,1 Torr 209 mg (87,5 %) 7-Ringlactimäther (41) als farbloses Oel.

Analyse:	C ₁₃ H ₂₁ NO ₃	MG 239	n_D^{22}	1,4784
gef.	C 65,47 %	H 9,08 %	N 5,93 %	pK*(MCS) 3,69
ber.	C 65,24 %	H 8,85 %	N 5,85 %	MG (MCS) 248

Spektren:

UV (EtOH) : 253 m μ /3120, Endabsorption 213 m μ /5900
IR (CHCl₃) : 1725 s, 1635 s, 1370 m, 1335 s, 1145 s, 1050 m,
1030 m, 890 w cm⁻¹
NMR (CDCl₃) : 4,13 Q (J = 7, 2H), 4,12 Q (J = 7, 2H), 3,02 Mb (1H),
2,30 Mb (4H), 1,80 S (6H), 1,29 T (J = 7, 3H), 1,24 T
(J = 7, 3H).

4-Carbäthoxy-5-methyl-6-oxo-heptansäureäthyl-ester (42)

330 mg (1,38 mMol) Lactimäther (41) wurden in 15 ml Dioxan mit 6 ml 1 N Salzsäure während 14 Stunden bei ZT gerührt. Nach dem Aufnehmen in Aether/Methylenchlorid, Schütteln mit Kaliumbicarbonat- und Neutralwaschen mit Kochsalzlösung

sung, Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels verblieben 345 mg Rohprodukt, das im Kugelrohr bei 100°C/0,03 Torr destilliert wurde. Man erhielt 305 mg (90,8 %) farblosen 4-Carbäthoxy-5-methyl-6-oxo-heptansäureäthylester (42).

Analyse: $C_{13}H_{22}O_5$ MG 258

gef. C 60,48 % H 8,63 %

ber. C 60,44 % H 8,59 %

Spektren:

IR(CHCl₃) : 1725 s, 1160 m, 1030 m cm⁻¹

NMR(CDCl₃) : 4,15 Q (J = 7, 2H), 4,13 Q (J = 7, 2H), 2,79 Mb (2H),
2,30 Mb (2H), 2,22 S (3H), 1,88 Mb (2H), 1,27 T
(j = 7, 6H), 1,12 M (3H).

4-Carboxy-5,6-dimethyl- Δ^5 -caprolactam (43)

2,00 g (9,5 mMol) 7-Ringlactam (40) wurden mit 100 ml 0,1 N Natronlauge in 10 ml Wasser und 100 ml Methanol während dreieinhalb Stunden am Rückfluss gehalten. Darauf wurde das Methanol am Wasserstrahlvakuum entfernt und die verbliebene wässrige Lösung mit Essigester extrahiert, wobei eine kleine Menge Ausgangsmaterial isoliert werden konnte. Die Wasserphase wurde nun mit zehnpromentiger Salzsäure auf pH 1 angesäuert, mit Kochsalz gesättigt und siebenmal mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen der Lösung und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wurde der zähe Rückstand aus heissem Essigester kristallisiert. Man erhielt 1,339 g (77,2 %) farblose 7-Ringlactam-Säure (43) in durchsichtigen Quadern.

Analyse: $C_9H_{13}NO_3$

Smp. 152-153°C

gef. C 58,91 % H 7,25 % N 7,46 %

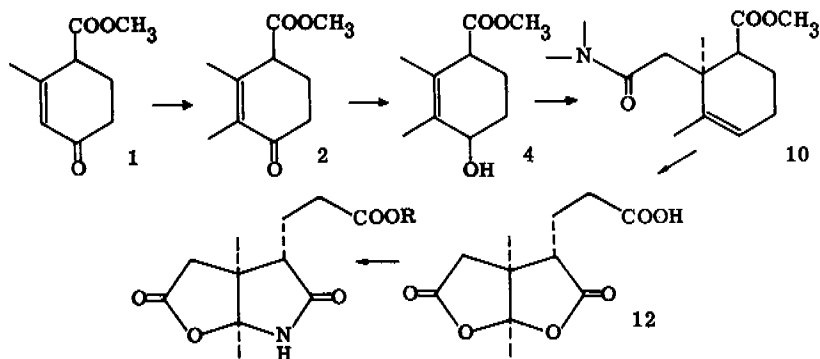
ber. C 59,00 % H 7,15 % N 7,65 %

Spektren:

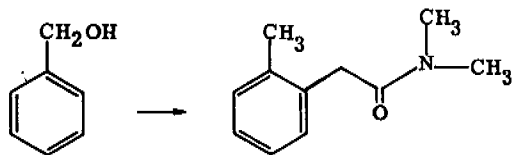
NMR(DMS) : Säureproton zw. 13,5 und 11,5 ppm (nur an der Integration ersichtlich) 8,28 Sb (1H), 3,30 Mb (1H), 2,17 Mb (4H),
1,75 S (6H7).

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die Darstellung einer Verbindung beschrieben, die als Vorläufer von Ring B bei einer Totalsynthese des Vitamins B₁₂ dient.



Die zentrale Reaktion, eine stereospezifische Umlagerung bei Allylalkoholen mit Hilfe eines Keten-O, N-acetals, wird auf ihre allgemeine Anwendbarkeit hin untersucht. Sie erlaubt in experimentell einfacher Weise die Einführung eines Acetamidrestes in 3-Stellung eines Allylalkohols und erweist sich auch als erfolgreich an aromatischen Alkoholen.



Di-(p-nitrophenyl)-carbodiimid ermöglicht, eine energiearme Abgangsgruppe bildend, die Beckmann'sche Umlagerung α , β -ungesättigter Oxime in guten Ausbeuten.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 E. L. Smith, Vitamin B₁₂, Methuen 1960, London.
- 2 E. L. Smit und L. F. Parker, Biochem. J. 43, VIII (1948).
- 3 E. L. Rickes, N. G. Brink, F. R. Koniuszy, I. R. Wood und K. Folkers, Science 107, 396 (1948).
- 4 D. C. Hodgkin, J. Pickworth, J. H. Robertson, K. N. Trueblood, R. J. Prosen und I. G. White, Nature 176, 325 (1955).
- 5 D. C. Hodgkin, J. Kamper, J. Lindsey, M. McKay, J. Pickworth, J. H. Robertson, C. B. Shoemaker, I. G. White, R. J. Prosen und K. N. Trueblood, Proc. Roy. Soc. London A 242, 228 (1957).
- 6 H. A. Barker, H. Weissbach und R. D. Smith, Proc. nat. Acad. Sci. USA 44, 1093 (1958).
- 7 K. Bernhauer, O. Müller und F. Wagner, Angew. Chem. 75, 1145 (1963).
- 8 D. Dolphin. A. W. Johnson, R. Rodrigo und N. Shaw, Pure appl. Chem. 7, 539 (1963).
- 9 F. Wagner und P. Renz, Tetrah. Letters 1963 259.
- 10 R. Bonnet, Chem. Rev. 1963, 573.
- 11 R. Bonnet, V. M. Clark, A. Giddey und A. R. Todd, J. chem. Soc. 1959, 2087.
- 12 A. W. Johnson, J. T. Kay, E. Markham, R. Price und K. B. Shaw, J. chem. Soc. 1959, 2416.
- 13 E. Bullock. R. Grigg, A. W. Johnson und J. F. Wasley, J. chem. Soc. 1963, 2326.
- 14 A. W. Johnson, L. Mervyn, N. Shaw und E. L. Smith, J. chem. Soc. 1963, 4146.
- 15 J. W. Cornforth, in P. B. dela Mare, Nature 195, 441 (1962).
- 16 F. Weygand, H. Klebe und A. Trebst, Z. f. Naturforsch. 9B, 449 (1954).
- 17 J. E. Ford, E. S. Holdsworth und S. K. Kon, Biochem. J. 59, 86 (1955).
- 18) H. Weissbach, B. G. Redfield und A. Peterkofsky, J. biol. Chem. 237, 3217 (1962).

- 19 A. Eschenmoser, *Pure appl. Chem.* 7, 297 (1963).
- 20 R. Scheffold, *Dissertation ETH* 1963.
- 21 E. Bertele, *Dissertation ETH* 1963.
- 22 HP. Gribi, *Dissertation ETH* 1964.
- 23 H. Gschwend, *Dissertation ETH* 1964.
- 24 E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribi, H. Gschwend, E. F. Meyer, M. Pesaro und R. Scheffold, *Angew. Chem.* 76, 393 (1964).
- 25 A. Eschenmoser, *Publikation in Vorbereitung*.
- 26 C. T. Hagemann, *B.* 26, 876 (1893).
- 27 A. Hanzsch, *B.* 18, 2579 (1885).
- 28 W. Epstein, *A.* 231, 1 (1885).
- 30 P. Griess und G. Harrow, *B.* 21, 2740 (1888).
- 31 E. Knoevenagel, *A.* 281, 25 (1894).
- 32 E. Knoevenagel, *A.* 288, 321 (1895).
- 33 E. Knoevenagel, *A.* 297, 113 (1897).
- 34 J. A. Callenbach, *B.* 30, 639 (1897).
- 35 P. Rabe und F. Elze, *A.* 323, 83 (1902).
- 36 P. Rabe, *A.* 332, 1 (1904).
- 37 P. Rabe, *A.* 332, 22 (1904).
- 38 P. Rabe und F. Rahm, *B.* 38, 969 (1905).
- 39 G. Merling, *B.* 38, 979 (1905).
- 40 P. Rabe, *A.* 342, 328 (1905).
- 41 O. Wallach, *A.* 362, 261 (1908).
- 42 G. Merlin und R. Welde, *A.* 366, 119 (1909).
- 43 A. Kötzt und E. Anger, *B.* 44, 466 (1911).
- 44 W. Dieckmann, *B.* 44, 975 (1911).
- 45 W. Dieckmann, *B.* 45, 2689 (1912).
- 46 W. Dieckmann, *B.* 45, 2697 (1912).
- 47 P. Rabe und E. Pollock, *B.* 45, 2924 (1912).
- 48 A. Kötzt, K. Blendermann, F. Mähner und R. Rosenbusch, *A.* 400, 72 (1913).
- 49 C. Mannich und J. P. Fourneau, *B.* 71, 2090 (1938).
- 50 L. J. Smith und G. F. Rouault, *JACS* 1943, 631.

- 51 E. Bergmann und A. Weizmann, J. org. chem. 1939, 266.
- 52 J. A. Hogg, JACS 1948, 161.
- 53 M. W. Cronyn und G. H. Riesser, JACS 1953, 1664.
- 54 K. Miescher und P. Wieland, Helv. 1950, 1847.
- 55 C. H. de Puy und B. W. Ponder, JACS 1959, 4629.
- 56 W. Gluud, B. 48, 420 (1915).
- 57 G. Stork und S. D. Darling, JACS 1964, 1761.
- 58 H. C. Brown und McFarlin, JACS 1956, 252.
- 59 H. C. Brown und McFarlin, JACS 1958, 5372.
- 60 H. C. Brown, J. chem. educ. 38, 173 (1961).
- 61 H. U. Brechbühler, Dissertation ETH 1963.
- 62 S. Hünig und M. Kiesel, B. 91, 380 (1958).
- 63 H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp, A. 641, 1 (1961).
- 64 H. Meerwein, P. Borner, O. Fuchs, H. J. Sasse, H. Schrod
t und J. Spille, B. 89, 209 (1956).
- 65 U. Locher, Dissertation ETH 1964.
- 66 B. Witkop, Adv. in Protein Chemistry 16, 22 (1961).
- 67 J. Wild, Dissertation ETH 1964.
- 68 H. Sachs und E. Brand, JACS 1954, 1815.
- 69 E. P. Abraham und G. F. Newton, Biochem. J. 58, 266 (1954).
- 70 D. A. Rolands und G. T. Young, Biochem. J. 65, 516 (1957).
- 71 H. Sachs und H. Waelsch, JACS 1955, 6600.
- 72 T. T. Otani und A. Meister, J. biol. chem. 224, 137 (1957).
- 73 H. Kappeler und R. Schwyzer, Helv. 1961, 1136.
- 74 O. Diels und K. Alder, A. 490, 257 (1931).
- 75 M. P. Cava und E. J. Soboczenski, JACS 1956, 5317.
- 76 P. Bosshard, S. Fumagalli, R. Good, W. Trueb, W. v. Philips-
born und C. H. Eugster, Helv. 1964, 769.
- 77 H. O. House, R. G. Carlson und H. Babad, J. org. chem. 1963, 3359.
- 78 P. S. Bailey, Chem. Rev. 1958, 925.
- 79 L. Claisen, B. 45, 3157 (1912).
- 80 D. S. Tarbell, Organic Reactions II, 4 (Wiley, New York 1944).
- 81 C. Y. Meyers, C. Rinaldi und C. Bonoli, J. org. chem. 1963, 2440.
- 82 F. J. Dinan und H. Tieckelmann, J. org. chem. 1964, 892.
- 83 G. S. Hammond und C. D. De Boer, JACS 1964, 899.

- 84 H. Schmid, Plenarvortrag Chemikertreffen Schweiz-Oesterreich, Innsbruck 1963.
- 85 A. T. Shulgin und A. W. Baker, J. org. chem. 1963, 2468.
- 86 A. Habich, R. Barner, R. M. Roberts und H. Schmid, Helv. 1962, 1943.
- 87 Y. Makisumi, Tetrah. Letters 1964, 699.
- 88 H. Conroy und R. A. Firestone, JACS 1953, 2530.
- 89 W. M. Lauer und T. A. Johnson, J. org. chem. 1963, 2913.
- 90 S. J. Rhoads, in "Molecular Rearrangements", P. de Mayo, Interscience, New York 1963.
- 91 G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz und R. Terrell, JACS 1963, 207.
- 92 K. C. Brannock, R. D. Burpitt und J. G. Thweatt, J. org. chem. 1964, 940.
- 93 H. Brederock, F. Effenberger und G. Simchen, Angew. Chem. 73, 493 (1961).
- 94 H. Brederock, F. Effenberger und G. Simchen, B. 96, 1350 (1963).
- 95 E. Fischer, Diplomarbeit ETH 1964.
- 96 Z. Pelah, M. A. Kielczewski, J. M. Wilson, M. Ohashi, H. Budzikiewicz und C. Djerassi, JACS 1963, 2470.
- 97 A. W. Burgstahler, L. K. Gibbons und J. C. Nordin, J. chem. Soc. 1963, 4986.
- 98 K. Steen, private Mitteilung.
- 99 G. Saucy und R. Marbet, IUPAC 1963 London, A5-88, 254.
- 100 A. T. Babayan, IUPAC 1963 London, A5-87, 253.
- 101 W. J. le Noble, P. J. Crean und B. Gabrielsen, JACS 1964, 1649.
- 102 O. Behagel und H. Freienseher, B. 67, 1368 (1934).
- 103 D. Elad, Tetrah. Letters 1963, 77.
- 104 Uebersicht: Org. Reactions 11, 1 (1960).
- 105 A. Blatt, JACS 1931, 1133 sowie 4134.
- 106 C. W. Shoppee und G. Krüger, J. chem. soc. 1961, 3641.
- 107 C. W. Shoppee, G. Krüger und R. N. Mirrington, J. chem. Soc. 1962, 1050.
- 108 H. Plieninger, G. Ege und M. J. Ullah, B. 96, 1610 (1963).

- 109 C. Djerassi, Steroid Reactions, Holden-Day, San Francisco 1963 S. 502.
- 110 R. H. Mazur, J. org. chem. 1963, 248.
- 111 R. H. Mazur, JACS 1959, 1454.
- 112 P. Bladon und W. McMeekin, J. chem. soc. 1961, 3504.
- 113 F. Donat und A. Nelson, J. org. chem. 1957, 1107.
- 114 C. S. Barnes, D. H. R. Barton, J. S. Fawcett und D. R. Thomas,
J. chem. Soc. 1952, 2339.
- 115 G. Rosenkranz, O. Mancera, F. Sondheimer und C. Djerassi,
J. org. chem. 1956, 520.
- 116 M. L. Huber, US Patent, C. A. 50, 10762^h (1956).
- 117 R. Huisgen, E. Rauenbusch, G. Seidl und J. Wimmer, A. 671,
41, (1964).
- 118 R. Conley, J. org. chem. 1962, 3844.
- 119 K. Steen, private Mitteilung.
- 120 H. Neumann, Diplomarbeit ETH 1963.
- 121 R. B. Woodward, private Mitteilung.
- 122 R. Montgomery und G. Dougherty, J. org. chem. 1952, 824.
- 123 R. H. Mazur, J. org. chem. 1961, 1289.
- 124 J. J. Monagle und T. W. Campbell, JACS 1962, 1493.
- 125 W. Simon, Helv. 1958, 1835.
- 126 W. Simon und C. Tomlinson, Chimia 14, 301 (1960).
- 127 M. Hesse, W. v. Philipsborn, D. Schumann, G. Spiteller,
M. Spiteller-Friedmann, W. J. Taylor, H. Schmid
und P. Karrer, Helv. 1964, 878.
- 128 H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber und A. Eschen-
moser, Angew. Chem. 75, 296 (1963).
- 129 R. Darms, Dissertation ETH 1963.

LEBENS LAUF

Als drittes der vier Kinder des August Viktor Wick und der Diane, geb. Lüthi, wurde ich am 12. Januar 1938 in Gümligen (Kt. Bern) geboren. Ebenda verbrachte ich meine Jugendzeit, besuchte die ersten vier Jahre der Primarschule, darauf weitere vier Jahre das Progymnasium in Bern und während der nächsten viereinhalb Jahre das Städtische Gymnasium Bern, das ich im Herbst 1957, nach abgelegter Reifeprüfung Typus C, verliess. Im gleichen Herbst schrieb ich mich an der Naturwissenschaftlichen Abteilung, Studienrichtung Chemie/Physik, der Eidgenössischen Technischen Hochschule ein, von der ich im Herbst 1961 das Diplom erwarb. Seit Beginn des Jahres 1962 arbeite ich am Organisch-Chemischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule im Laboratorium von Herrn Prof. A. Eschenmoser, unter dessen Leitung ich neben anderem die vorliegende Promotionsarbeit ausführte.

Zürich, im Sommer 1964

Alexander E. Wick

