

Diss. Nr. 4298

Beiträge zur Synthese von Vitamin B₁₂

- A) Zur Kenntnis der Eigenschaften von Enamiden
B) Zum Problem der (C-D)-Verknüpfung

ABHANDLUNG

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

vorgelegt von

WILLY HUBER
dipl. Ing.-Chem. ETH
geboren am 15. Juli 1941
von Wädenswil (Kt. Zürich)

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. A. Eschenmoser, Referent
Prof. Dr. D. Arigoni, Korreferent

Juris Druck + Verlag Zürich
1969

Seite Leer /
Blank leaf

Meinen lieben Eltern

und Elke

in Dankbarkeit gewidmet

Seite Leer /
Blank leaf

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. A. Eschenmoser,

danke ich für die vorbildliche Führung, für zahlreiche
Anregungen und für seine wohlwollende Unterstützung.

Dem Stipendienfonds zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie, sowie dem Schweizerischen Nationalfonds danke ich für die finanzielle Unterstützung.

INHALTSVERZEICHNIS

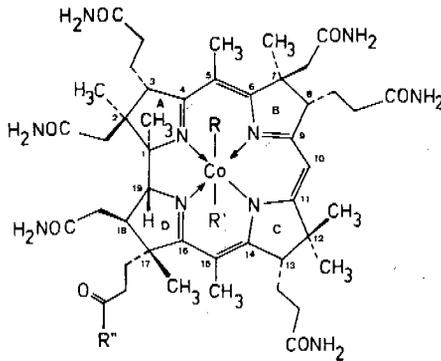
Theoretischer Teil	9
Einleitung	9
A1.) Reaktionen des β,β -Dimethyl- γ -methyliden- butyrolactams (2)	13
A2.) Reaktionen und Eigenschaften des bityklischen Amids (3)	29
B) Kondensationsversuche im Hinblick auf eine (C-D)-Verknüpfung	41
Experimenteller Teil	59
Zusammenfassung	115
Literaturverzeichnis	116

Seite Leer /
Blank leaf

THEORETISCHER TEIL

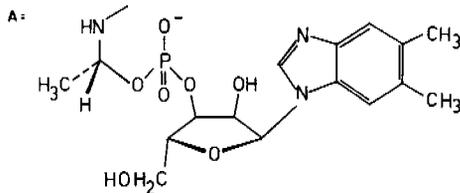
Einleitung

Die mit Hilfe einer glanzvollen Röntgenanalyse¹⁾ im Jahre 1955 gelungene Aufklärung der Struktur des Vitamins B₁₂ (1), einem u. a. gegen perniziöse Anämie wirkenden, im Jahre 1948 erstmals kristallin isolierten²⁾ Naturstoff, gab den Anstoss zu einer Reihe von Arbeiten, die sich mit dem Aufbau und den Eigenschaften des komplexen, makrozyklischen Ringsystems befassten^{3-5,6)}, welches den Kern^{*1)} dieses Vitamins darstellt.



R = R' = CN, R'' = OH COBYRSÄURE

R = CN, R'' = R' = A VITAMIN B₁₂



Schema I

*1) Dieser wird in unsubstituierter, unkomplexierter Form Corrin genannt.

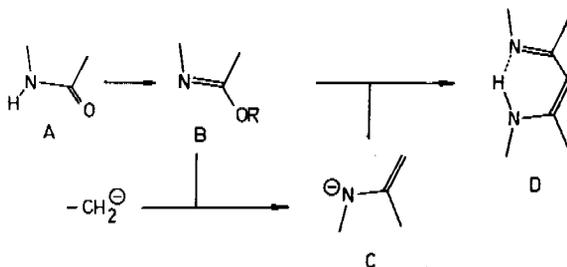
Durch die Problematik der Synthese solcher und verwandter Systeme ange-
regt, begann auch am hiesigen Laboratorium eine Reihe von Untersuchungen, wel-
che zunächst den Aufbau von einfacher substituierten Corrinen⁷⁻¹²⁾ und später
die Totalsynthese dieses ausserordentlich komplexen Moleküls ins Auge fasste¹³⁻¹⁶⁾.
Dabei lag nicht nur in den zu erwartenden Schwierigkeiten auf dem Wege zum
Corrinringssystem und zur Cobyrssäure (vgl. Schema I), welche als eindeutig beleg-
te¹⁷⁾ Vorstufe von Vitamin B₁₂ als das letztlich angestrebte Ziel der Totalsynthe-
se zu betrachten ist, sondern auch in der eventuellen Möglichkeit der Abklärung
der Entstehungs- und Wirkungsweise dieses Vitamins mit Hilfe von Zwischenpro-
dukten und entsprechenden Modellverbindungen eine Herausforderung an den syn-
thetischen Chemiker.

Das Konzept, welches für die Synthese von makrozyklischen Ringsystemen
dieser Art am hiesigen Laboratorium entwickelt wurde, umfasst u. a. drei Problem-
kreise:

- Synthese der vier Ringe A,B,C,D in einer Weise, die die spätere Ver-
knüpfung zu den entsprechenden bi-, tri- und tetrazyklischen Systemen
erlaubt,
- Verknüpfung der Ringe und Ringschluss zum makrozyklischen System un-
ter Abklärung des Einflusses der dabei verwendeten Metallkationen,
- eventuelle Modifikationen an der Peripherie.

Die "Iminoester-Methode"^{*1)}, welche am hiesigen Laboratorium zur Ver-
knüpfung der einzelnen Ringe zu Beginn entwickelt wurde⁷⁻¹⁰⁾, fordert für die
Erzielung der im Corrinchromophor vorliegenden vinylogenen Amidinsysteme (D,
Schema II) eine Amidstruktur (A), welche durch Abwandlung in den Iminoester (B)
mit entsprechend ausgebildeten Elektronendonatoren (C) zu reagieren vermag
(Schema II):

*1) Im Gegensatz zur "Nitronmethode" (R. Bonnett, A. Todd et al.³⁾) und
"Pyrrolmethode" (A. W. Johnson et al.⁵⁾).



Schema II

Frühe Untersuchungen^{18,19)} hatten gezeigt, dass diese Kondensationsmethode sehr stark an gewisse strukturelle Voraussetzungen der Kondensationspartner geknüpft ist. Die Kenntnis der Reaktivität und der Modifizierbarkeit der monozyklischen und höher kondensierten Systeme, denen ein grosser Teil dieser Arbeit gewidmet ist, war nicht zuletzt deshalb von grosser Bedeutung, weil die in der Folge auftretenden Schwierigkeiten bei Kondensationen des Iminoestertypus (Schema II) die Ausarbeitung von anderen Verknüpfungsmethoden notwendig machte^{*1)}.

Nachdem das synthetische Projekt des Vitamins B₁₂^{*2)} auf einer Stufe angelangt war, welche die voraussichtliche Beschaffenheit der beiden Kondensationspartner vermuten liess, sollte die Verknüpfung der Ringe C und D anhand analoger Modellsysteme überprüft werden.

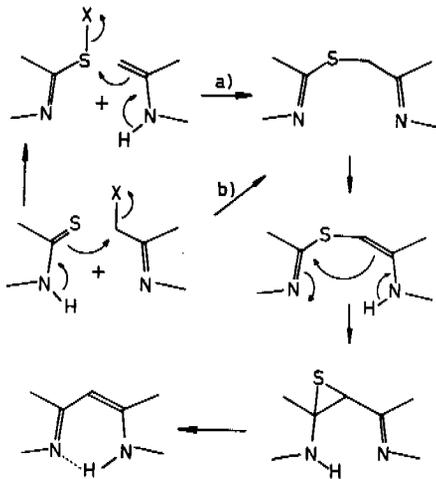
Dass die an den Modellsystemen verwirklichte Kondensationsmethode an den entsprechenden Derivaten des Vitamins B₁₂ später nicht realisiert werden konnte, lag an mehreren, zu jenem Zeitpunkt schwer zu beurteilenden spezifischen Eigenschaften der Derivate des Vitamins B₁₂, welche die Untersuchung mittels Modellverbindungen in diesem fortgeschrittenen Stadium zu einem fragwürdigen Unterfangen werden liess^{*3)}.

*1) Vgl. dazu auch P. Loeliger¹⁶⁾, P. Wehrli²⁰⁾, P. Dubs²¹⁾.

*2) Die hier angestrebte Totalsynthese des Vitamins B₁₂ wird in Zusammenarbeit mit einem Team unter der Leitung von Prof. R. B. Woodward, Harvard University, Cambridge, U.S.A. durchgeführt, welches die "westliche", Ringe A und D umfassende Hälfte bearbeitet hat, während am hiesigen Laboratorium die Synthese eines die Ringe B und C umfassenden, "östlichen" Zwischenproduktes ausgearbeitet wurde.

*3) Vgl. dazu auch theoretischer Teil B.

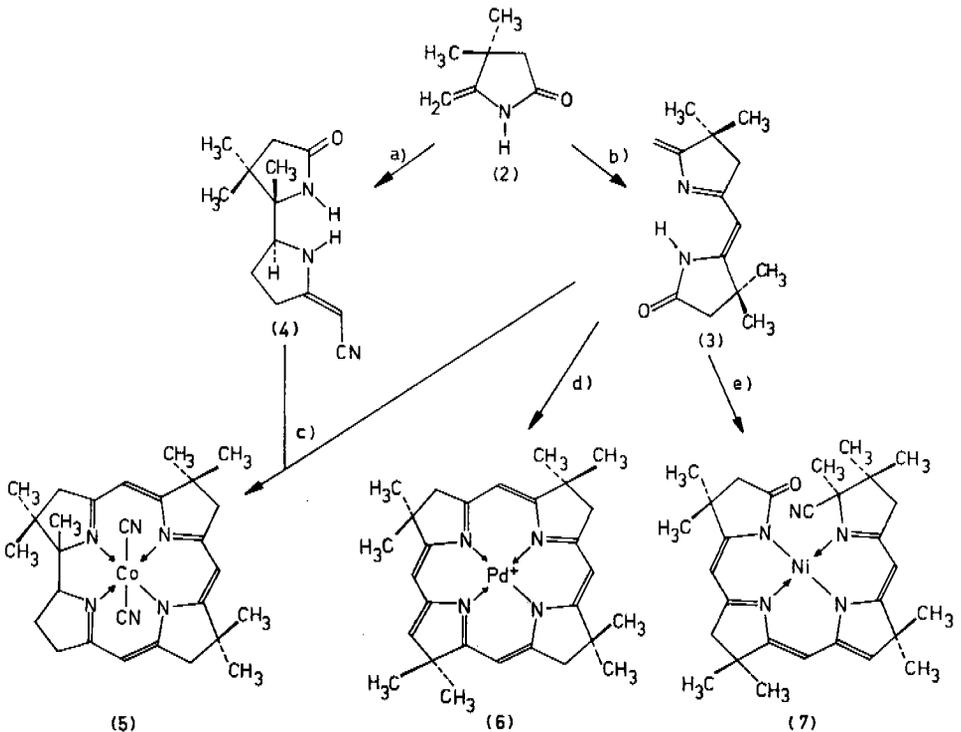
Der Fortgang dieses ausserordentlich vielseitigen Syntheseprojekts konnte schliesslich durch ein neuartiges Kondensationsprinzip verwirklicht werden, welches eine wertvolle Ergänzung der ursprünglichen "Iminoesterkondensation" (Schema II) und eine Modifikation einer ebenfalls am hiesigen Laboratorium entwickelten^{11,16,20} Verknüpfungsmethode (a, Schema III) darstellt. Diese Variante (b, Schema III) war parallel zu den Versuchen in der Reihe des Vitamins B₁₂ von P. Dubs²¹ untersucht worden, wobei die Vielseitigkeit und Bedeutung dieses Kondensationsprinzips auch in einem allgemeineren Rahmen gezeigt werden konnte.



Schema III

A1.) Reaktionen des
 β,β -Dimethyl- γ -methyliden-butyrolactams (2)

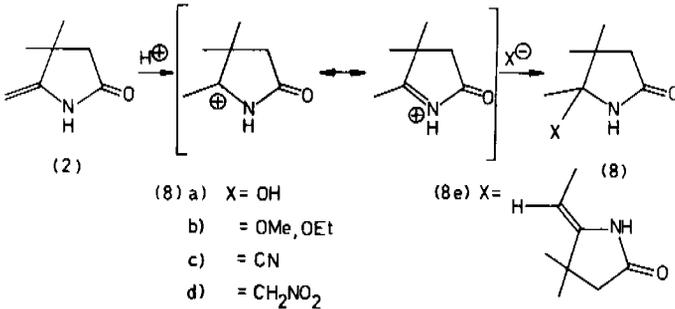
β,β -Dimethyl- γ -methyliden-butyrolactam (2), welches erstmals von E. Bertele¹⁸⁾ und R. Scheffold²²⁾ synthetisiert und später von P. Wehrli²⁰⁾ auch in grösseren Mengen leicht zugänglich gemacht wurde, stellt ein zyklisches Enamid dar, dessen zentrale Bedeutung für die modellmässige Untersuchung solcher Systeme wie auch in Hinsicht auf die Synthese von entsprechend substituierten makrozyklischen Systemen, wie z.B. die des Corrinns und Corphins²⁰⁾, fraglos ist (Schema IV).



Schema IV *1)

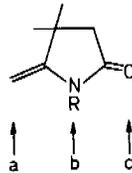
*1) Weg b) wurde u.a. von D. Milkovic bearbeitet (unveröffentlicht).
 a) und c) siehe Lit. cit. 10, d) siehe Lit. cit. 23, e) siehe Lit. cit. 20.

Das chemische Verhalten von Enamid (2) beschreibt sich einerseits in der Möglichkeit der nukleophilen Addition an die Enamid-Doppelbindung (in den meisten Fällen unter vorhergehender Protonierung (Schema V) *1).



Schema V

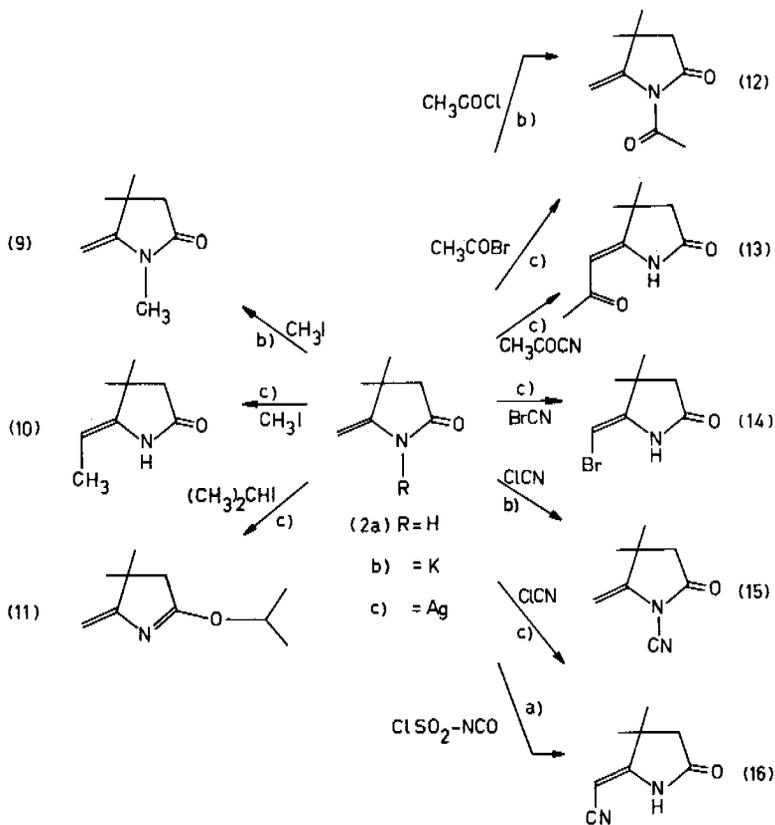
Andererseits zeigt Enamid (2) gegenüber elektrophilen Reaktionspartnern das typische Verhalten eines tridentaten Elektronendonators, bei welchem drei Zentren (a, b, c, Schema VI) für einen elektrophilen Angriff in Frage kommen:



Schema VI

*1) Anfänglich traten Reaktionen dieser Art als unerwünschte Nebenreaktionen auf ((8a), (8e)), später erwies sich jedoch der Schutz der reaktiven Enamid-Doppelbindung durch vorübergehende Addition von Methoxy- oder Cyanidgruppen ((8b), (8c)) insofern als sehr nützlich, als sich die Schutzgruppen meist zu einem späteren Zeitpunkt durch Behandlung mit Base oder pyrolytisch wieder entfernen lassen²⁰ (z. T. unveröffentlichte Resultate dieses Laboratoriums). Die Verwendung der Cyanogruppe als Schutz für eine derartige reaktive Doppelbindung geht zurück auf A. Wick, welcher diese Methode im Zusammenhang mit Arbeiten am Ring C des Vitamins B₁₂ erstmals verwendete (interner Arbeitsbericht des Harvardteams).

Einige elektrophile Reaktionen an Enamid (2) sind in Schema VII zusammengestellt *1).



Schema VII

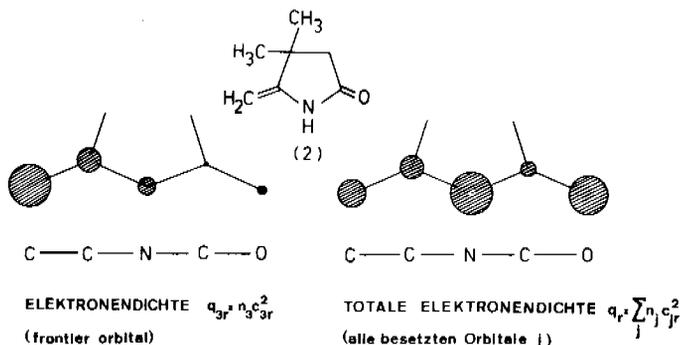
*1) (9), (10) und (11) siehe E. Bertele¹⁸⁾.
 (14), sowie das entsprechende Dibromid wird auch durch Einwirkung von ein, resp. 2, 5 Äquivalenten Brom in Methylenchlorid erhalten (R. Wiederkehr).

Eine Interpretation des vorhandenen experimentellen Materials ist aus verschiedenen Gründen schwierig. Enamid (2) wurde als monozyklischer Vorläufer höherer, bi-, tri- und tetrazyklischer Derivate nur insofern bezüglich seiner Reaktionsweise untersucht, als dies für eine gezielte Ueberführung in ein für den weiteren Verlauf der Synthese brauchbares Derivat nützlich schien; Bedingungen, welche a priori als zu nicht weiter verwertbaren Produkten führend erkannt werden konnten, wurden nicht eingehender untersucht. Eine weitere Erschwerung besteht darin, dass für manche Reaktionen Salze von (2) verwendet wurden, welche in den benützten Lösungsmitteln nur teilweise löslich waren, sodass oft eine Heterogenreaktion vorlag, deren Diskussion zweifelhaft erscheinen mag. Wird versucht, die Reaktionsweise von Enamid (2) mit elektrophilen Reaktionspartnern trotzdem in einen über die spezifischen Experimente hinausgehenden Rahmen zu stellen, so sollten die oben angedeuteten Gesichtspunkte dabei nicht ausser acht gelassen werden.

Das Verhalten elektrophiler Reagentien gegenüber mehrzähligen Elektronendonatoren wurde verschiedentlich diskutiert^{24, 25, 26}), wobei auch Versuche unternommen worden sind, die Reaktivität eines mehrzähligen Systems unter Berücksichtigung des Reaktionspartners durch eingehendere MO-Berechnungen theoretisch zu fundieren^{28) *1}). Dabei scheint als primäres Ergebnis aus den theoretischen Berechnungen hervorzugehen, dass es zwei Grenzfälle (mit sämtlichen dazwischenliegenden Möglichkeiten) gibt, bei welchen auf der einen Seite die elektrostatische Wechselwirkung in der Auswahl des Reaktionszentrums überwiegt, und andererseits die bindende Wechselwirkung zwischen den Reaktionspartnern den Reaktionsverlauf bestimmt.

*1) Neben Lösungsmittelleffekten und Beeinflussung der Auswahl des Reaktionszentrums durch sterische Wechselwirkungen spielen die elektronischen Strukturen der Reaktionspartner sicherlich eine bedeutende Rolle.

Die einfache Berechnung des Enamidchromophorsystems von (2) ^{*1)} ergibt die grösste totale Elektronendichte für den Enamidsauerstoff und -stickstoff, wobei der Stickstoff einen etwas grösseren Wert aufweist als der Sauerstoff; das endständige Kohlenstoffatom des Chromophorsystems besitzt einen deutlich kleineren Wert. Das bei bindender Wechselwirkung ausschlaggebende "frontier orbital" ^{*2)} zeigt jedoch den grössten Koeffizienten und damit die grösste Elektronendichte im obersten besetzten Orbital am endständigen Kohlenstoffatom des Chromophorsystems (Schema VIII). Dies kann dahingehend interpretiert werden ²⁸⁾, dass bei vornehmlich elektrostatischer Wechselwirkung im Uebergangszustand überwiegend ein Angriff auf den Stickstoff oder Sauerstoff, bei wachsendem Einfluss der bindenden



Schema VIII ^{*3)}

*1) Es handelt sich dabei um eine einfache HMO-Berechnung.

$$\alpha_N = \alpha_0 + 1.5\beta_0 ; \alpha_O = \alpha_0 + 1.0\beta_0 ; \beta_{C=O} = \beta_0 ; \beta_{C-N} = 0.8\beta_0 .$$

Variation des Coulomb-Integrals α_N von $\alpha_N = \alpha_0 + 1.0\beta_0$ bis

$$\alpha_N = \alpha_0 + 2.0\beta_0 \text{ ergibt ein qualitativ gleiches Bild.}$$

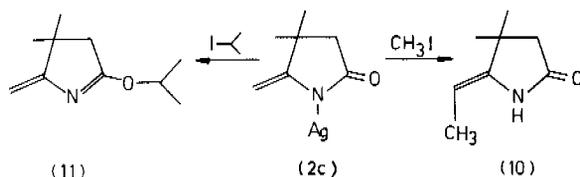
Obwohl der Einfluss eines Metallkations auf das Chromophorsystem schwer zu beurteilen ist, vermuten wir, dass dieser vorzüglich in einer Veränderung der Elektronegativität des komplexierten Zentrums besteht (Stickstoff). Da die genannte Variation dieses Zentrums ein qualitativ ähnliches Bild ergibt, wie in Schema VIII dargestellt, nehmen wir auch in den komplexierten Systemen eine ähnliche Elektronendichteverteilung an.

*2) Oberstes besetztes Orbital.

*3) In der gewählten Darstellungsweise sind die Radien proportional zu den Elektronendichten q_{3r} resp. q_r .

Wechselwirkung jedoch eine vermehrte Bevorzugung des Angriffs am endständigen Kohlenstoffatom stattfinden sollte *1).

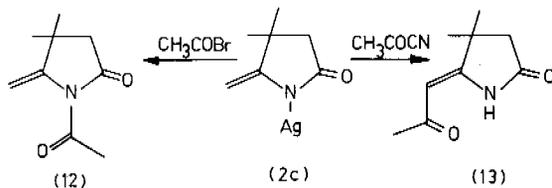
Möglicherweise findet eine der ersten elektrophilen Reaktionen, welche am Enamidsystem (2) durchgeführt wurden¹⁸⁾, nämlich die Alkylierung des Silbersalzes (2c), darin ihre Erklärung. Diese führt mit Methyljodid zum C-alkylierten, mit iso-Propyljodid zum O-alkylierten Produkt ((10), resp. (11), Schema IX)^{*2)}.



Schema IX

In beiden Reaktionen findet sich nur wenig, resp. überhaupt kein O- resp. C-alkyliertes Produkt.

Eine ähnliche Differenzierung findet man bei der Acylierung des Silbersalzes (2c) mit Acetylbromid, resp. Acetylcyanid in Chloroform (Schema X).



Schema X

*1) Die analoge Diskussion der hier verwendeten elektrophilen Reaktionspartner ist schwierig. Vgl. dazu auch lit. cit. 28.

*2) Die Möglichkeit einer sterischen Beeinflussung der Auswahl des Reaktionszentrums bleibt offen.

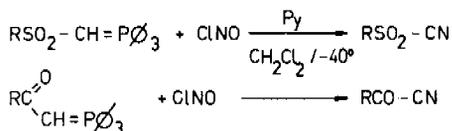
Wird für den Uebergangszustand im Falle von Acetylbromid eine grössere Ladungstrennung ($\text{CH}_3\text{CO}^+\dots\text{Br}^-$) angenommen als für Acetylcyanid, so folgt auch hier eine Bevorzugung des Zentrums b (N-Acylierung^{*1}), resp. des Zentrums a (C-Acylierung) (vgl. Schema VI)^{*2}.

Die beiden Acylierungsprodukte (12) und (13) (Schema X) geben sich sowohl im UV-Spektrum ((12): 237 (3.47) nm, (13): 283 (4.28) nm), wie auch im NMR-Spektrum ((12): exozyklische Methylenprotonen als Dublette ($J = 1.5$ cps) bei 4.73 und 5.81 ppm, (13): nur ein Vinylproton bei 5.46 ppm (Singlett)) klar zu erkennen. Die IR-Spektren weisen durch die Abwesenheit der (NH)-Schwingungen in (12) auf N-Substitution hin, während (13) die für die Ausdehnung der Konjugation typische Verschiebung der Amidcarbonyl- und Doppelbindungsfrequenz nach kleineren Werten, sowie das Auftreten einer neuen Carbonylbande bei 1660 cm^{-1} zeigt; die breite (NH)_{stretch}-Schwingung in (13) deutet auf eine Wasserstoffbrückenbindung hin.

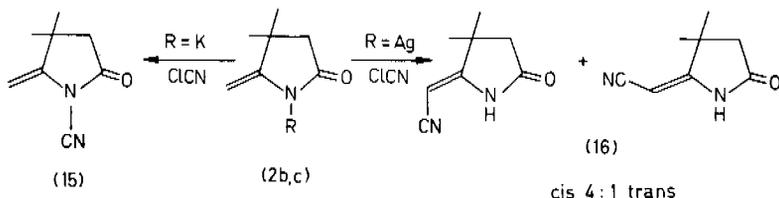
Bei den Reaktionen des Kaliumsalzes (2b) ist infolge der grösseren Ladungstrennung im Nukleophil zum vorneherein eine Verstärkung des elektrostatischen Einflusses zu erwarten, obwohl hier ein direkter Vergleich mangels experimentellen Materials und durch die Verwendung anderer Lösungsmittel schwierig ist.

*1) Dabei steht die Möglichkeit einer primären O-Acylierung zu einem instabilen Zwischenprodukt offen, welches wahrscheinlich ein äusserst reaktives Acylierungsreagens darstellt und die N-Acylierung in einem zweiten Reaktionsschritt vollzieht. Bei den entsprechenden O-Alkylderivaten sind solche Wanderungen bekannt 18, 29-33).

*2) Die in Schema X gezeigte C-Acylierung des Silbersalzes (2c) mit Acetylcyanid war zur Zeit der Untersuchung in ihrer Anwendung dadurch beschränkt, dass nur wenige spezielle Acylcyanide zugänglich waren. Dies ist wahrscheinlich der Grund, warum Acylcyanide als Acylierungsmittel selten Erwähnung finden (vgl. dazu jedoch A. Dornow et al. 38). Die neulich von A. M. Leusen et al. 37) beschriebene Methode zur Herstellung von Sulfonyl- und Acylcyaniden scheint jetzt den generellen Zugang zu diesen interessanten Verbindungsklassen zu eröffnen:



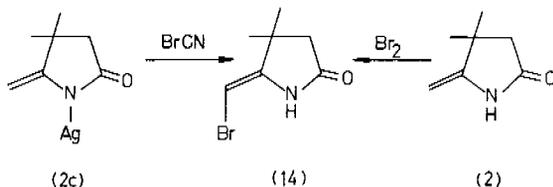
Der Trend ist jedoch bei der Reaktion von Chlorcyan mit dem Silbersalz (2c) resp. mit dem Kaliumsalz (2b) (Schema VII) feststellbar, indem durch Verwendung des Silbersalzes das C-cyanidierte Produkt (16), beim Kaliumsalz jedoch N-Cyan-enamid (15) entsteht *1-3) (Schema XI).



Schema XI

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Reaktion des Silbersalzes (2c) mit Bromcyan in Monoglym bei 0°, in welcher eine glatte Reaktion zu C-Brom-enamid (14) (Schema XII) stattfindet. Die Struktur des erhaltenen Produktes (14) konnte sowohl durch die analytischen Daten als auch durch den Vergleich mit einer durch Bromierung von Enamid (2) mit Brom in Methylenchlorid bei tiefer Temperatur erhaltenen Probe belegt werden; da nur ein Produkt gefasst werden konnte, schreiben wir ihm aus sterischen Gründen die (CN/NH)-cis Konfiguration zu (Schema XII).

- *1) Inwieweit das Silberion durch vorangehende Komplexbildung mit dem Reagens einen dirigierenden Einfluss ausübt, kann nur schwer beurteilt werden.
- *2) Dieselbe Beobachtung wird bei der Methylierung des Silber- (2c) resp. Kaliumsalzes (2b) mit Methyljodid gemacht¹⁸⁾, indem das Kaliumsalz N-methyliert, das Silbersalz hingegen C-methyliert wird. Hier wird jedoch im Falle des Kaliumsalzes tert.-Butanol als Lösungsmittel verwendet, sodass diese Reaktion nur bedingt zum Vergleich herangezogen werden darf.
- *3) Ueber die Herstellung von β -Ketonitrilen aus Enaminen mit Chlorcyan siehe M. Kuehne³⁹⁾.

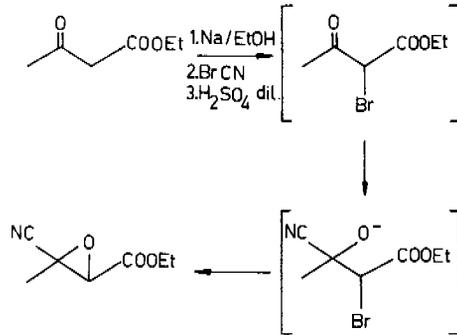


Schema XII

(14) zeigt im UV-Spektrum ein gegenüber (2) schwach bathochrom verschobenes Absorptionsmaximum, sowie im IR die typischen (NH)_{stretch}-Schwingungen bei 3430_{sh} und 3210_{br} cm⁻¹, die (CH)_{stretch}-Schwingung des α-ständig bromsubstituierten Methinprotons bei 3120 cm⁻¹, und die Banden des Enamidchromophors bei 1725 und 1668 cm⁻¹. Das Kernresonanzspektrum zeigt erwartungsgemäss drei Singlette im Verhältnis 6:2:1 (gem. Dimethylgruppe, Methylen- und Vinylprotonen). Das Massenspektrum stimmt ebenfalls mit der monobromierten Verbindung überein; die molecular peaks M⁺ (⁸¹Br, resp. ⁷⁹Br) weisen ca. 87% der Intensität von M⁺-15, welche die base peaks darstellen, auf.

Bei der beschriebenen Reaktion (Schema XII) ist die Auswahl des Reaktionszentrums (a, Schema VI) im Vergleich zur Reaktion von (2c) mit Chlorcyan (Schema XI) nicht so erstaunlich wie die Tatsache, dass hier keine C-Cyanidierung, sondern eine C-Bromierung stattfindet. Beispiele dieser Art sind eher selten^{*1)}. Beim bekannten von Braun'schen Abbau tertiärer Amine³⁴⁾ und bei der analogen Reaktion von Thioäthern³⁵⁾ bewirkt Bromcyan eine Cyanidierung des nukleophilen Reaktionspartners. Lediglich bei der Reaktion von Bromcyan mit dem Natriumsalz von Acetessigsäureäthylester in Aethanol bei 0° vermuten wir als ersten Reaktionsschritt eine unserem Fall entsprechende C-Bromierung, indem das von den Autoren³⁶⁾ isolierte Cyanepoxid möglicherweise auf die in Schema XIII dargestellte Weise entsteht:

*1) Vgl. dazu jedoch R. T. Parfitt, J. Chem. Soc. 1967 C, 140.



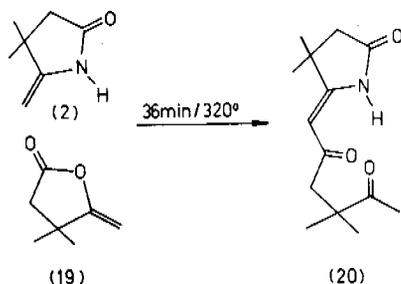
Schema XIII

Bromcyan stellt somit ein ambidentes elektrophiles Reagens dar, bei welchem ein nukleophiler Angriff entweder am Kohlenstoff- (Cyanidierung) oder am Bromatom (Bromierung) stattfinden kann.

Das Kalium- und das Silbersalz ((2b), resp. (2c) Schema VII) weisen gegenüber elektrophilen Reagentien eine grössere Reaktivität auf als das zugrundeliegende Enamid (2); sie besitzen zudem den Vorteil, dass bei der Reaktion keine Protonen frei werden, welche die rasche Dimerisierung von (2) zu (8e) (Schema V, vgl. dazu auch R. Scheffold²²⁾) katalysieren.

Die direkte C-Acylierung von Enamid (2) mit Enollacton (19) erfordert hohe Temperaturen^{20) *1)} (Schema XIV).

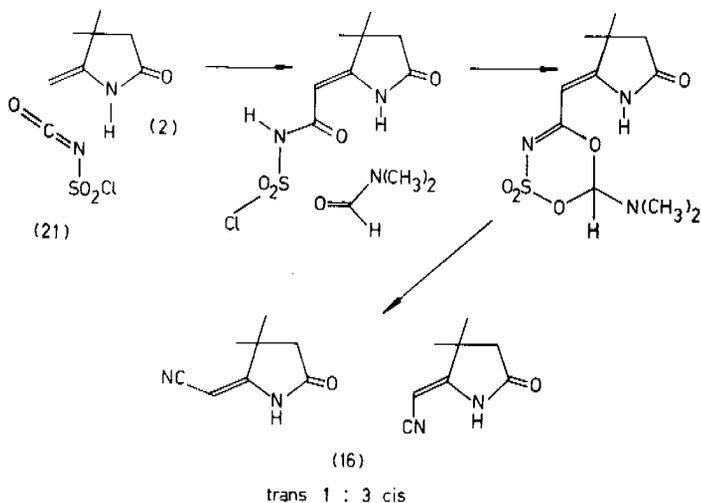
*1) P. Wehrli beschreibt auch die C-Acylierung von Enamid (2) mit Bernstein-säureanhydrid und α, α -Dimethyl-bernsteinsäureanhydrid in Pyridin bei hohen Temperaturen (150°) und längeren Reaktionszeiten²⁰⁾. Diese Reaktionen verlaufen möglicherweise über das N-acylierte Produkt, welches thermisch in das entsprechende C-Acylderivat umgewandelt wird. Die pyrolytische und photolytische Umwandlung von N-Acyl- in C-Acylderivate von Enamid (2) wurde von R. Scheffold²²⁾ untersucht.



Schema XIV

Eine glatte Tieftemperatur-C-Acylierung von Enamid (2) findet bei der Reaktion mit N-Chlorsulfonyl-isocyanat in Aether statt. Versetzt man (2) bei 0° mit der äquimolaren Menge einer ätherischen Lösung von N-Chlorsulfonyl-isocyanat (21), so fällt schon kurz nach Beginn der Zugabe ein weisser Niederschlag aus, welcher ohne nähere Identifizierung in N,N-Dimethyl-formamid gelöst und über Nacht bei 0° stehen gelassen wird. Nach Aufarbeitung und Kristallisation erhält man 80 % C-Cyan-enamid (16) ((CN/NH)-cis:trans 3:1).

Der vermutliche Ablauf der komplexen Reaktionsfolge, welche die Cyanidierung nach Lohaus und Graf^{40, 41)} darstellt, kann wie folgt formuliert werden (Schema XV):



Schema XV

Die Identifikation der Reaktionsprodukte ((16), (CN/NH)-cis/trans) ergibt sich aus dem Vergleich mit dem aus der Reaktion von (2c) mit Chlorcyan isolierten, analysierten Probe von C-Cyan-enamid (16) (Schema XI), welche nach NMR-Spektrum das reine (CN/NH)-cis-Isomere darstellt *1). Dieses Isomere zeigt im UV-Spektrum erwartungsgemäß einen bathochromen shift von 225 nm (3.94) auf 254 nm (4.28), im IR-Spektrum das Vorhandensein eines konjugierten Nitrils ($2220^{\text{S}} \text{ cm}^{-1}$) und die Abwesenheit der exozyklischen Methylengruppe (825 cm^{-1} , out of plane def.). Das Massenspektrum weist den molecular peak in einer Intensität von 59 % des base peak auf, welcher durch Abspaltung einer Methylgruppe ($\text{M}^+ - 15$, 100) erhalten wird. Das NMR-Spektrum ist ebenfalls charakteristisch für die Substitution an der exozyklischen Methylengruppe, indem drei Singlette bei 1.34, 2.47 und 4.38 ppm in einem relativen Verhältnis von 6:2:1 gefunden werden.

Bei der beschriebenen Cyanidierung von Enamid (2) nach Lohaus und Graf^{40,41}) (Schema XV) wurden insgesamt 80 % C-Cyan-enamid (16) in drei kristallinen Portionen gewonnen, welche nahezu identische UV- und IR-Spektren, je-

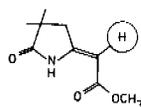
*1) Vgl. unten.

doch unterschiedliche Schmelzpunkte aufwiesen. Die NMR-Spektren zeigten, dass es sich dabei um (CN/NH)-cis/trans Isomere gemische unterschiedlicher Zusammensetzung handelte. So zeigte z. B. das erste Kristallisat ein mit aus der Reaktion von Silbersalz (2c) mit Chlorcyan (Schema XI) gewonnenem analysiertem C-Cyan-enamid (16) identisches NMR-Spektrum und auch einen identischen Schmelzpunkt, die zweite Portion jedoch zusätzlich das Auftreten einer neuen Signalschar bei 1.58, 2.52 und 4.72 ppm (Verhältnis von 6:2:1) in einer relativen Intensität von 55%^{*1)}. Auf Grund der relativen Lage der Vinylprotonensignale (4.38 resp. 4.73 ppm) ordnen wir dem ersten Kristallisat die (CN/NH)-cis Konfiguration zu. Wir stützen uns dabei auf die Untersuchungen von E. Bertele¹⁸⁾ und W. Häusermann¹⁹⁾ an verwandten Systemen^{*2)}. Das erhaltene Isomerenverhältnis betrug cis:trans = 3:1^{*3)}, was die Zuordnung insofern bekräftigt, als die Cyanogruppe bei der (CN/NH)-cis Konfiguration eine geringere sterische Wechselwirkung auf die geminale β, β -Dimethylgruppe ausübt als im trans Isomeren, sodass eine Bevorzugung des cis-Isomeren erwartet werden darf^{*4)}.

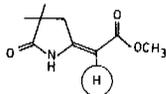
Infolge der milden Bedingungen und hohen Ausbeuten, die oft erzielt werden können, stellt die Cyanidierung mit N-Chlorsulfonylisocyanat eine potente Methode dar, um Nitrilgruppen in nukleophile Zentren einzuführen, vor allem auch deshalb, weil sie in Gegenwart anderer sensitiver funktioneller Gruppen verwendet werden kann. Hierbei besteht bezüglich der verwendeten Lösungsmittel weitgehende Freiheit, solange diese nicht mit dem Reagens reagieren und im zweiten

*1) Bezogen auf die Intensitätssumme (cis + trans).

*2)



(CH₃OOC/NH)-cis: 5.00 (t, J=1.5, 1 H) ppm



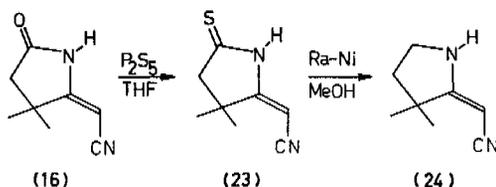
(CH₃OOC/NH)-trans: 5.41 (t, J=2.0, 1 H) ppm

*3) Bei der Reaktion von Silbersalz (2c) mit Chlorcyan (Schema XI) zeigte das NMR-Spektrum des Rohprodukts ein Isomerenverhältnis (16)-(CN/NH)-cis:trans = 4:1, welches somit in derselben Größenordnung liegt.

*4) Dies ist auch im C-Brom-enamid (14) der Fall, wo nur ein Isomeres, vermutlich mit der cis-Konfiguration, isoliert wird.

Schritt N,N-Dimethylformamid oder ein anderes Amid zugesetzt wird. Eine präparative Erleichterung besteht zudem darin, dass meist ohne die Isolierung und Reinigung der Zwischenprodukte gearbeitet wird ^{*1)}.

C-Cyan-enamid (16) stellte die Ausgangsverbindung für die Synthese eines Cyan-enamins dar, welches die modellmässige Abklärung der Reaktivität eines solchen, Ring D simulierenden Systems im Hinblick auf die (C-D)-Verknüpfung bei der Totalsynthese von Vitamin B₁₂ ermöglichen sollte. Der in Schema XVI aufgezeigte Weg zeigt die Realisierung dieses Problems.



Schema XVI

Die Ueberführung von Amid in Thioamide mit Hilfe von Phosphorpentasulfid ist schon länger bekannt ^{*2)} und wurde am hiesigen Laboratorium verschiedentlich verwendet ^{16, 20, 21) *3)}. Die Methode ist insofern erstaunlich und interessant, als mit ihr unter relativ milden Bedingungen (Raumtemperatur/Tetrahydrofuran) meist gute Ausbeuten erzielt werden können und sie die präparativ einfache Herstellung von Thioamiden ermöglicht, denen in den synthetischen Projekten dieses Laboratoriums vor allem im Hinblick auf die Synthese von makrozyklischen Ringsystemen des Corrin- und Corphintyps ein stets wachsendes Interesse gilt (vgl. Schema III).

*1) Mit Hilfe dieser Methode in Kombination mit Deuterierungsexperimenten wurde zum Beispiel auch die Ligandreaktivität in synthetischen Kobalt(III)- und Nickel(II)-corrin-Komplexen abgeklärt ¹²⁾. Vgl. dazu E. L. Winnacker, Diss. ETH, 4177 (1968).

*2) Eine Literaturzusammenstellung findet sich in Lit. cit. 42.

*3) Zum Teil unveröffentlichte Resultate.

Thioamid (23) lässt sich im UV-Spektrum durch den erwarteten bathochromen shift auf 309 nm (4.51) leicht erkennen; im IR-Spektrum ist die Amidcarbonylbande bei 1750 cm^{-1} verschwunden, während die entsprechende (CS)_{stretch}-Schwingung der Thioamidgruppe bei 1460 cm^{-1} auftaucht. Die Nitrilgruppe wird unter den gewählten Bedingungen (148 Std. Raumtemperatur/Tetrahydrofuran/Stickstoff/Lichtausschluss) nicht angegriffen und erscheint unverändert bei 2220 cm^{-1} . Das NMR-Spektrum zeigt auch hier das Vorhandensein eines Isomerenmischens, welches Anlass zu zwei Signalscharen mit je drei Singulettten im Verhältnis 6:2:1 gibt; aus den relativen Intensitäten (bezogen auf die Intensitätssumme) errechnet sich das Verhältnis (CN/NH)-cis:trans zu 1:1.

Durch fraktionierte Kristallisation konnten die beiden Isomeren in nach NMR-Spektrum reiner Form erhalten werden. Dabei stellte sich heraus, dass das vermutliche trans-Isomere vom Smp. $186 - 191^{\circ}$ in Chloroform nurmehr mässig löslich ist. Man verglich die beiden geometrischen Isomeren daher anhand der Nujolspektren (IR) resp. der Spektren der Lösungen in Aceton- d_6 (NMR), wobei sich zeigen liess, dass im UV- und IR-Spektrum nur geringfügige Unterschiede bestehen, im NMR-Spektrum jedoch eine klare Differenzierung möglich ist. Auch hier erfolgte die Zuordnung ((CN/NH)-cis resp. -trans) auf Grund der relativen Lage der Vinylprotonen in Anlehnung an die Untersuchungen von E. Bertele¹⁸⁾ und W. Häusermann¹⁹⁾, sowie die eigenen Ergebnisse (vgl. C-Cyan-enamid (16)), indem die Signalschar bei tieferem Feld dem (CN/NH)-trans Isomeren, diejenige bei höherem Feld dem (CN/NH)-cis Isomeren zugeschrieben wurde.

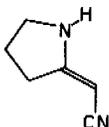
Die Desulfurierung des C-Cyan-thioamids (23) zu (24) gelang mittels aktivem Raney-Nickel^{*1)} in Methanol bei Raumtemperatur. Die Reaktion läuft sehr schnell ab und ist nach ca. 15 - 20-minütigem Schütteln beendet. Die UV-spektroskopische Kontrolle der Reaktion ist leicht möglich (hypsochromer shift von 309 nm (4.51) auf 266 nm (4.26)), wobei jedoch zu beachten ist, dass das auf dem Raney-Nickel absorbierte Material bei einer UV-Kontrolle nicht berücksichtigt wird, sodass bei starker Adsorption des Thioamids auf der Metalloberfläche und Produktion geringerer Mengen Cyan-enamins (24) das UV-Spektrum einen Totalumsatz verspricht, während noch eine grössere Menge Edukt an die feste Phase gebunden ist.

*1) Ueber die Desulfurierung von Thioamiden mit Raney-Nickel siehe G. R. Pettit, E. E. van Tamelen⁴³⁾,

Diese Desulfurierung ist eine Oberflächenreaktion, in welcher die reaktive Metalloberfläche im Verlaufe der Reaktion zunehmend deaktiviert (vergiftet) wird. Wird zu wenig Raney-Nickel verwendet, so tritt nach anfänglich rascher Reaktion plötzlich Stillstand ein (keine Verbesserung des UV-Absorptionsverhältnisses (Produkt/Edukt) bei Verlängerung der Reaktionsdauer); durch vermehrte Zugabe von Raney-Nickel kann der völlige Umsatz erreicht werden.

Nach Aufarbeitung und dreimaliger Destillation erhielt man 45 % eines bei 66 - 70° schmelzenden, farblosen Kristallisats, dessen spektrale Daten die Struktur von Cyanenamin (24) belegen. Dabei stimmen das UV- und das IR-Spektrum nahezu exakt mit denjenigen von α -Cyanmethylen-pyrrolidin (25)^{*1)} überein.

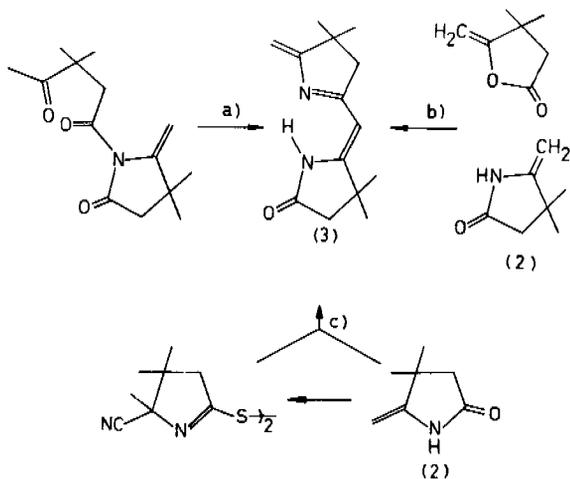
*1) Vgl. dazu H. Gschwend⁴⁴⁾:



UV (EtOH): $\lambda_{\text{max}} = 267 \text{ nm}$ (4.28)

A2.) Reaktionen und Eigenschaften des bicyklischen Enamids (3)

Enamid (3), welches erstmals von R. Scheffold²²⁾ hergestellt (a), von P. Wehrli²⁰⁾ präparativ zugänglich gemacht (b) und von D. Miljkovic^{*1)} in eleganter Weise unter milden Bedingungen aus Enamid (2) und einem Derivat desselben synthetisiert wurde (c) (Schema XVII), stellt eine Verbindung dar, welche für die am hiesigen Laboratorium durchgeführten Untersuchungen im Hinblick auf die Synthese von makrozyklischen Systemen des Corrin- und Corphintyps von grosser Bedeutung ist^{10, 20, 23)} *2) (vgl. dazu auch Schema IV, c, d, e).



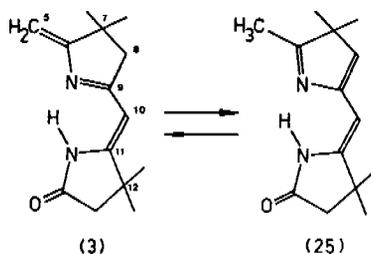
Schema XVII

*1) D. Miljkovic, unveröffentlichte Arbeiten am hiesigen Laboratorium.

*2) Zum Teil unveröffentlichte Arbeiten dieses Laboratoriums.

Die Reaktionsweise von Enamid (3) gleicht in mancher Beziehung derjenigen des Enamids (2), als dessen höheres Vinyl-iminologes es angesehen werden kann; unterschiedliches Verhalten ergibt sich aus der Vergrößerung und der Art des Chromophorsystems gegenüber (2).

So wurde zum Beispiel festgestellt, dass sich Enamid (3) bei längerem Stehen lassen gelblich verfärbt, wobei das Dünnschichtchromatogramm eine zunehmende Menge eines zweiten Fleckens mit etwas geringerem Rf-Wert (Alox, Benzol : Aethylacetat 7 : 1, Rf 0.33) aufweist, dessen Struktur unbekannt blieb. Eine Beobachtung auf dem Wege zur Totalsynthese von Vitamin B₁₂^{*1)} sowie eine Untersuchung entsprechender in Stellung 10^{*2)} bromierter Derivate^{*3)} machte uns auf die Möglichkeit eines Gleichgewichts (3) \rightleftharpoons (25) (Schema XVIII) aufmerksam, dessen Vorliegen durch Isolierung von (25) aus einem äquilibrierten Gemisch ((3)/(25)) belegt, und gleichzeitig gezeigt werden sollte, dass (25) sich durch analoge Aequilibrierung wiederum in das identische Isomerenmisch ((3)/(25)) zurückführen lässt.



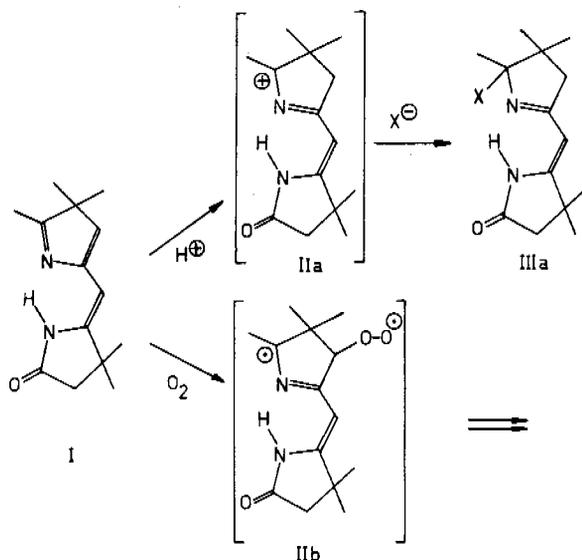
Schema XVIII

Die Isolierung des endozyklischen Isomeren (25), welche sich als primäre Aufgabe stellte, war insofern nicht einfach, als es sich dabei um eine oxidations- und säureempfindliche Substanz handelt, welche (vermutlich nach vorhergehender Protonierung an C-8) rasch nukleophile Reagentien anlagert (IIIa, Schema XIX).

*1) Siehe P. Loeliger¹⁶⁾.

*2) Numerierung analog zum Corrin- resp. Corphinsystem (vgl. Schema I).

*3) Vgl. später.



Schema XIX

Die formulierten Zwischenprodukte ergeben sich aus der Ueberlegung, dass es sich dabei um ein durch lineare Konjugation stabilisiertes Carboniumion (IIa) resp. Radikal (IIb) handelt, wobei letzteres als ein spezielles Beispiel der α -lone-pair-Stabilisierung eines Radikals ^{*1)} betrachtet werden kann.

Präparativ konnte die gestellte Aufgabe durch säurekatalysierte Isomerisierung von (3) (vgl. Schema XVIII) in Methylenchlorid, Entfernung des Katalysators durch Behandlung mit Dimethylamino-polymerbase und anschliessende Chromatographie an einer neutralen Alox-Säule ^{*2)} bei 0^0 unter Stickstoff mit Benzol:Äthylacetat 7:1 (säurefrei) als Laufmittel gelöst werden ^{*3)}. Obwohl das dabei erhaltene

*1) Stabile Radikale sind oft dadurch gekennzeichnet, dass sich in α -Stellung oder vinyloger α -Stellung ein lone pair befindet, welches mit dem Radikal-orbital in stabilisierende Wechselwirkung treten kann.

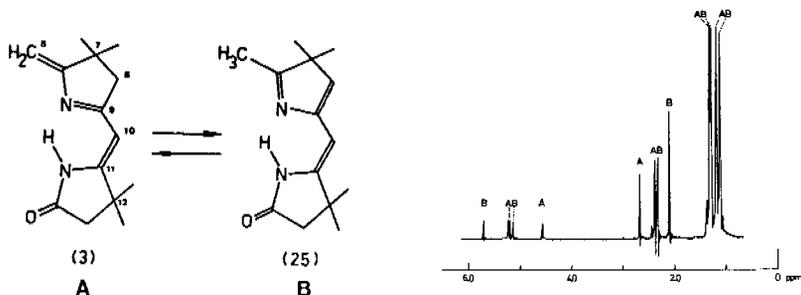
*2) Auf Silicagel tritt teilweise Isomerisierung (3) \rightleftharpoons (25) ein.

*3) (25) läuft unter diesen Bedingungen etwas langsamer als (3).

endozyklische Enamid (25) in einem Fall unmittelbar nach der Säulenchromatographie beim Trocknen in Substanz durchkristallisierte, konnten bei späteren Kristallisationsversuchen keine Kristalle mehr erhalten werden; das anfänglich farblose Oel verfärbte sich dabei rasch bräunlich (Oxidation). Im UV-Spektrum zeigt dünnschichtchromatographisch einheitliches Enamid (25) den gegenüber dem exozyklischen Isomeren (3) erwarteten hypsochromen shift von 320 nm (4.11) auf 266 nm (4.15), welcher mit dem Uebergang vom linear konjugierten in das gekreuzt konjugierte Chromophorsystem in der Tendenz übereinstimmt, in seiner Grösse jedoch ohne die Kenntnis des analogen in Stellung 10 bromierten Derivates (siehe weiter unten) überrascht hätte. Auch das IR-Spektrum weicht in der für die endozyklische Form (25) typischen Weise vom exozyklischen Isomeren ab, indem neben der starken Absorption des 5-Ring-Amids bei 1711^S cm^{-1} m. Sch. 1703^S cm^{-1} drei weitere Absorptionsbanden mit abnehmender Intensität bei 1670^S , 1599^W , 1575^W cm^{-1} beobachtet werden können, welche offenbar in dieser Reihenfolge der $(\text{C}=\text{N})_{\text{stretch}}$ - und den beiden $(\text{C}=\text{C})_{\text{stretch}}$ -Schwingungen der Doppelbindungen $\Delta(8-9)$ und $\Delta(10-11)$ entsprechen*1). Am eindrucklichsten kann die Struktur des Isomeren (25) jedoch anhand des NMR-Spektrums dargelegt werden, in welchem sechs Singlette in einem Verhältnis von 6 : 6 : 3 : 2 : 1 : 1 erscheinen. Dabei werden die neu auftretenden Singlette der allylischen Methylprotonen (C-5) und des Vinylprotons (C-8) bei 2.12, resp. 5.68 ppm beobachtet, während das Vinylproton (C-10) gegenüber (3) nach tieferem Feld verschoben wird (4.52 ppm 5.19 ppm); offenbar eine Folge des deshielding Effektes durch Ausdehnung des π -Systems auf C-8. Das Signal der Methylengruppe α zum Lactamcarbonyl bleibt nahezu unverändert bei 2.35 ppm.

Das Vorliegen derart klar verschiedener NMR-Spektren legte die Stützung des experimentell erbrachten Beweises für das Isomerengleichgewicht (3) \rightleftharpoons (25) (Schema XVIII) durch NMR-Spektroskopie nahe. Dabei zeigten die durch eine katalytische Menge Trifluoressigsäure während kurzer Zeit ($\neq 1$ Std.) äquilibrierten Proben von reinem (3) resp. (25) nahezu identische Spektren, deren Ausmessung ein Gleichgewichtsverhältnis (3) : (25) = 1:1 ergab (NMR-Aufnahmetemperatur ca. 38°). (Schema XX). Dieses Verhältnis entspricht demjenigen, welches experimentell durch Isolierung der beiden Isomeren nach säurekatalysierter Aequilibration (25) \rightleftharpoons (3) gefunden wurde.

*1) Vgl. dazu auch P. Loeliger¹⁶⁾.



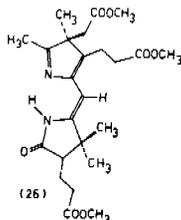
Schema XX

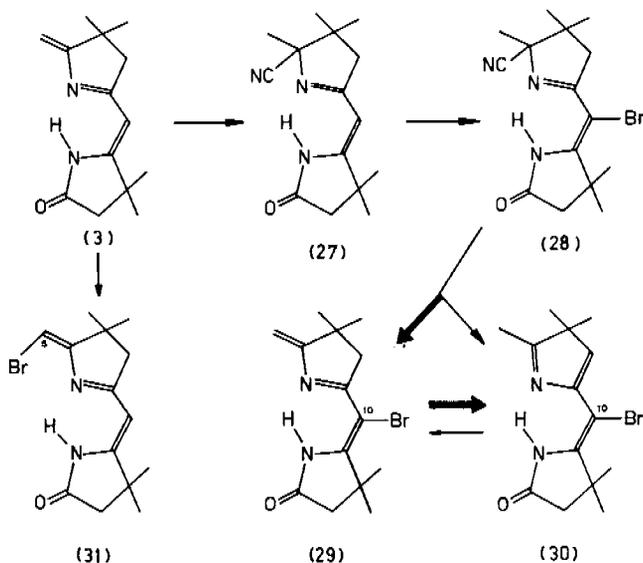
Damit wurde klar, dass der durch die lineare Konjugation erzielte Energiegewinn von Enamid (3), in welchem eine allerdings asymmetrische vinyloge Amidinresonanz vorliegt, und die durch Abwanderung der exozyklischen Doppelbindung in den Ring erzielte verminderte sterische Wechselwirkung der Substituenten in Stellung 8 mit der geminalen Dimethylgruppe (C-7) und die gleichfalls eine Stabilisierung bedeutende höhere Substitution der nunmehr dreifach alkylsubstituierten, endozyklischen Doppelbindung sich im System (3)/(25) die Waage halten^{*1, 2)}.

Interessant ist in diesem Zusammenhang der Vergleich mit entsprechenden, in Stellung 5 oder 10 bromierten Enamidssystemen ((29)/(30), (31), Schema XXI).

*1) Möglicherweise spielt dabei auch die Aenderung der (C-H)- σ -Bindungen eine Rolle ($2 sp^2 + 2 sp^3 \rightarrow 3 sp^3 + 1 sp^2$).

*2) Es war überraschend, dass bei (26), welches mit (25) eine weitgehende Analogie aufweist, kein experimenteller Hinweis darauf gefunden werden konnte, dass eine entsprechende tautomere Form mit exozyklischer Doppelbindung existiert. Offenbar bewirkt die sterische Wechselwirkung des Substituenten in Stellung 8 mit der geminalen Dimethylgruppe (C-7) und die höhere Substitution der Doppelbindung in (26) eine deutliche Bevorzugung der endozyklischen Form.





Schema XXI

Während die Bromierung von (3) mit N-Bromsuccinimid in Methylenchlorid bei tiefer Temperatur (-70° bis Raumtemperatur) in 74 %-iger Ausbeute 5-Bromenamid (31) ergab ^{*1)}, wurde das in Stellung 10 bromierte Derivat über das Cyanamid ((27), Schema XXI) ^{*2)}, in welchem die exozyklische Doppelbindung in geschützter Form vorliegt, Bromierung desselben mit N-Brom-succinimid in Methylenchlorid und anschließende Eliminierung von Cyanwasserstoff erhalten.

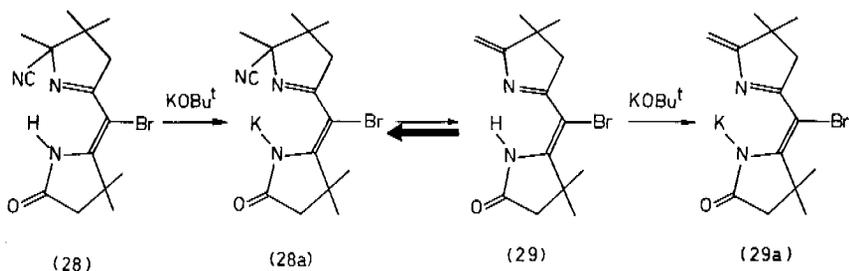
Dabei konnte das bromierte Cyan-enamid (28) als farbloses Kristallisat in 94 %-iger Ausbeute gewonnen und anhand der spektralen Daten identifiziert werden.

*1) Stellung 5 ist gegenüber 10 klar bevorzugt, indem mit zunehmender Wechselwirkung von (3) mit dem Reagens die Konjugation des Systems unterbrochen wird, was bei Stellung 10 voraussichtlich einen beträchtlich grösseren Energieaufwand erfordert als in endständiger Stellung 5. Möglicherweise spielen dabei auch sterische Faktoren eine Rolle.

*2) P. Wehrli²⁰⁾.

Gegenüber (27) zeigt Cyan-brom-enamid (28) im UV-Spektrum einen bathochromen shift um 15 nm auf 307 nm (4.18), im IR-Spektrum eine Verschiebung der $(C=N)_{\text{stretch}}$ - und $(C=C)_{\text{stretch}}$ -Schwingungen nach tieferen Wellenzahlen, sowie vor allem im NMR-Spektrum die Abwesenheit des Vinylprotons und den deshielding Effekt des Bromatoms auf die Methylenprotonen an C-8 (2.60 \rightarrow 2.87 ppm) und die geminale Dimethylgruppierung (C-12) (1.33 \rightarrow 1.56 ppm).

Die Eliminierung der Cyanogruppe aus (28) erfolgte durch Versetzen mit zwei Äquivalenten Kalium-tert.-butylat in tert.-Butanol während 88 Std. bei Raumtemperatur. Es ist erwähnenswert, dass bei der Verwendung nur eines Äquivalents Base UV-spektroskopisch und dünnschichtchromatographisch keine Reaktion festgestellt werden kann, bei Zugabe eines zweiten Äquivalents jedoch eine glatte Reaktion zu (29) resp. (30) eintritt. Für dieses Verhalten sind a priori zwei Reaktionsweisen denkbar. In beiden Fällen wird (28) vermutlich in einem ersten Schritt ins Kaliumsalz (28a) übergeführt. Wird dieses durch ein zweites Äquivalent Base nochmals deprotoniert (C-8), so findet voraussichtlich eine rasche Eliminierung von CN^- aus dem nunmehr doppelt negativ geladenen (allerdings durch das Metallkation komplexierten) Chromophorsystem statt. Die zweite Möglichkeit besteht im Vorliegen eines Gleichgewichts (28a) \rightleftharpoons (29) (Schema XXII).



Schema XXII

Hierbei würde das zweite Äquivalent Base dazu verwendet, (29) durch Deprotonierung aus dem Gleichgewicht (28a) \rightleftharpoons (29) zu entziehen (eine Anlagerung von Cyanid an das negativ geladene Chromophorsystem (29a) ist unwahrscheinlich), wobei das Gleichgewicht zu Gunsten von (29a) verschoben wür-

de. Die Interpretation im Sinne eines Gleichgewichts (28a) \rightleftharpoons (29) setzt voraus, dass die Anlagerung von Kaliumcyanid an Brom-enamid (29) leicht erfolgt. Einen Hinweis darauf, dass dies vermutlich der Fall ist, ergibt sich aus der unter milden Bedingungen (110 % KCN/MeOH/4Tg/RT) in hohen Ausbeuten verlaufenden, analogen Cyanidierung von Enamid (3) zu Cyan-enamid (27) ^{*1)} (Vgl. Schema XXI).

Das nach wässriger Aufarbeitung bei 0° erhaltene Rohprodukt erwies sich als ein Isomerengemisch (29)/(30) (Schema XXI) in einem ungefähren Verhältnis von 4:1, aus welchem durch Chromatographie an Silicagel 46% des exozyklischen Isomeren (29) in kristalliner Form und 18% des endozyklischen Isomeren (30) in Form eines zähflüssigen Oeles isoliert werden konnten. Letzteres zeigt im UV die für die endozyklische Form typische, stark hypsochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums (265 nm (4.12)) im Vergleich zum exozyklischen Isomeren (333 nm (4.14)). Während die Zuordnung der Banden der IR-Spektren von (29) resp. (30) schwierig ist, treten die Strukturen der beiden Isomeren in den NMR-Spektren am klarsten zutage. Diese zeigen für das endozyklische Isomere (30) im Vergleich zum nicht bromierten Analogon (25) das Vinylproton an C-8 und die geminale Dimethylgruppe an C-12 bei etwas tieferem Feld (5.69 \rightarrow 6.14 ppm, resp. 1.32 \rightarrow 1.59 ppm), wie dies für den durch das Brom ausgeübten deshielding effect erwartet werden kann ^{*2)}, das allylische Methylprotonensignal bleibt unverändert bei 2.12 ppm. Das exozyklische Isomere (29) ist durch das Verhältnis und die Lage der Signale klar von (30) unterscheidbar; auch hier findet man gegenüber seinem nicht bromierten Analogon (3) einen deshielding effect des Bromatoms auf die Methylenprotonen an C-8 (2.58 \rightarrow 2.79 ppm) und die geminale Dimethylgruppe in Stellung 12 (1.33 \rightarrow 1.58 ppm); die beiden Protonen der exozyklischen Methylengruppe erscheinen als zwei Singlette bei 4.55 und 5.13 ppm, wobei das Signal bei höherem Feld durch Wechselwirkung mit den Methylenprotonen an C-8 leicht aufgespalten zu sein scheint.

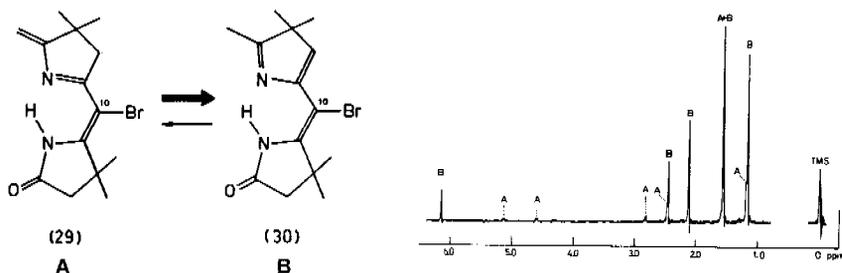
5-Bromenamid (31) lässt sich von seinem Strukturisomeren (29) durch die etwas längerwellige Absorption im UV (341 nm (4.15)), das abweichende IR- und vor allem durch das klar differenzierbare NMR-Spektrum unterscheiden, indem die Protonen der geminalen Dimethylgruppe an C-12 gegenüber Enamid (3) unver-

*1) P. Wehrli ²⁰⁾.

*2) Vgl. S. 35.

ändert bei 1.35 ppm erscheinen und zwei Singlette vinylischer Protonen bei 5.16 und 5.59 ppm auftreten, welche den Vinylprotonen in Stellung 10 resp. 5 entsprechen *1).

Auch hier lag eine NMR-spektroskopische Einsicht in die möglichen Gleichgewichte exozyklischer und endozyklischer Isomere (vgl. Schema XVIII) auf der Hand. Dabei zeigte sich, dass exozyklisches 10-Brom-enamid (29) in Deuteriochloroform bei der NMR-Aufnahmetemperatur (ca. 38⁰) durch Zugabe einer Spur Trifluoressigsäure zu ca. 90% *2) in die endozyklische Form übergeht, 5-Brom-enamid (31) jedoch unter analogen Bedingungen keine beobachtbare Menge des endozyklischen Isomeren gibt *3).



Schema XXIII

- *1) Experimentell konnte nur ein Isomeres erhalten werden, welchem aus sterischen Gründen die (Br/NH)-cis Konfiguration zugeordnet wurde. Diese Vermutung wird dadurch gestützt, dass kein starker deshielding Effekt auf die geminale Dimethylgruppe an C-7 beobachtet wird, welcher im Falle des (Br/NH)-trans-Isomeren zu erwarten wäre. (Vgl. Diskussion von 10-Brom-enamid (29), (30)).
- *2) Die thermische Aequilibrierung während 5 Minuten bei 70⁰ in Tetrachlorkohlenstoff führte zu einem Isomerenverhältnis (29):(30) = 87 : 13. Da bei höheren Temperaturen und längeren Reaktionszeiten Nebenreaktionen befürchtet wurden und die Säurekatalyse bei Raumtemperatur glatt verlief, wurde die thermische Isomerisierung nicht näher untersucht.
- *3) Wir erwarten für das endozyklische Isomere in Anlehnung an ähnliche Systeme das Auftauchen eines Methylprotonensignals (C-5) mit einer chemischen Verschiebung von 3.5 - 4.5 ppm; im übrigen sollten die Signale der Restprotonen eng mit denjenigen des endozyklischen Enamids (25) übereinstimmen, wobei kleinere Abweichungen durch eine räumliche Wechselwirkung mit dem Bromatom verursacht werden könnten. Das Auftreten einer entsprechenden Signalschar konnte nicht beobachtet werden, das NMR-Spektrum wird auch durch Zugabe einer Spur Trifluoressigsäure nicht verändert.

Vergleicht man die Lage der beiden Isomerengleichgewichte (3) \rightleftharpoons (25) (Schema XVIII) und (29) \rightleftharpoons (30) (Schema XXIII), und interpretiert man den Befund, dass (31) unter den vorliegenden Bedingungen keine beobachtbare Menge ($\approx 3\%$) des endozyklischen Isomeren bildet, als stark zu Gunsten des exozyklischen Isomeren verschobenes Gleichgewicht, so wird in der Reihe 5-Brom-enamid (31), Enamid (3), 10-Brom-enamid (29) eine abnehmende Stabilität der exozyklischen gegenüber den endozyklischen Isomeren festgestellt, wobei die Gleichgewichtsverhältnisse bei $\approx 100:1$, $1:1$ und $1:9$ (exo:endo) liegen.

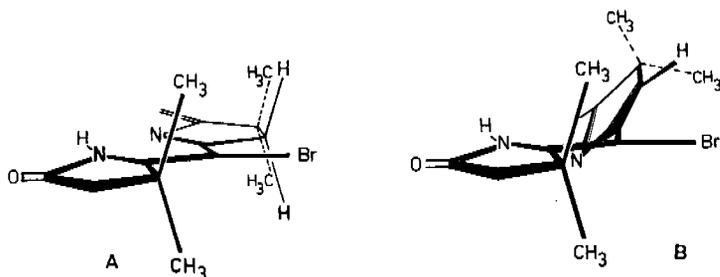
Die starke Bevorzugung der exozyklischen Form von 5-Brom-enamid (31) gegenüber dem auf Seite 33 beschriebenen, nicht bromierten Enamidsystem (3)/(25) resultiert aus dem Zusammenwirken verschiedener zusätzlicher Faktoren, deren Gewicht nur schwer abgeschätzt werden kann. Während zum Beispiel die Ausdehnung der π -Konjugation auf ein weiteres, mit Elektronen besetztes Zentrum ($4 p_z$ -Orbital des Bromatoms) möglicherweise zu einem Energiegewinn führt, muss der Effekt, welcher durch die Wechselwirkung des π -Systems mit den besetzten $3d$ -Orbitalen des Bromatoms entsteht, sowie der Einfluss verschiedenartiger (C-Br)- resp. (C-H)- σ -Bindungstypen^{*1)} im exo- und endozyklischen Fall auf die Gleichgewichtslage offen gelassen werden. Die sterischen Wechselwirkungen, welche durch die Substitution eines Wasserstoffatoms durch ein Bromatom in Stellung 5 hervorgerufen werden, sind voraussichtlich von untergeordneter Bedeutung^{*2)}.

Auch im 10-Brom-enamidsystem (29)/(30) sind die Auswirkungen des Bromatoms in Stellung 10 auf die π -Konjugation nicht auf eine einfache Weise einzusehen. Im Gegensatz zum in Stellung 5 bromierten Fall tritt hier vermutlich eine sterische Wechselwirkung des Bromatoms mit den Substituenten der Kohlenstoffatome 8 und 12 auf, welche einer Erhöhung der Energie des Systems gegenüber dem in Stellung 10 mit Wasserstoff substituierten Enamid (3) entspricht. Während bezüglich der Substituenten an C-12 (geminale Dimethylgruppe) eine Verminderung der sterischen Wechselwirkung mit dem Bromatom in Stellung 10 nicht auf eine einfache Weise realisierbar ist, kann diese jedoch bezüglich der Methylengruppe

*1) Während in (31) im wesentlichen eine sp^2 (C-Br)-Bindung an C-5 und eine sp^3 (C-H)-Bindung an C-8 vorliegt, zeigt die entsprechende endozyklische Form eine sp^3 (C-Br)- und eine sp^2 (C-H)-Bindung an den entsprechenden Zentren.

*2) Es handelt sich bei (31) vermutlich um das (Br/NH)-cis-Isomere.

an C-8 abgebaut werden, wenn das Zentrum C-8 trigonalisiert und die Ebene des Ringes B aus der für eine maximale Konjugation des π -Systems idealen, mit Ring C koplanaren Lage herausgedreht wird (Verdrillung um " δ "-(9-10)) (Schema XXIV).



Schema XXIV

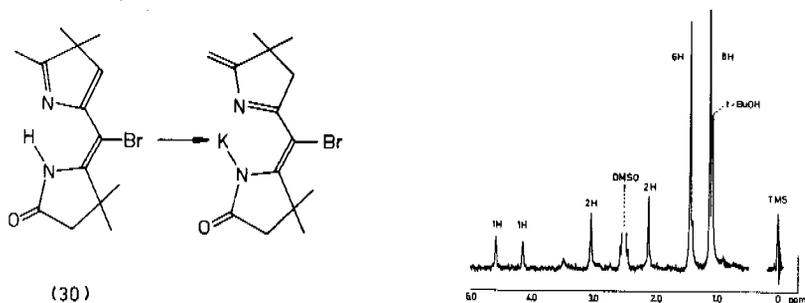
Aus der experimentellen Ermittlung der Gleichgewichtslage (29) : (30) \approx 1 : 9 kann man schliessen, dass die Stabilisierung von (30) (B, Schema XXIV) infolge verminderter sterischer Wechselwirkung in der angedeuteten Weise ^{*1)} den Energieverlust, welcher durch Ausweichen aus der koplanaren Lage der beiden Ringe B und C und Uebergang in das gekreuzt konjugierte System entsteht, leicht überwiegt.

Die sehr geringe Bevorzugung von (30) vor (29) ^{*2)} liess die Vermutung zu, dass man durch geeignete Beeinflussung der endozyklischen Form (30) wiederum zum exozyklischen Typ (29) gelangen kann. Dass ein solcher Uebergang zum Beispiel durch Komplexierung von (30) durch ein Metallkation, welches für die Bildung eines Komplexes ein vinyloges Amidinsystem benötigt oder zum mindesten bevorzugt ^{*3)}, tatsächlich auftritt, konnte anhand des Kaliumsalzes von (30) NMR-spektroskopisch gezeigt werden (Schema XXV).

*1) Vgl. oben.

*2) Es handelt sich vermutlich um eine Energiedifferenz in der Grössenordnung einer Kilokalorie.

*3) Die Präferenz solcher Systeme bei der Bildung von Metallkomplexen ist hinreichend bekannt.



Schema XXV

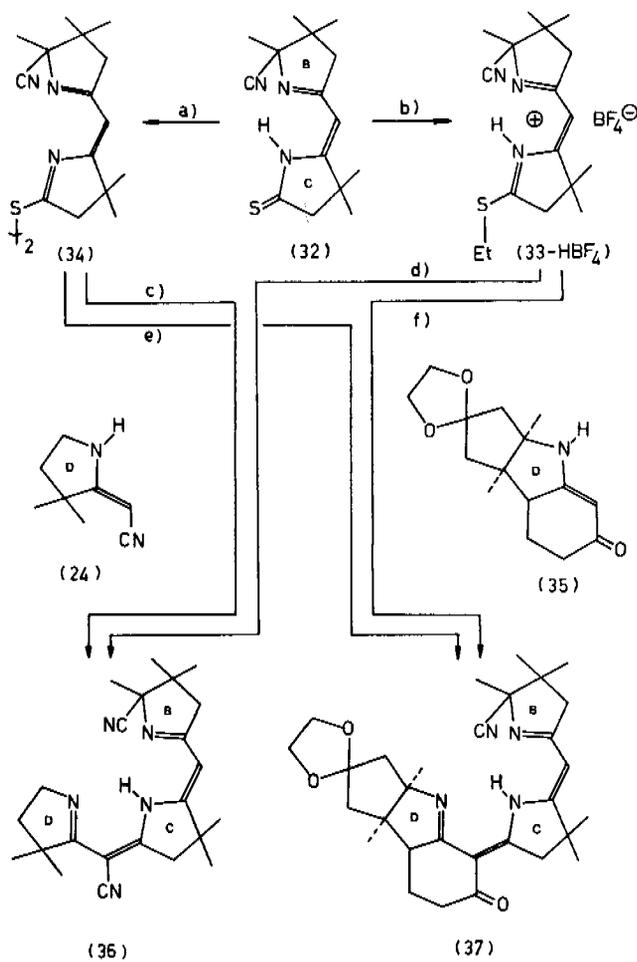
Die treibende Kraft für ein derartiges Verhalten resultiert vermutlich aus der Stabilisierung der negativen Ladung des Ligandensystems durch lineare, planare Anordnung des Chromophorsystems und der damit verbundenen guten Konjugation der beiden Stickstoffatome (vinyloge Amidinresonanz).

B) Kondensationsversuche im Hinblick auf eine
(C-D)-Verknüpfung

Die Planung der Synthese von Vitamin B₁₂, resp. dessen Abbauprodukt Cobyrssäure (vgl. Einleitung), welche in Zusammenarbeit mit dem Team von Prof. R. B. Woodward, Harvard University, Cambridge, U.S.A. angestrebt wird, sah vor, zuerst auf getrenntem Wege die "westliche", Ringe A und D umfassende und die "östliche", Ringe B und C umfassende Hälfte dieses Moleküls aufzubauen *1), um anschliessend gemeinsam an die Verknüpfung der beiden Partialstrukturen zum Corrinringssystem zu gehen.

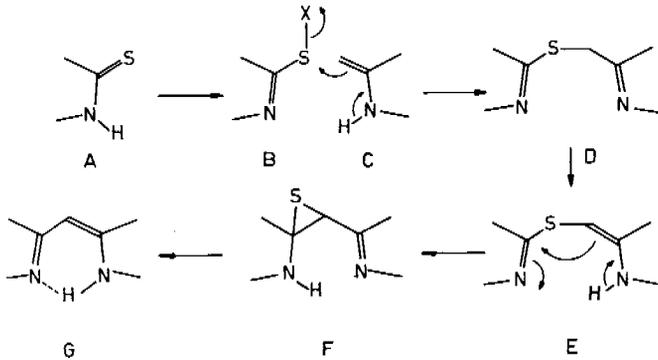
Als in der Endphase der Teilsynthesen die wahrscheinlich zur Kondensation gelangenden Teilstrukturen der östlichen und westlichen Hälften vorausgesehen werden konnten *2), sollte die Kondensationsfähigkeit und die entsprechenden Bedingungen anhand von Modellreaktionen überprüft werden. Dazu wurden die folgenden, in Schema XXVI aufgezeichneten Kondensationsmöglichkeiten gewählt:

-
- *1) Hierbei fiel dem Team von Prof. R. B. Woodward die Synthese der westlichen Partialstruktur zu, während sich das hiesige Laboratorium mit dem Aufbau eines Ringe B und C umfassenden Zwischenproduktes befasste. Dieses geht auf eine Reihe von Arbeiten zurück, an welchen u.a. J. Wild¹³⁾, U. Locher¹⁴⁾, A. Wick¹⁵⁾, P. Loeliger¹⁶⁾, P. Dubs²¹⁾ und R. Wiederkehr (Diss. ETH, im Druck) massgeblich beteiligt waren.
- *2) Nach dem damaligen Verlauf der Synthese der westlichen Partialstruktur wurde mit einem Chromophorsystem im Ring D gerechnet, welches (24), resp. (35) entsprach (A, B, Schema XXIX).



Schema XXVI

Der anfänglich eingeschlagene Weg (a, c/e; Schema XXVI) stellt die Anwendung eines Synthesekonzepts dar, welches in diesem Laboratorium für die Herstellung von vinylogenen Amidinsystemen, wie sie in den makrozyklischen Ringsystemen des Corrins und Corphins mehrfach vorliegen, entwickelt und schon bei der Verknüpfung der Ringe B und C bei der Synthese der rechten Partialstruktur von Vitamin B₁₂ erfolgreich angewendet worden war¹⁶⁾. Dieses Konzept beruht unter anderem darauf, zwei durch eine direkte Kondensationsmethode (z.B. "Iminoestermethode", vgl. Einleitung) nicht verknüpfbare Kondensationspartner vorerst durch eine Brücke (Atom oder Gruppe von Atomen) miteinander zu verbinden, welche unter relativ milden Bedingungen und unter gleichzeitiger direkter Verknüpfung der beiden Kondensationspartner eliminiert werden kann. Im folgenden ist dies für die sog. "S-Brückenmethode" schematisch dargestellt (Schema XXVII).



Schema XXVII

Der bei diesem Verfahren gewählte Kondensationsschritt (B + C → D, Schema XXVII) kann, falls in neutralem Milieu keine Reaktion stattfindet, durch Aktivierung der Enamid-Komponente C (Verstärkung der Donoraktivität durch Ueberführung in ein entsprechendes Metallsalz, vgl. z.B. l. cit. (20)) oder der Komponente B erfolgen (z.B. Säurekatalyse, Erhöhung der Abgangstendenz von X, vgl. l. cit. (16), (20)). Bisher wurde vor allem infolge synthetischer Schwierigkeiten für B (Schema XXVII) meist das durch Oxidation des entsprechenden Thiolactams (A) erhaltene Disulfid für die Kondensation verwendet, wobei als Abgangsgruppe X ein halbes Äquivalent des ursprünglichen Thioamids zurückgebildet wird.

Im vorliegenden Fall (vgl. Schema XXVI) erwies sich Disulfid (34)²⁰ als ein labiles, sich bei Isolierungsversuchen rasch bräunlich verfärbendes, gelbes Öl, welches jeweils vor Gebrauch durch Oxidation von Cyan-thioamid (32)²⁰ mit p-Nitrobenzoylperoxid in Gegenwart von pulverisiertem wasserfreiem Kaliumkarbonat in Monoglym hergestellt und dessen Qualität anhand des IR-Spektrums nach Filtration und Einengen des Filtrats überprüft wurde. Eine rasch vermessene Probe zeigte im UV-Spektrum den erwarteten hypsochromen shift von 335 nm auf 305 nm, im NMR-Spektrum neben Eduktsignalen die Methylenprotonen (8, 8', 13, 13') bei wenig, die Vinylprotonen bei stark nach tieferem Feld verschobenen δ -Werten.

Die anschliessende Kondensation mit (24) resp. (35)^{*1)} erfolgte in Methylenchlorid durch Zugabe von Trifluoressigsäure. Nach mehrtätiger Reaktionsdauer (Raumtemperatur) konnten nach Aufarbeitung und präparativer Schichtchromatographie je ca. 20 % kondensiertes Material (36) resp. (37) gewonnen werden. Erstaunlicherweise konnte weder bei der Reaktion mit dem vinylogenen Amid (35) noch mit dem vinylogenen Aminonitril (24) die Bildung eines S-verbrückten Reaktionsproduktes festgestellt werden, wie wir es auf Grund früherer Erfahrungen erwartet hatten^{*2)}. Dieses Verhalten führte uns dazu, in diesem Falle eine Interpretation im Sinne einer Iminoester-artigen Kondensation in Betracht zu ziehen.

Die Iminoesterkondensation (vgl. Schema II, Einleitung) mit (24) und (35) als Donatorkomponente hatte unter basischen Bedingungen nicht zum Erfolg geführt^{*3)}. Durch die obigen Resultate wurden wir dazu veranlasst, die Thioiminoesterkondensation im Hinblick auf eine Säurekatalyse zu untersuchen (b, d/f; Schema XXVI), wobei sich zeigte, dass tatsächlich eine Reaktion im gewünschten Sinne eintrat.

Als idealste Bedingungen für die Kondensation erwiesen sich die Verwendung eines Äquivalents Säure und mehrstündige (15 - 30 Std.) Reaktionsdauer bei höheren Temperaturen (80 - 100⁰) in Methylenchlorid. Diesen Befund und die Tat-

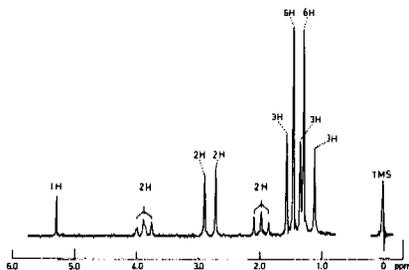
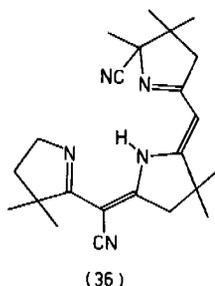
*1) Für die Ueberlassung dieser Modellschubstanz danken wir dem Harvard-Team.

*2) In den meisten Fällen erfordert die Desulfurierung S-verbrückter Kondensate vom Typ E (Schema XXVII) die Verwendung eines Phosphor(III)-derivates als Schwefelakzeptor und höhere Reaktionstemperaturen; nur in wenigen Fällen ist eine spontane Desulfurierung bekannt^{21, 45}).

*3) Auch das Harvard-Team erreichte bei diesen Modellversuchen keine positiven Resultate (interne Mitteilung).

sache, dass bei der Herstellung des Thioiminoesters zunächst das entsprechende Hydroborfluorat (33-HBF₄) entsteht, machte man sich hierbei insofern zunutze, als man das S-alkylierte Produkt ohne Isolierung des zugrundeliegenden Thioiminoesters (33)^{*1)} direkt der Kondensation zuführte (Schema XXVI).

Das auf diese Weise nach 26-stündiger Reaktion von (33-HBF₄) mit dem vinylogenen Aminonitril (24) in Methylenchlorid bei 90° und anschließender Aufarbeitung in 58%-iger Ausbeute kristallin erhaltene trizyklische Kondensationsprodukt (36) weist im UV-Spektrum Absorptionsmaxima bei 371 (4.41), 265(4.50) und 260 nm (4.50) auf. Es gibt sich weiterhin durch einen shift auf 436 (4.79)/277 (4.58) nm bei Säurezugabe auf ausserordentlich klare Weise zu erkennen. Im Dünnschichtchromatogramm manifestiert sich dieses Verhalten sehr schön durch intensive Gelbfärbung des vorher schwach gelblichen Substanzfleckens bei der Behandlung mit Säuredämpfen. Im IR-Spektrum wird die Absorption des nicht konjugierten Nitrils als Schulter der intensiven (C=N)_{stretch}-Schwingung des konjugierten Nitrils bei 2220^s cm⁻¹ gefunden, während das konjugierte Chromophorsystem zu Absorptionen bei 1643^s, 1602^s, 1595^s, 1546^s, 1496^s cm⁻¹ Anlass gibt. Das NMR-Spektrum zeigt bis auf zwei Triplette bei 1.98 (J = 7, 2H) und 3.88 (J = 7, 2H) ppm (Methylengruppen C - 18, C - 19, Ring D) in der Region von 1 bis 4ppm sieben Singlette, von denen zwei je sechs, die übrigen drei Protonen umfassen; das Vinylproton in Stellung 10 erscheint bei 5.29 ppm als Singlett (vgl. Schema XXVIII).



Schema XXVIII

*1) Dieser kann durch rasche, wässrige Aufarbeitung isoliert werden und ist durch die spektralen Daten belegt.

Besonders eindrücklich ist das Massenspektrum, in welchem die peaks $M^+(49)$, $M^+ - HCN(50)$ und $M^+ - HCN - CH_3(100)$ sämtliche anderen auftretenden Spaltprodukte in ihrer Intensität um ein Mehrfaches übertreffen.

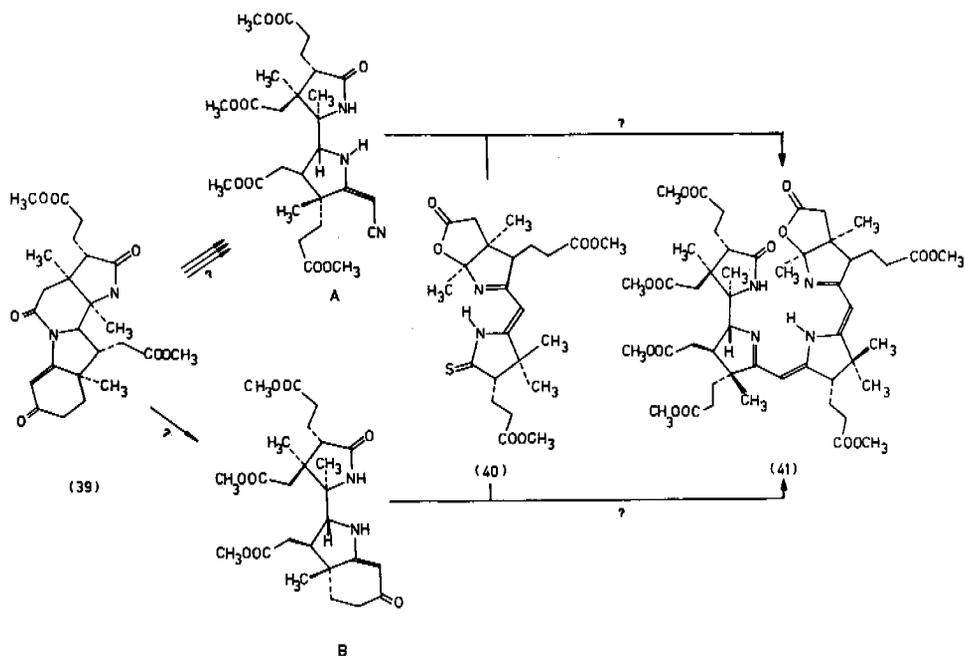
(37) (Schema XXVI) wurde auf ähnliche Weise durch Kondensation des Thioiminoester-hydroborfluorats ($33-HBF_4$) mit dem vinylogenen Amid (35) in Methylenchlorid bei 92° während 24 Std. erhalten. Die dabei erzielte Ausbeute von 37 % kristallinen Materials entspricht nur etwa der Hälfte dessen, was man gemäss quantitativem UV-Spektrum des Rohproduktes hätte erwarten dürfen ^{*1)}. Obwohl die Ursache dieser etwas geringen Ausbeute dahingestellt bleiben soll, vermuten wir, dass unter den Reaktionsbedingungen eine partielle Veränderung der Ketalfunktion von (35) resp. (37) stattfinden kann, welche möglicherweise für diese Diskrepanz verantwortlich ist ^{*2)}. (37) zeigt im UV-Spektrum ein nahezu analoges Verhalten wie (36), indem die Absorptionen bei 368 (4.37), 278 (4.30), 270 (4.29) und 258 (4.26) nm durch Zugabe von Säure einen starken shift auf 438 (4.50)/370(4.15) und 278 (4.38) nm erfahren. Auch hier ist das kondensierte Material im Dünnschichtchromatogramm anhand der intensiven Gelbfärbung bei Behandlung mit Säuredämpfen leicht erkennbar. Im IR-Spektrum erscheint die Nitrilgruppe als schwache Doppelbande bei $2235/2225\text{ cm}^{-1}$, während das Chromophorsystem u.a. Banden bei 1630^S , 1575^S m.Sch. 1557^m , 1520^m , 1482^S zeigt. Das NMR-Spektrum weist sieben Methylgruppen als fünf Singlette im Gebiet von 1.14 - 1.55 ppm auf; weiterhin sind die zwei Methylenprotonensinglette der Ringe C und B bei 2.88 und 3.21 ppm sowie das Vinylprotonensinglett bei 5.57 ppm sichtbar. Das Massenspektrum zeigt als weitaus dominante peaks $M^+(100)$, $M^+ - CH_3(40)$, $M^+ - HCN(27)$, und $M^+ - CH_3 - HCN(82)$, womit auch hier (analog zu (36)) eine relativ geringe Fragmentierungstendenz manifest wird.

Die Uebertragung dieser Methode auf die Synthese von Vitamin B_{12} machte die Herstellung des Thioamides (40) (Schema XXIX) notwendig, wobei damit auch

*1) Dieses zeigt eine Ausbeute von ca. 70 %, bezogen auf $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 368\text{ nm}$; + CF_3COOH 438 nm.

*2) Diese Ketalfunktion ist für das gestellte Problem von durchaus untergeordneter Bedeutung. Infolge der ohnehin schwierigen Aufarbeitung wurde nicht versucht, die Reaktion auf diese Vermutung hin zu überprüfen. Die hohe UV-spektroskopische Ausbeute mag als Hinweis dafür gelten, dass die Kondensation zum richtigen Chromophorsystem in befriedigendem Ausmasse abläuft.

dem Umstand Rechnung getragen wurde, dass Thioamid (40) im Falle eines Versagens der sauren Thioiminoesterkondensation mit (B) *1) (Schema XXIX) das ideale Ausgangsprodukt für Versuche in Richtung einer (eventuell modifizierten) indirekten Kondensation im Sinne der "Schwefelbrücken-Methode" darstellt.

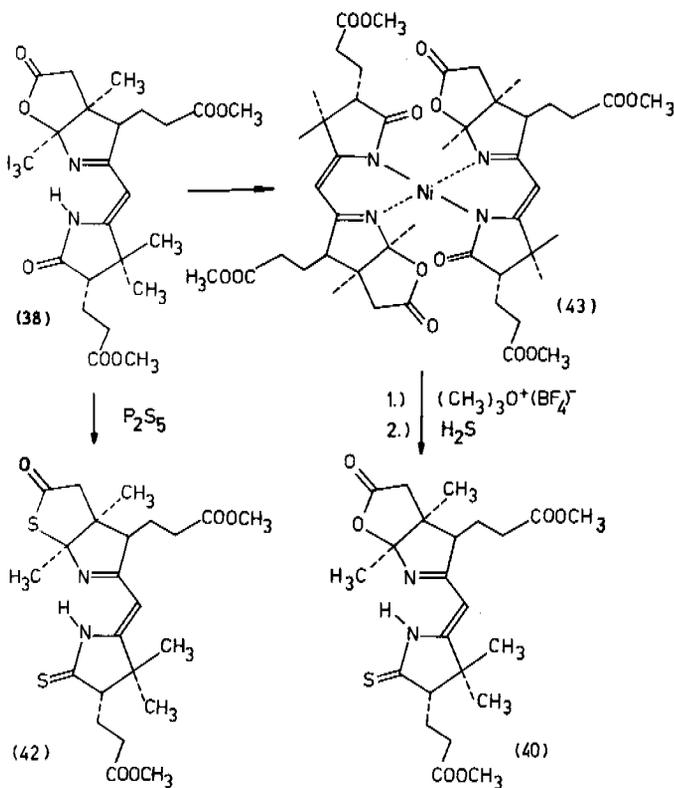


Schema XXIX

*1) Später stellte sich heraus, dass die erwünschten Chromophorsysteme nicht realisiert werden konnten. Im Falle (B) (Schema XXIX) zeigte sich, dass der Stickstoff des Rings D in dieser Form eine grosse Tendenz zum nukleophilen Angriff an der Esterfunktion der Acetyl-Seitenkette (C-2) des Rings A aufweist, wobei (39) zurückgebildet wird. Der Weg führte daher zunächst zu einem Derivat von B, nämlich (47) (Schema XXXII).

Frühere Versuche hatten gezeigt, dass bei der Herstellung von (40) mit Schwierigkeiten zu rechnen war, die mit der relativ komplexen Struktur des als Edukt verwendeten trizyklischen Lactams (38) (Schema XXX) zusammenhing.

So konnte gezeigt werden, dass der Umsatz von (38) mit Phosphorpentasulfid, welches für die Herstellung von Thioamiden aus Amiden am hiesigen Laboratorium in zahlreichen Fällen mit Erfolg verwendet worden war^{16, 20, 21} *1), zum Dithioderivat (42) (Schema XXX) führte, ohne dass (40) in feststellbaren Mengen entstand *2).



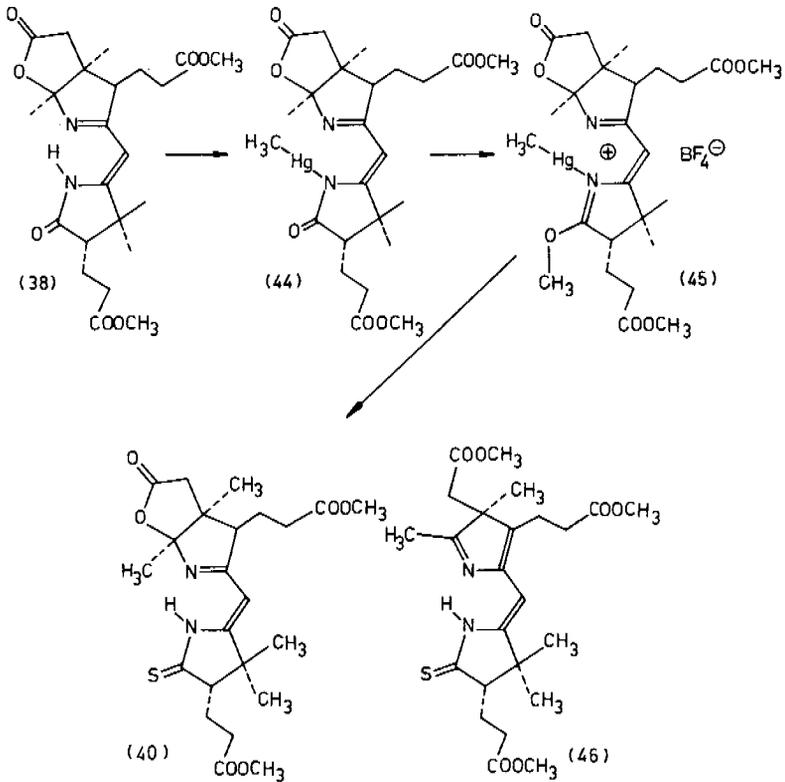
Schema XXX

*1) Vgl. dazu auch S. 26.

*2) B. Golding, unveröffentlichte Arbeit am hiesigen Laboratorium.

Diese Tatsache kann dahingehend interpretiert werden, dass zwischen der Donoraktivität der Lacton- resp. Lactamcarbonylgruppe, wie sie für den ersten Schritt vermutlich erforderlich ist⁴⁶⁾, kein hinreichender Unterschied besteht, welcher eine Differenzierung und damit die Bildung einer mono-sulfurierten Zwischenstufe erlauben würde. Die weitere Möglichkeit, Thioamid (40) durch Ueberführung von (38) in den Methyliminoester und Versetzen desselben mit Schwefelwasserstoff herzustellen, ergab in einer Ausbeute von 32 % das erwünschte Produkt, wobei die eher schlechte Materialbilanz darauf zurückgeführt wurde, dass bei der Alkylierung von (38) mit Trimethyloxonium-borfluorat⁵⁰⁾ zum mindesten teilweise ein Angriff auf den Lactonring stattfindet¹⁶⁾. Eine erhebliche Ausbeutesteigerung konnte durch die Verwendung des Nickelkomplexes (43)¹⁶⁾ (Schema XXX) erzielt werden, in welchem die Lactamcarbonylgruppe eine verstärkte Donoraktivität besitzt, während die Lactonringcarbonylgruppe vermutlich durch die Komplexierung wenig beeinflusst wird.

Dasselbe Konzept wurde in der in Schema XXXI aufgezeichneten Reaktionsfolge, welche eine abermals leicht erhöhte over-all- Ausbeute ((38) → (40)) ergab, verwendet. Dabei wurde der Methylquecksilberkomplex (44) in einer raschen, milden und nahezu quantitativ ablaufenden Reaktion des trizyklischen Amids (38) mit einer Lösung von Methylquecksilber-iso-propylat in iso-Propanol hergestellt; er ist leicht kristallisierbar und kann in Abwesenheit von Wasser und Säuren unter Stickstoff und Lichtausschluss gut gehandhabt werden. Im UV-Spektrum zeigt (44) gegenüber Amid (38) eine bathochrome Verschiebung um 35 nm auf 327 nm (4.27), welche deutlich kleiner ist als diejenige des entsprechenden Nickelkomplexes (43) (339 nm (4.53)). Im IR-Spektrum wird neben dem 5-Ringlacton und den Estergruppen (1775^s resp. 1735^s cm^{-1}) die Lactamcarbonylschwingung bei 1693^m sichtbar, welche somit um 37 cm^{-1} resp. 17 cm^{-1} gegenüber Amid (38) resp. dessen Nickelkomplex (43) nach kleinen Wellenzahlen verschoben ist. Interessant ist weiterhin, dass die restlichen Banden des Chromophorsystems nicht in dem Ausmasse nach kleinere Wellenzahlen verschoben sind, wie dies im Nickelkomplex (43) der Fall ist; vermutlich ein Hinweis darauf, dass CH_3Hg^+ eine sehr viel geringere Tendenz zur zusätzlichen Koordinierung mit dem Stickstoff des Ringes B aufweist als das koordinativ vierwertige Ni^{2+} -Kation. Das NMR-Spektrum zeigt sechs Methylprotonensinglette bei 1.18, 1.27, 1.34, 1.46, 3.68 und 3.73 ppm, welche



Schema XXXI

somit nahezu bei gleichem Feld auftreten wie im Ausgangs-enamid (38) ^{*1)}; lediglich das Singlett des Vinylprotons ist um 0.17 ppm nach höherem Feld verschoben und findet sich bei 4.90 ppm. Die Methylquecksilbergruppe gibt sich anhand des

*1) Das Auftreten einer Signalschar, in welcher die vier Methylgruppen zwischen 1.0 und 2.0 ppm als vier Singlette (3H) erscheinen, ist für die 8β-Epimeren charakteristisch (vgl. (38), (40)¹⁶⁾), während die entsprechenden 8α-Epimeren nur drei Singlette zeigen, wovon eines sechs Protonen umfasst. Während die Konfigurationserhaltung im Falle des Nickelkomplexes (42) bewiesen ist¹⁶⁾, vermuten wir auch hier auf Grund des NMR-Spektrums eine Erhaltung der Konfiguration des Zentrums C-8 (β).

Methylprotonensingletts bei 0.94 ppm zu erkennen, welches durch die teilweise Aufspaltung in ein Dublett ($J(\text{CH}_3, ^{199}\text{Hg}) = 202 \text{ cps}$)^{*1)} in seiner Intensität etwas geschwächt ist (80-90%)^{*2)}.

Die in Schema XXXI dargestellte Herstellungsweise von Thioamid (40) erfordert einen relativ grossen experimentellen Aufwand, indem (44) vor allem in Lösung sehr säure- und (45) ausserordentlich hydrolyseempfindlich ist. (44) wird im wesentlichen quantitativ gebildet und wurde meist als Rohkristalliat (IR-Kontrolle) weiter verarbeitet. Die Alkylierung mit Trimethyloxonium-borfluorat⁵⁰⁾ erfolgte in Methylenechlorid unter Stickstoff in einer verschlossenen Ampulle. Die nach ca. 24-stündiger Reaktionsdauer bei Raumtemperatur erhaltene hellgelbe Lösung^{*3)} wurde anschliessend in einer Bombe bei Raumtemperatur mit einem Gemisch von flüssigem Schwefelwasserstoff und Diisopropyläthylamin in Kontakt gebracht, über Nacht stehen gelassen und nach wässriger Aufarbeitung und Chromatographie bei 0° Thioamid (40) in einer over-all Ausbeute (38)→(40) gewonnen, welche zwischen 30 und 50% schwankte^{*4)}.

Bei der Verwendung von 140% Trimethyloxonium-borfluorat für die Ueberführung von (44) in den entsprechenden Iminoesterkomplex (45) konnte die Bildung einer geringen Menge eines Nebenproduktes beobachtet werden (ca. 4%), welchem wir aufgrund der spektralen Daten und der Herstellung auf anderem Wege die Struktur (46) (Schema XXXI) zuordnen. Dies geht u.a. aus dem NMR-Spektrum hervor, welches eine sehr grosse Aehnlichkeit mit demjenigen von (26)^{*5)} aufweist^{*6)}.

Die Situation des Syntheseprojekts von Vitamin B₁₂ war eher entmutigend, als sich die Darstellung von B (Schema XXIX) nicht verwirklichen liess. Zahlreiche Versuche im Sinne einer Thioiminoesterkondensation (b→f, Schema XXVI) mit dem damals verfügbaren Derivat der westlichen Hälfte (47, Schema XXXII), welches als vinyloger Iminoester des erwünschten Amids (B, Schema XXIX) eine

*1) Vgl. dazu R. Scheffold⁴⁷⁾.

*2) ¹⁹⁹Hg, Kernspin I=1/2, Häufigkeit 16.92%.

*3) Bei früheren Ansätzen war die Alkylierung anhand des IR-Spektrums kontrolliert worden.

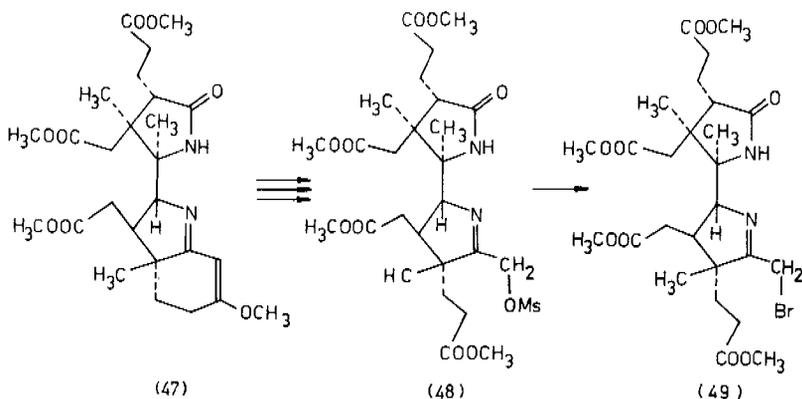
*4) Die Ausbeuteschwankung ist relativ gross und schwer kontrollierbar.

*5) P. Loeliger¹⁶⁾, vgl. auch S. 33, theoretischer Teil A2.

*6) (46) konnte nur als gelbes, nicht sehr stabiles Oel erhalten werden und wurde nicht näher untersucht.

sehr viel geringere Donatorstärke im gewünschten Sinne aufweist, hatten nicht zum Ziel geführt; die entsprechende Disulfidkondensation (a \rightarrow e, Schema XXVI) schien nicht sehr vielversprechend, da in den Modellreaktionen nur mässige Ausbeuten erzielt worden waren und die Herstellung des Disulfids der östlichen Seite sehr zweifelhaft schien *1).

Erst die erfolgreiche Synthese des α -Iminobromids (49) in einer vier Stufen umfassenden, vom Harvard Team ausgearbeiteten Reaktionsfolge *2) erlaubte eine wesentlich optimistischere Beurteilung der Lage (Schema XXXII).

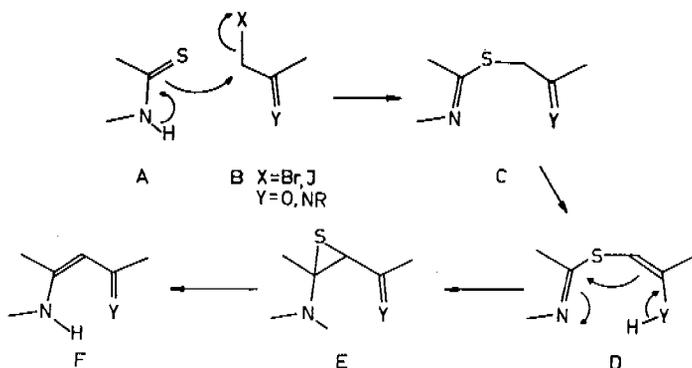


Schema XXXII

Die Verfügbarkeit von α -Iminobromid (49) erlaubte uns, eine Modifikation der ursprünglichen "S-Brückenmethode" in Anwendung zu bringen, welche eine wertvolle Ergänzung der früheren Kondensationsmethoden darstellt und deren erfolgreiche Anwendung in zahlreichen Fällen gezeigt werden konnte ²¹⁾ (Schema XXXIII).

*1) Die Schwierigkeiten, welche bei sauren Kondensationen der in Schema XXVI dargestellten Art auftreten, konnten später in einem anderen Zusammenhang aufgezeigt werden (vgl. S. 56 ff.).

*2) Diese wird ausgehend von (39) (Schema XXIX) am hiesigen Laboratorium durchgeführt, soweit dies unseren Bedarf betrifft. (F. Karrer, P. Schneider).



Schema XXXIII

Die schematische Darstellung (Schema XXXIII) zeigt als ersten Schritt die nukleophile Substitution eines Halogenanions (oder einer anderen Abgangsgruppe X) an einem Kohlenstoffatom, welches in α -Stellung eine Carbonyl- oder Imino-Gruppe trägt. Die Voraussetzung für den weiteren Ablauf bildet die Enolisierung des primär gebildeten S-verbrückten Produktes (C) zu (D)^{*1)}, welches schliesslich (meist in Gegenwart eines Phosphor(III)-derivates^{*2)} den Schwefel (möglicherweise über das Episulfid (E)) verliert.

In Anwendung dieses Kondensationsprinzips wurde das in situ aus dem α -Iminomesylat (48)^{*3)} hergestellte α -Iminojodid (50) (Schema XXXIV) in Acetonitril mit der äquivalenten Menge Thioamid (40) versetzt und als Base Tetraäthylammonium-fluorid^{*4)} zugegeben. Nach zwölfstündiger Reaktionsdauer wurde die tiefgelbe Reaktionslösung, welche nach UV-Spektrum einem nahezu quantitativen Umsatz entsprach, durch Ausschütteln und Chromatographie aufgearbeitet, wobei

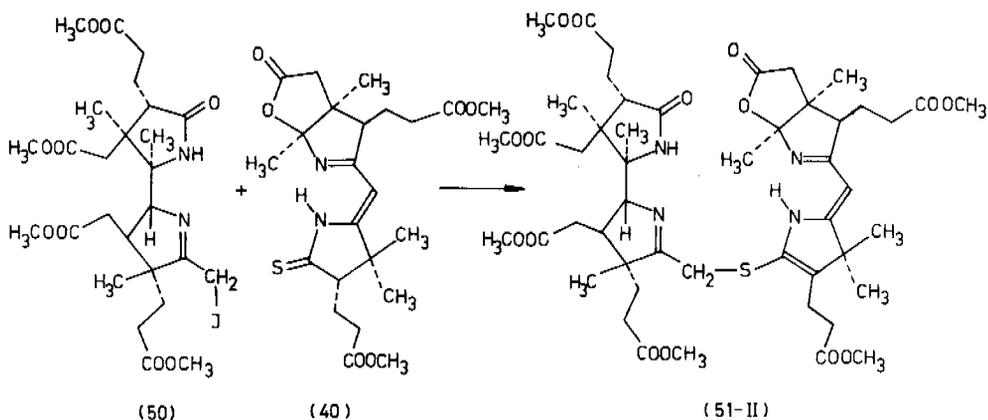
*1) (D) (Schema XXXIII) ist mit dem primären Reaktionsprodukt der ursprünglichen Version der "S-Brückenmethode" identisch (vgl. Einleitung, Schema III).

*2) Meist Triphenylphosphin oder Triäthylphosphit.

*3) α -Imino-mesylat (48) wird am hiesigen Laboratorium nach einer Vorschrift des Harvardteams in einer dreistufigen Reaktionsfolge aus (47) hergestellt (Schema XXXII).

*4) Die basische Kondensation mit Kalium-tert.-butylat bot zu dieser Zeit ein verwirrendes Bild, weshalb zunächst dieser starke Protonenakzeptor⁴⁸⁾ verwendet wurde.

in einer mässigen Ausbeute (40% *1)) ein gelbes Oel erhalten wurde, welchem wir die Struktur (51-II) zuordnen.



Schema XXXIV

Das auf diese Weise hergestellte S-verbrückte Kondensat (51-II) weist im UV-Spektrum zwei Maxima bei 352 nm und 288 nm auf, welche bei Säurezugabe einen shift auf 375 nm erleiden. In optischem Feinsprit erfolgt der Zerfall zum trizyklischen Amid (38) in 10 Std. zu ca. 60 %. Im IR-Spektrum zeigt (51-II) die 5-Ringlacton-, Ester- und 5-Ringlactamcarbonylschwingungen bei 1765^m, 1732^s und 1693^m cm⁻¹, während das Chromophorsystem zu zwei weiteren Banden bei 1627^m und 1495^w cm⁻¹ Anlass gibt *2).

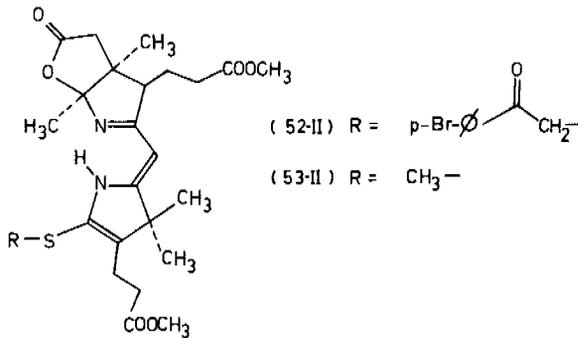
Damit befindet sich (51-II) in naher spektraler Uebereinstimmung mit zwei Verbindungen, welche man ebenfalls als "S-verbrückt" ansprechen darf und wir aufgrund des chronologischen Auftretens Chromophortyp II nennen (Schema XXXV).

(52-II) und (53-II) zeigen im UV-Spektrum mit 346/259 nm; +(H⁺): 374/262 nm und 352 nm; +(H⁺): 373 nm Absorptionsmaxima, welche das zu (51-II) analoge Ver-

*1) Wahrscheinlich trat auf dem Dünnschichtchromatogramm partielle Zersetzung ein.

*2) Die Versuche wurden in Substanzmengen (1-10 mg) durchgeführt, welche eine eingehendere Charakterisierung nicht erlaubten.

halten deutlich belegen; auch die IR-Banden sind, soweit sie dem Chromophor-system der Ringe B-C zuzuordnen sind, sehr ähnlich: 1768^S , 1735^S , (1680^m) , 1625^m , (1588^S) , 1495^m cm^{-1} , resp. 1790^m , 1742^S , 1620^m , 1495^W cm^{-1} für (52-II) resp. (53-II) *1).



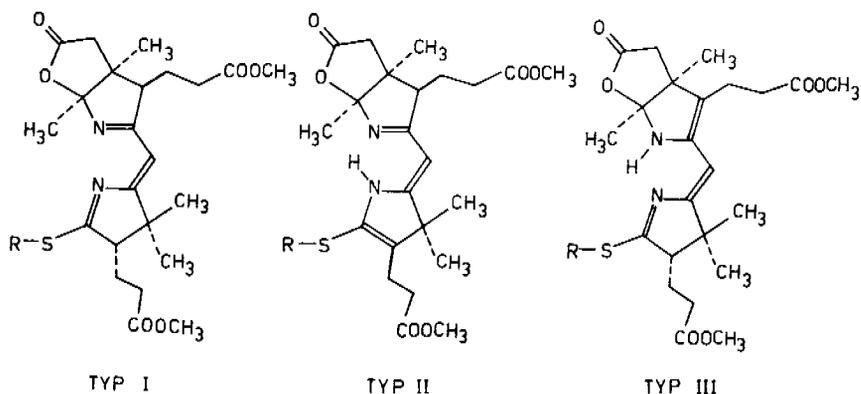
Schema XXXV *2)

Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass uns das Auftreten verschiedener Chromophortypen (Schema XXXVI) bei der Kondensation der westlichen Partialstruktur ((49), Schema XXXII; (50), Schema XXXIV) mit dem trizyklischen Thioamid (40) (östliche Partialstruktur) zu (51) anfänglich erhebliches Kopfzerbrechen bereitete. Dies umso mehr, als es uns trotz intensivem Bemühen nicht gelang, (51-II) gemäss Schema XXXIII zu desulfurieren *3).

*1) D. Becker, unveröffentlichte Arbeit am hiesigen Laboratorium. Das IR-Spektrum von (53-II) wurde in Tetrachlorkohlenstoff vermessen.

*2) Der Methylthioiminoester (53) wurde am hiesigen Laboratorium von D. Becker untersucht.

*3) Vgl. dazu die Zusammenstellung im praktischen Teil.



Schema XXXVI

In Zusammenarbeit mit dem Harvard Team gelang es, die verschiedenen Chromophortypen I, II, III (Schema XXXVI) experimentell wie folgt zu erfassen: Typ II ist in allen Fällen das thermodynamisch kontrollierte Produkt, welches durch Säurekatalyse in einer raschen, irreversiblen Isomerisierung aus den Typen I und III entsteht; er zerfällt in saurem, wasserhaltigem Medium langsamer als I und III. (UV ca. 350 nm, $+(H^+)$: ca. 375 nm).

Typ I ist das kinetisch kontrollierte Produkt und ist durch das UV-Spektrum (ca. 310 nm, $+(H^+)$: ca. 365 nm) und einen äusserst raschen Zerfall in saurem, wässrigem Milieu charakterisiert. Er entsteht bei basischer Kondensation mit Kalium-tert.-butylat in einem Gemisch von tert.-Butanol und Tetrahydrofuran (1:1). Durch Chromatographie an basischem Alox geht Typ I über in Typ III, welcher durch sein UV-Spektrum (332 nm/273 nm, $+(H^+)$: 316 nm) charakterisiert und einer Entschwefelung im Sinne (D \rightarrow F) (Schema XXXIII) zugänglich ist.

Die Zuordnung der verschiedenen Chromophorsysteme zu den verschiedenen Typen ist nicht streng fundiert und ist zum Beispiel durch die Instabilität der Typen I und III erschwert; nur im Falle von (53-II) konnte die Enolisierung im Ring C dadurch wahrscheinlich gemacht werden, dass die saure Hydrolyse in deu-

teriertem Wasser und die anschliessende Ozonisierung *1) zum Ring C entsprechenden Succinimid führt, welches nach NMR-Spektrum in Stellung 13 Deuterium trägt *2).

Hinweise für die richtige Zuordnung sind z.B. aus der Tatsache zu entnehmen, dass in den entsprechenden Modellen (vgl. dazu Thioiminoester (33), Schema XXVI) Enolisierungen im Sinne des Schemas XXXVI nicht nachweisbar sind, indem "Typ I" aus saurem Milieu ohne weiteres isoliert und charakterisiert werden kann. Weiterhin scheint die Annahme, dass im thermodynamisch stabilsten Typ II (Schema XXXV) eine relativ günstige vinyloge Amidinresonanz zur Wirkung kommt, chemisch vernünftig und durch das oben beschriebene Deuterierungsexperiment belegt; für Typ III bleibt somit keine grosse Wahl mehr zu treffen. Aus den Geschwindigkeiten des Säurezerfalls in wässrigem Milieu, die der Entschwefelung (D → F, Schema XXXIII) parallel zu gehen scheint, darf weiterhin geschlossen werden, dass in den Typen I und III Chromophorsysteme vorliegen, welche einem nukleophilen Angriff nach vorangehender Komplexbildung leichter zugänglich sind als in Typ II, was anhand Schema XXXVI leicht eingesehen werden kann *3).

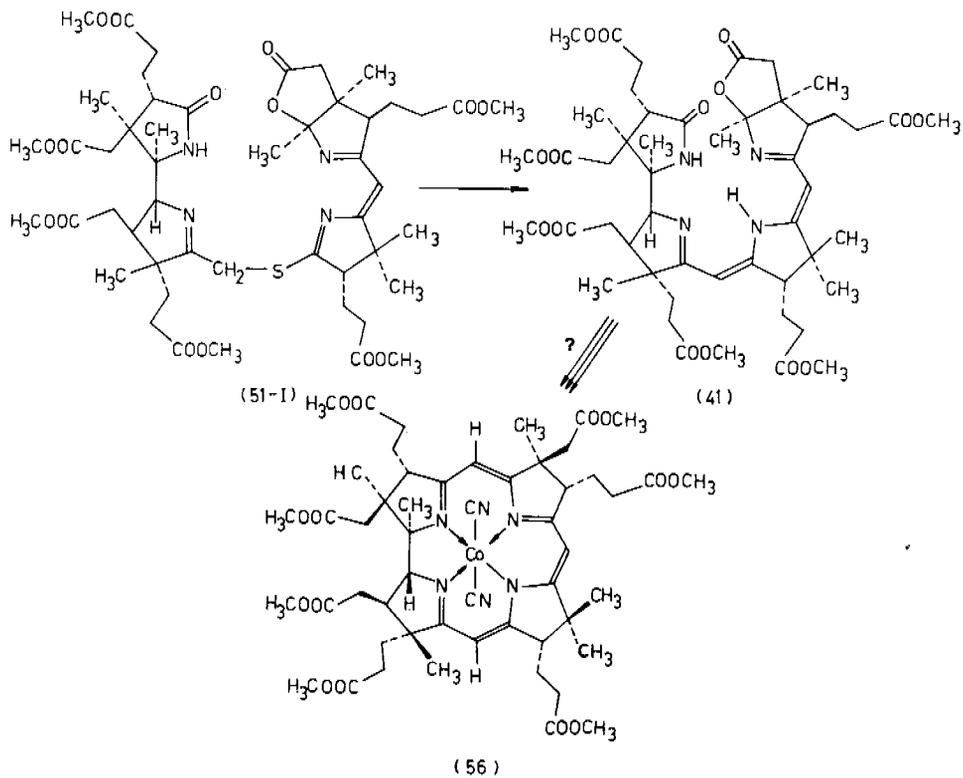
Abschliessend sei darauf hingewiesen, dass zum Zeitpunkt des Abschlusses dieser Arbeit die erfolgreiche Durchführung der Kondensation im Sinne des Schemas XXXIII bekannt war, wobei man so vorging, dass der thermodynamisch kontrollierte, nicht desulfurierbare Typ II (Schema XXXVI) durch basische Kondensation mit Hilfe von Kalium-tert.-butylat vermieden, das S-verbrückte Zwischenprodukt (51-I) durch Ueberführung in den Methylquecksilberkomplex stabilisiert *3) und mit Triphenylphosphin-Bortrifluorid in Benzol in einer guten overall Ausbeute zu (55) desulfuriert wurde. Das Problem der Synthese von Vitamin B₁₂ konzentriert

*1) Vgl. P. Loeliger ¹⁶⁾.

*2) Unveröffentlichte Resultate des hiesigen Laboratoriums (D. Becker).

*3) Hier wird auf besonders eindrückliche Weise klar, wie gefährlich die oft sehr nützlichen Modelluntersuchungen bei der Synthese eines derart komplexen Moleküls im Grunde sind. Insbesondere wird klar, dass eine saure Thioiminoesterkondensation im Sinne des Schemas XXVI (b → f) durch die Bildung des Chromophortyps II (Schema XXXVI) in saurem Milieu nur geringe Aussicht auf Erfolg hat. Da basische Bedingungen bei den Modellreaktionen keine positiven Resultate geliefert hatten, scheint die Möglichkeit der direkten Iminoesterkondensation ausgeschlossen.

sich gegenwärtig (Dezember 1968) auf die Verknüpfung der Ringe A und B zum desmethylierten Heptaester (56) (Schema XXXVII).



Schema XXXVII

EXPERIMENTELLER TEIL

Für die Bestimmung der analytischen Daten danke ich folgenden Herren und ihren Mitarbeitern:

Herrn W. Manser für die Analysen, welche in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter seiner Leitung ausgeführt wurden.

Herrn P.-D. Dr. J. Seibl für die Massenspektren, aufgenommen auf den Massenspektrographen Hitachi RMU/6A resp. 6D mit Direktzuführung. Ionisationsenergie 70 eV.

Herrn Prof. Dr. W. Simon für

IR-Spektren, aufgenommen auf den Gitterspektrographen Perkin Elmer 125 und 257, sowie IR-Spektrograph PE 21^{*1)}

(Intensitäten: s stark, m mittel, w schwach, vw sehr schwach; br breit, sh scharf, m. Sch. mit Schulter)

UV-Spektren, aufgenommen auf Cary Spektrograph Modell 14, sowie UV-Spektrograph PE 137^{*1)}. Wellenlänge in Nanometern ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$), in Klammern hinter den Werten für die Wellenlängen sind die $\log \epsilon$ -Werte angegeben.

NMR-Spektren, aufgenommen auf Varian Spektrometer A60 und HA 100 (60 MHz resp. 100 MHz)^{*1)}.

Sämtliche Werte beziehen sich auf Tetramethylsilan als Referenz ($\delta = 0 \text{ ppm}$); chemische Verschiebung in ppm, Spin-Spin Wechselwirkungen J in cps (Hz).

s Singlett, d Dublett, t Triplett, q Quadruplett, m Multiplett.

pK_{MCS}^{*}-Werte: Definition und Bestimmung siehe W. Simon⁴⁹⁾.

*1) Falls nicht anders vermerkt, wurden die Spektren aufgenommen auf den Modellen PE 257 (IR), PE 137 (UV) und A-60 (NMR).

Sämtliche Temperaturen sind in °Celsius angegeben.

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden im offenen Röhrchen in einer Apparatur nach Dr. Tottoli bestimmt.

Die Dünnschichtchromatogramme wurden, falls nicht anders vermerkt, mit Jod entwickelt.

Für die Herstellung wurden benützt:

- Kieselgel G für die Dünnschichtchromatographie nach Stahl (Merck), aktiviert bei 130°
- Silicagel PF₂₅₄ Merck für präparative Schichtchromatographie, aktiviert bei 130°
- Aluminiumoxid neutral Fluka, für Dünnschichtchromatographie, aktiviert bei 130°
- Alox PF₂₅₄ neutral (Merck), für präparative Schichtchromatographie, aktiviert bei 130°.



Zu einer feinen Suspension von 1.08 g (4.63 mMol) Silbersalz (2c)^{*1)} in 50 ml Chloroform^{*2)} wurden bei 0° unter kräftigem Rühren 2.69 ml (4.69 mMol) einer 1.73 molaren Lösung von Acetylcyanid^{*3)} in Monoglym^{*4)} langsam zuge- tropft und das Reaktionsgemisch anschliessend unter Stickstoff und Lichtausschluss 23 Std. bei 0° bis ca. 25° weitergerührt. Man versetzte mit ca. 20 ml einer 2 N wässrigen Natriumcyanidlösung und arbeitete mit Aether auf (waschen mit 1 N Soda- und dann mit gesättigter Kochsalzlösung). Nach dem Einengen der mit Na- triumsulfat getrockneten vereinigten Aetherauszüge erhielt man 688 mg (ca. 100%) gelblicher Kristalle, welche nach UV-Spektrum ($\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 283 \text{ nm}$ (4.08)) 60 - 65% C-Acylierungsprodukt (13) entsprachen. Das NMR-Spektrum zeigte neben der Hauptkomponente (13) höchstens 10% β, β, γ -Trimethyl- γ -hydroxy-butylolactam (8a), ca. 8% β, β -Dimethyl- γ -methyliden-butylolactam (2) und höchstens 3% N-Acylierungsprodukt (12). Kristallisation aus Methylenchlorid/Hexan und an- schliessende Sublimation bei 90 - 100°/0.005 Torr lieferte 430 mg (56%) farblos- es C-Acylierungsprodukt (13) vom Smp. 125 - 127°.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$	ber.	C 64.65	H 7.84	N 8.38
	gef.	64.73	7.86	8.43

UV(EtOH): $\lambda_{\max} = 283 \text{ nm}$ (4.28)
(Cary 14)

IR(CHCl_3): u. a. Banden bei 3300^m, 1740^s m. Sch. 1720^m, 1660^s,
(PE 21) 1587^s cm^{-1}

NMR(CDCl_3): 1.33(s, 6H), 2.20(s, 3H), 2.36(s, 2H), 5.46(s, 1H) ppm

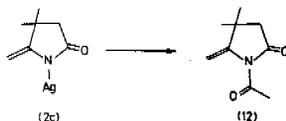
MS: spezifische Massen $m/e \approx 13\%$
167(M^+ , 50), 152($\text{M}^+ - 15$, 100), 110(14), 96(20)

*1) Vgl. W. Häusermann¹⁹⁾.

*2) Chloroform, absolutiert durch Chromatographie an Alox bas. Woelm, Akt. I.

*3) U. Drehmann, H. J. Born, J. prakt. Chem. 5, 200 (1957).

*4) Monoglym, Aethylenglykol-dimethyläther, Fluka AG. Buchs SG, dest. über Lithiumaluminiumhydrid.



Eine Suspension von 1.00 g (4.32 mMol) Silbersalz (2c)^{*1)} in 30 ml Chloroform^{*2)} wurde bei 0° mit einer Lösung von 530 mg (4.33 mMol) Acetylbro- mid^{*3)} in 1.15 ml Chloroform^{*2)} versetzt und unter Stickstoff bei 0° bis ca. 25° während 18 Std. unter Lichtausschluss gerührt. Nach Abnutschen durch Cel- lit, waschen mit Chloroform und Entfernung des Lösungsmittels verblieben 835 mg eines gelblichen, öligen Reaktionsproduktes, dessen NMR-Spektrum prak- tisch nur die charakteristischen Signale des N-Acylierungsproduktes (12) (Singlet- te bei 1.28/2.44/2.59 ppm; Dublette bei 4.74 und 5.84 ppm; vgl. unten) auf- wies^{*4)}. Das Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Chloroform/Benzol 1:1) zeig- te neben einem Hauptflecken (12) Spuren von zwei langsamer wandernden Flecken, welche dem Ausgangsenamid (2) und dem C-Acylierungsprodukt (13) hätten entspre- chen können.

Die Charakterisierung des N-Acetyl- β,β -Dimethyl- γ -methyliden-butyrilac- tams (12) erfolgte an einer Probe, die durch Acylierung des Kaliumsalzes von Enamid (2)^{*5)} mit Acetylchlorid^{*3)} in Acetonitril erhalten worden war. Farblos- es Oel, Sdp. ca. 50°/0.005 Torr.

$C_9H_{13}ON_2$	ber.	C 64.65	H 7.84	N 8.38
	gef.	64.45	8.01	8.40

UV(EtOH): $\lambda_{max} = 237 \text{ nm (3.47)}$
(Cary 14)

IR($CHCl_3$): u. a. Banden bei 1750^S, 1708^S, 1645^S m. Sch. 1655^W cm^{-1}
(PE 21)

*1) Vgl. W. Häusermann¹⁹⁾.

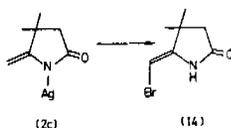
*2) Chloroform wurde durch Chromatographie an Alox bas. Woelm, Akt. I, ab-
solutiert.

*3) puriss. Stegfried AG, Zofingen.

*4) Sehr schwache Fremdsignale um 1.1, 1.34, 2.23, 2.33 und 4.1 - 4.3 ppm,
summierte Intensität ca. 10 - 15% der Intensitätssumme der Signale von (12),
Vinylproton-Signal des C-Acylierungsproduktes (13) bei 5.46 ppm nicht beob-
achtbar, Empfindlichkeit $\geq 3\%$.

*5) Vgl. R. Scheffold²²⁾.

NMR(CDCl₃): 1.28(s, 6H), 2.43(s, 2H), 2.58(s, 3H), 4.73(d, J = 1.5, 1H),
5.81(d, J = 1.5, 1H) ppm



Eine Suspension von 212 mg (0.91 mMol) Silbersalz (2c) ^{*1)} in 5 ml Monoglym ^{*2)} wurde unter kräftigem Rühren bei 0° tropfenweise mit einer Lösung von 97 mg (0.91 mMol) Bromcyan ^{*3)} in 5 ml Monoglym ^{*2)} versetzt und abschliessend 16 Std. bei 0° bis ca. 25° unter Stickstoff und Lichtausschluss gerührt. Die Aufarbeitung mit Natriumthiosulfatlösung und Aether, sowie Trocknen der vereinigten Aetherextrakte mit wasserfreiem Natriumsulfat und Einengen ergab 171 mg (92%) eines kristallisierenden Rohproduktes (nach NMR-Spektrum zu ca. 90% C-Brom-enamid (14) ^{*4)}), welches nach Kristallisation aus Methylenchlorid/Hexan und Sublimation bei 95°/5 · 10⁻³ Torr 146 mg (78%) farblose Kristalle vom Smp. 103 - 104° lieferten. Zur Analyse gelangte eine nochmals umkristallisierte Probe vom gleichen Schmelzpunkt.

C ₇ H ₁₀ ONBr	ber.	C 41.20	H 4.94	N 6.86
	gef.	40.90	5.08	6.87

UV(EtOH): $\lambda_{\max} = 231 \text{ nm (4.04)}$
(Cary 14)

IR(CHCl₃): u. a. 3420^w_{sh}, 3200^w_{br}, 1722^s, 1665^s cm⁻¹
(PE 21)

NMR(CDCl₃): 1.31 (s, 6H), 2.46(s, 2H), 5.13(s, 1H), 7.2 - 8.0 (br, NH) ppm

^{*1)} Vgl. W. Häusermann ¹⁹⁾.

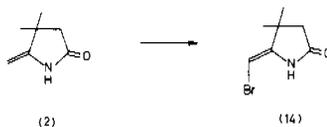
^{*2)} Monoglym, Aethylenglykol-dimethyläther purum Fluka AG. Buchs SG., dest. über Lithiumaluminiumhydrid.

^{*3)} Bromcyan purum Fluka AG. Buchs SG.

^{*4)} Die Signale des Dibrom-enamids waren in einer Intensität von ca. 10% (bezüglich C-Brom-enamid (14)) bei 1.50(s, 6H) und 2.55(s, 2H) ppm beobachtbar.

MS: spezifische Massen m/e, peaks \cong 20%
 205(M⁺, ⁸¹Br, 87), 203(M⁺, ⁷⁹Br), 190(M⁺-15, ⁸¹Br, 100),
188(M⁺-15, ⁷⁹Br, 100), 96(30), 83(37), 81(23), 65(23), 55(27),
 41(37)

Das Produkt war nach Mischschmelzpunkt, UV-, IR- und NMR-Spektrum mit einer Probe von C-Brom-enamid (14) identisch, welche durch Bromierung von Enamid (2) mit Brom in Methylenchlorid erhalten worden war *1).



Eine Lösung von 1.0 g (8.0 mMol) Enamid (2) in 50 ml Methylenchlorid *2) wurde bei -60° bis -50° tropfenweise mit 27.5 ml (8.0 mMol) *3) einer 0.29 molaren Bromlösung in Methylenchlorid *2) versetzt. Nach einstündigem Rühren in der Kälte wurden 13.8 g (0.14 Mol) wasserfreies Kaliumkarbonat zugegeben, bei Raumtemperatur 3 Std. weitergerührt und anschliessend durch Cellit filtriert.

Nach Einengen des Filtrats am Rotationsverdampfer und Kristallisation des Rohprodukts aus heissem Hexan wurden 1.175 g (72%) farblose Kristalle vom Smp. 105 - 108° erhalten.

Zur Analyse gelangte eine zweimal aus Hexan umkristallisierte und einmal sublimierte (90 - 95° / 0.01 Torr) Probe vom Smp. 108 - 109°.

*1) Vgl. unten.

*2) Methylenchlorid 1 x dest. Phosphorpentoxid.

*3) Bei der Verwendung von 2.6 Äquivalenten Brom wurde das Dibromderivat, β,β -Dimethyl- β -(dibrommethyliden)-butyrolactam, erhalten; Smp. 126 - 130°.

UV(EtOH): $\lambda_{\max} = 242 \text{ nm}$ (4.20)

IR(CHCl₃): u.a. Banden bei 3410^w_{sh}, 3220^w_{br}, 1734^s m. Sch. 1723^s,
 1635^m, 1473/1465^w, 1155^m cm⁻¹

NMR(CDCl₃): 1.50 (s, 6H), 2.53 (s, 2H) ppm

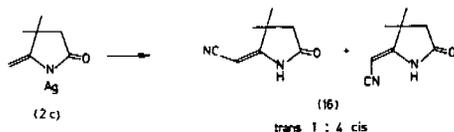
C ₇ H ₁₀ ONBr	ber.	C 41.20	H 4.94	N 6.86	Br 39.16
	gef.	41.06	5.08	6.86	39.21

UV(EtOH): $\lambda_{\text{max}} = 230 \text{ nm (4.09)}$
(Cary 14)

IR(CHCl₃): u. a. Banden bei 3430^w_{sh}, 3210^{vw}_{br}, 3120^{vw},
(PE 21) 1725^s m. Sch. 1745^m, 1668^s, 1300^s, 1114 cm⁻¹

NMR(CDCl₃): 1.30(s, 6H), 2.45(s, 2H), 5.09(s, 1H) ppm

(Versuch von R. Wiederkehr)



Eine Suspension von 7.44 g (32.1 mMol) Silbersalz (2c)^{*1)} in 60 ml Chloroform^{*2)} wurde bei 0° unter kräftigem Rühren während 15 Min. mit 30 ml (117 %) einer 1.25 molaren Lösung von Chlorcyan in Diäthyläther^{*3)} versetzt und anschliessend 25 Std. bei 0° bis ca. 25° unter Stickstoff und Lichtausschluss weitergerührt. Die Aufarbeitung (Filtrieren durch Cellit, Ausschütteln mit 2 molarer Natriumthiosulfatlösung und Methylenchlorid, Trocknen der Methylenchloridextrakte mit wasserfreiem Natriumsulfat) ergab nach Einengen und Trocknen 3.87 g (80 %) eines gelblichen Kristallisats, welches nach NMR-Spektrum einem (CN/NH)-cis:trans Gemisch von C-Cyan-enamid (16) in einem Verhältnis von ca. 4:1 entsprach^{*4)}. Die zweimalige Umkristallisation aus Methylenchlorid/Hexan ergab 2.00 g (41%) eines farblosen Kristallisats vom Smp. 150 - 153°, welches nach UV- und IR-Spektrum mit einer aus einem analogen Voransatz gewonnenen, analysierten Probe von (16) identisch, und nach Dünnschicht-

*1) Vgl. W. Häusermann¹⁹⁾.

*2) Chloroform wurde durch Chromatographie an Alox bas. Woelm, Akt. I, absolutiert.

*3) Diäthyläther absolut, über Natrium, Fluka AG., Buchs SG.

*4) Fremdsignale zwischen 1.10 und 1.45 ppm, 2.0 und 2.4 ppm; Intensität ca. 25% der Intensitätssumme von (16). Vgl. dazu auch S. 68.

chromatogramm (Silicagel, Benzol:Aethylacetat 1:4, Rf 0.66) einheitlich war ^{*1)}. Eine weitere Portion, 646 mg (13.5 %) vom Smp. 113 - 116^o, zeigte ein IR-Spektrum, welches bis auf eine neue Bande bei ca. 1160^m cm⁻¹ mit demjenigen der ersten Portion identisch war; das Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Benzol:Aethylacetat 1:4) zeigte zwei knapp hintereinander laufende Flecken (Rf 0.66, 0.60), von welchen der vordere stärker anfärbte. Vermutlich handelte es sich dabei um ein (CN/NH)-cis/trans Gemisch von C-Cyan-enamid (16) ^{*2)}.

Zur Analyse gelangte eine zweimal aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisierte Probe aus einem analogen, früheren Ansatz, Smp. 152 - 154^o, welche vermutlich das reine (CN/NH)-cis Isomere darstellte ^{*3)}.

C ₈ H ₁₀ ON ₂	ber.	C 63.98	H 6.71	N 18.65
	gef.	64.04	6.56	18.35

UV(EtOH): $\lambda_{\max} = 254 \text{ nm (4.28)}$

IR(CHCl₃): u. a. Banden bei 3400^m_s, 3220^m_{br}, 2220^s, 1750^s m. Sch.
1730^m, 1650^s cm⁻¹

NMR(CDCl₃): 1.34(s,6H), 2.47(s,2H), 4.38(s,1H), 8.3 - 9.0 (br, NH) ppm

MS: spezifische Massen m/e; Int. \approx 10%, peaks bis m/e = 80
151(6), 150(M⁺,59), 135(M⁺-15,100), 107(13), 83(32)
80(16)

*1) Vermutlich handelt es sich um das (CN/NH)-cis Isomere, vgl. dazu theoretischer Teil A1.

*2) Vgl. dazu auch die Herstellung von (16) aus Enamid (2) und N-Chlorsulfonylisocyanat.

*3) Vgl. Diskussion im theoretischen Teil A1.

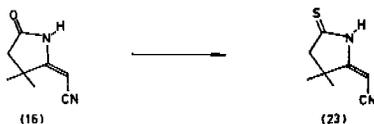
kuum bei Raumtemperatur. Der Niederschlag wurde bei 0° in 10 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und die nunmehr gelbliche Lösung über Nacht im Eisschrank (ca. -5°) unter Stickstoff stehen gelassen. Darauf goss man auf ein Gemisch von Kaliumkarbonatlösung und Eis, extrahierte dreimal mit je ca. 100 ml Methylenchlorid, wusch mit 1 molarer Kaliumkarbonatlösung und gesättigter Kaliumchloridlösung und entfernte nach Abdampfen des Methylenchlorids das verbliebene N,N-Dimethylformamid am Hochvakuum bei ca. 100°. Kristallisation des Rückstandes (3.66 g) aus Methylenchlorid/Cyclohexan lieferte 1.327 g (38.5%) einer ersten Portion farbloser Kristalle, Smp. 149 - 151°, welche nach IR- und UV-Spektrum ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 251$ (4.35) nm) mit dem aus der Umsetzung des Silber-salzes (2c) mit Chlorcyan gewonnenen, charakterisierten *1) C-Cyan-enamid (16) identisch waren (vermutlich (CN/NH)-cis)).

Die als zweites Kristallinat gewonnene Portion, 1.09 g (31.4%), Smp. 118 - 123°, erwies sich nach NMR-Spektrum als reines Isomerengemisch (CN/NH)-cis/trans von C-Cyan-enamid (16) in einem Verhältnis von ca. 45:55 *2). Das IR-Spektrum dieses Isomerengemisches zeigte eine Doppelbande in der Carbonylregion (1735^s/1750^s cm⁻¹) und neue, schwache Banden bei 1390^w, 1160^w cm⁻¹. Das UV-Spektrum ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 252$ (4.30)) erwies sich als mit demjenigen einer analysierten Probe des (CN/NH)-cis-Isomeren identisch. Ein als dritte Portion erhaltenes Kristallinat (338 mg, 10%) vom Smp. 124 - 132° zeigte gleiche UV- und IR-Spektren wie das zweite Kristallinat. Die Gesamtausbeute betrug ca. 80 % eines reinen Stereoisomerengemisches (CN/NH)-cis:trans ca. 3:1.

*1) Vgl. S. 66.

*2) NMR(CDCl₃): 1.36(s, 6H), 2.48(s, 2H), 4.40(s, 1H) ppm
(Signale des cis-Isomeren, rel. Intensität ca. 45 %).
1.58(s, 6H), 2.52(s, 2H), 4.73(s, 1H) ppm
(Signale des trans-Isomeren, rel. Intensität ca. 55 %).

Die Zuordnung der Konfiguration an der Doppelbindung bezieht sich auf die relative Lage der Vinylprotonensignale im Vergleich zur Lage der entsprechenden Signale in analogen C-Carbomethoxy-enamid-Derivaten.
Vgl. dazu E. Bertele¹⁸⁾, W. Häusermann¹⁹⁾, sowie theoretischer Teil A1.



Zur feinen Suspension von 7.49 g (33.7 mMol) pulverisiertem Phosphorpentasulfid ^{*1)} in 200 ml Tetrahydrofuran ^{*2)} wurden unter kräftigem Rühren 3.00g (20.0 mMol) C-Cyan-enamid (16) gegeben und während 148 Std. bei Raumtemperatur unter Stickstoff und Lichtausschluss gerührt. Hierauf wurde das Lösungsmittel weitgehend entfernt, in Methylenchlorid aufgenommen und durch ein Faltenfilter filtriert. Man wusch bis zu einem Filtratvolumen von ca. 500 ml mit Methylenchlorid, engte ein und chromatographierte den Rückstand an der 30 - 40-fachen Menge Silicagel (Merck, 0.05 - 0.20 mm) mit Benzol:Aethylacetat 4:1 als Laufmittel. Die gesammelten Thioamid-Fractionen wurden aus Benzol:Aethylacetat 10:1 umkristallisiert und 2.175 g (65.5 %) C-Cyan-thioamid (23) in Form gelber Quaderchen vom Smp. 145 - 155^o erhalten, welche im Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Benzol:Aethylacetat 4:1) nur einen Flecken (Rf 0.65) zeigten. Die zweite Kristallisation ergab 330 mg (10%) eines nach Schmelzpunkt und Dünnschichtchromatogramm mit dem ersten Kristallinat identischen Materials.

Das erste Kristallinat (Stereoisomerengemisch (CN/NH)-cis:trans 1:1) wurde nach zehnstündigem Trocknen RT/10⁻³ Torr analysiert.

C ₈ H ₁₀ N ₂ S	ber.	C 57.82	H 6.09	N 16.86	S 19.29
	gef.	57.38	5.97	16.14	19.92

UV(EtOH): λ_{\max} = 309(4.515), 230(3.540) nm

IR(CHCl₃): u. a. Banden bei 3392^w_{sh}, 3200^w_{br}, 3100^w_{br}, 2220^s, 1640^s, 1460^s m. Sch. 1465^s/1495^w/1505^w cm⁻¹

NMR(CDCl₃) ^{*3)}: Zwei Signalscharen im Verhältnis 1:1

*1) Phosphorpentasulfid purum, Fluka AG., Buchs SG.

*2) Tetrahydrofuran wurde vor Gebrauch über Lithiumaluminiumhydrid destilliert.

*3) Die Zuordnung der Konfiguration an der Doppelbindung bezieht sich auf die Lage der Vinylproton-Signale im Vergleich zur Lage der entsprechenden Signale in analogen C-Carbomethoxyenamid-Derivaten. Vgl. C-Cyan-enamid (16), ebenso E. Bertele¹⁸⁾ und W. Häusermann¹⁹⁾.

cis-(CN/NH): 1.32(s,6H), 2.92(s,2H), 4.42(s,1H) ppm
trans-(CN/NH): 1.53(s,6H), 2.96(s,2H), 4.82(s,1H) ppm

Durch fraktionierte Kristallisation aus Methylenchlorid/Hexan und Umkristallisation aus Benzol konnten die beiden geometrischen Isomeren (cis-(CN/NH) resp. trans-(CN/NH)) in nach Kernresonanzspektrum reiner Form erhalten werden *1).

cis-(CN/NH) *2) Smp. 169 - 171°

UV(EtOH): λ_{\max} = 308(4.477), 230(3.750) nm

IR(CHCl₃): u. a. Banden bei 3365^w_{sh}, 3280^w_{br}, 3080^{vw}, 2210^s, 1644^s m. Sch. 1650^s, 1452^s m. Sch. 1460^s, 1140^s cm⁻¹

(Nujol) *2): u. a. Banden bei 3210^m, 3060^w, 2208^s, 1632^s m. Sch. 1636^s, 1465^s_{br}, 1140^s cm⁻¹

NMR(Aceton-d₆) *2): 1.33(s,6H), 2.92(s,2H), 4.76(s,1H), 11.33(br, NH) ppm

MS: spezifische Massen m/e, peaks \geq 15% (m/e \geq 50)
168(15), 167(37), 166(M⁺, 93), 165(16), 153(16), 152(34),
151(M⁺-15, 100), 139(13), 133(39), 124(24), 118(24), 110(20),
109(19), 106(15), 99(31), 93(16), 92(40), 85(20), 84(17),
83 (21), 81(16), 80(18), 79(18), 77(16), 68(15), 67(20),
66 (32), 65(67), 59(27), 58(42), 51(17)

trans-(CN/NH) *2) Smp. 186 - 191°

UV(EtOH): λ_{\max} = 310(4.585), 230(3.522) nm

IR(Nujol) *3): u. a. Banden bei 3180^w, 3100^w, 2218^s, 2202^m, 1629^s m. Sch.

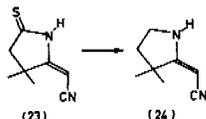
*1) Dabei kristallisiert das trans-Isomere zuerst aus.

*2) Vgl. Anmerkung 3 der vorhergehenden Seite.

*3) Das trans-Isomere ist sehr schlecht chloroformlöslich. Die IR- und NMR-Spektren der beiden Isomeren wurden in den gleichen Lösungsmitteln aufgenommen, um vergleichbare Werte zu erhalten.

1632^S, 1500^m, 1460^S_{br}, 1217^m m. Sch. 1210^m, 1142^m/
1138^m, 1125^m cm⁻¹

NMR(Aceton-d₆)^{*1)}: 1.55(s, 6H), 2.98(s, 2H), 5.07(s, 1H), 11.33(br, NH) ppm



Eine Aufschlämmung von 15 cm³ Raney-Nickel^{*2)} in Methanol^{*3)} wurde zur Lösung von 1.45 g (8.73 mMol) Thioamid (23)^{*4)} in 50 ml Methanol^{*4)} gegeben und eine halbe Stunde bei Raumtemperatur unter Stickstoff geschüttelt^{*5)}. Hierauf wurde zentrifugiert, vom Bodenkörper abdekantiert und weitere zehn Male auf dieselbe Weise mit insgesamt 250 ml Methanol gewaschen.

Die grüngelbe methanolische Lösung wurde eingeeengt, in Methylenchlorid aufgenommen, mit wenig Aktivkohle aufgeköcht und durch Cellit filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 810 mg (68%) eines braunen Oeles, welches dreimal bei 80 - 100^o/10⁻³ Torr kugeldestilliert wurde. Die Kristallisation des Destillats aus Hexan ergab 531 mg (45%) eines farblosen Kristallisats vom Smp. 66 - 70^o, welches nach UV-Spektrum ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 265 \text{ nm}$ (4.25)) mit einer analysierten Probe identisch war. Aus der Mutterlauge wurde ein zweites Kristallisat, 36 mg (3%), vom Smp. 65 - 71^o gewonnen, dessen UV-Spektrum mit dem ersten identisch war ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 266 \text{ nm}$ (4.25)). Die IR-Spektren waren

*1) Vgl. Fussnote 3), S. 70.

*2) Raney-Nickel puriss. Fluka AG. Buchs SG, unter Wasser, wurde zehnmal mit frischem absolutem Methanol gewaschen und das obenstehende Lösungsmittel abpipettiert.

*3) Methanol absolut, Fluka AG. Buchs SG.

*4) Stereoisomeregemisch (CN/NH)-cis:trans ca. 1:1.

*5) Wird die Reaktion UV-spektroskopisch verfolgt, so kann beobachtet werden, dass die Absorption des Ausgangsproduktes (23) ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 309 \text{ nm}$) schon nach kurzer Zeit verschwunden und die Absorption des Produktes (24) ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 265 \text{ nm}$) vorhanden ist, wenn genügend Raney-Nickel verwendet wird. Ist dies nicht der Fall, so tritt auch nach längerer Reaktionsdauer keine Verbesserung des Verhältnisses (24):(23) ein. Es kann jedoch durch vermehrte Zugabe von Raney-Nickel im gewünschten Sinne beeinflusst werden.

bis auf sehr geringe Unterschiede im Fingerprintgebiet ($1350 - 1400 \text{ cm}^{-1}$, $900 - 1100 \text{ cm}^{-1}$) mit dem IR-Spektrum der analysierten Probe identisch.

Zur Analyse gelangte eine aus einem analogen Ansatz gewonnene Probe vom Smp. $73 - 75^{\circ}$, welche $3/4$ Std. bei $RT/10^{-3}$ Torr getrocknet worden war und im Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Benzol:Aethylacetat 4:1) nur einen Flecken (Rf 0.51) aufwies.

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2$	ber.	C 70.55	H 8.86	N 20.58
	gef.	70.31	8.69	20.45

UV(EtOH): $\lambda_{\text{max}} = 266 \text{ nm}$ (4.258)

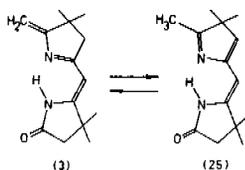
IR(CHCl_3): u. a. Banden bei 3435^{m} , 3320^{vw} , 2185^{s} , 1620^{s} / 1618^{s} , 1492^{w} , 1460^{w} , 1320^{m} , 1301^{m} , 1058^{m} cm^{-1}

NMR(CDCl_3): 1.19(s, 6H.0, 9), 1.45(s, 6H.0, 1), 1.88(t, J=7, 2H), 3.46(t_{m} , J = 7, 2H.0, 9), 3.64(s, 1H.0.9), 3.96(s, 1H.0, 1), 5.33(br, NH)

Aus der relativen Intensität der Signalscharen errechnet sich ein Verhältnis (CN/NH)-cis:trans $\approx 9:1$ *1).

MS: spezifische Massen m/e, peaks $\approx 10\%$ (m/e ≥ 50)
136(M^+ , 46.5), 135(16), 122 (9), 121(M^+ -15, 100), 96(17),
94 (10), 81(10), 80(16), 70(21), 67(11), 55(81)

*1) Die Zuordnung der geometrischen Konfiguration an der Doppelbindung erfolgte auf Grund der relativen Lage der Vinylprotonen-Signale in Anlehnung an Untersuchungen von E. Bertele¹⁸⁾ und W. Häusermann¹⁹⁾, sowie eigene Resultate (C-Cyan-enamid (16) und C-Cyan-thioenamid (23)).



Die Lösung von 1.00 g (4.31 mMol) Enamid (3)^{*1)} in 15 ml Methylenchlorid^{*2)} wurde mit einer katalytischen Menge Trifluoressigsäure^{*3)} versetzt und während 3/4 Std. unter Stickstoff stehen gelassen. Hierauf wurde die nunmehr gelbliche Lösung durch ca. 30-minütiges Schütteln mit 150 mg Dimethylaminopolymerbase^{*4)} von der Säure befreit, unter Stickstoff filtriert und das Lösungsmittel am Wasserstrahlvakuum ($T \approx 30^{\circ}$) abgesogen.

Der Rückstand, 1.02 g (102%) eines gelblichen Kristallisats vom Smp. $129 - 131^{\circ}$, zeigte im Dünnschichtchromatogramm (Alox PF₂₅₄, Merck, Benzol:Äthylacetat 7:1) zwei Flecken (Rf 0.50, 0.33) in einem geschätzten Intensitätsverhältnis exo:endo 5:2. Im Kernresonanz-Spektrum erscheint neben den Signalen des Eduktes (3) die Schar der Signale des endozyklischen Isomeren (25); die Integration ergab ein Verhältnis (3):(25) = 4:1^{*5)}. Während das UV-Spektrum nur eine Zunahme der Absorption im Bereich ≤ 300 nm aufweist, wird im IR-Spektrum eine neue Bande bei 1670 cm^{-1} sichtbar, gleichzeitig nehmen die Intensitäten der Banden bei 1520 cm^{-1} und 860 cm^{-1} ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}<$) gegenüber reinem Edukt (3) ab.

*1) Zur Verwendung gelangte ein nach Dünnschichtchromatogramm (Alox PF₂₅₄ Merck, Äther:Benzol 1:1, Rf 0.57) einheitliches Kristallisat vom Schmelzpunkt $157 - 158^{\circ}$. Vgl. dazu R. Scheffold²²⁾ und P. Wehrli²⁰⁾.

*2) Methylenchlorid wurde unmittelbar vor dem Gebrauch durch Chromatographie an Alox bas. Woelm, Akt. I, absolutiert.

*3) Trifluoressigsäure purum, Fluka AG. Buchs SG, destilliert bei $72^{\circ}/720$ Torr.

*4) p-(Dimethylamino-methylen)-polystyrol, 1.84 meq HCl/g in Methylenchlorid, getrocknet 6 Std./ $100^{\circ}/10^{-3}$ Torr.

Ich danke Herrn Dr. J. Schreiber für die Ueberlassung dieses Materials.

*5) Das hier ermittelte Verhältnis stimmt nicht mit demjenigen überein, welches man aus der Integration der entsprechenden Signale einer im NMR-Proberöhrchen ((13):(25) = 1:1) äquilibrierten Probe erhält. Dieses letztere Verhältnis wird auch dann erhalten, wenn eine Probe reinen endozyklischen Enamids (25) unter denselben Bedingungen isomerisiert wird (sowohl präparativ wie NMR-spektroskopisch).

960 mg des beschriebenen Isomerisierungsgemisches wurden an der 150-fachen Menge Alox neutral Woelm, Akt. III, bei 0° unter Stickstoff säulenchromatographiert *1) (Laufmittel Benzol:Aethylacetat 7:1). Aus den Fraktionen 1-6 konnten nach Kristallisation aus Benzol 550 mg (57%) exozyklisches Enamid (3) erhalten werden, welches nach Smp., UV- und IR-Spektrum, sowie nach Dünnschichtchromatogramm mit analytisch reinem (3) identisch war. Die farblose Fraktion 10 kristallisierte unmittelbar nach dem Eluieren, Einengen und Trocknen, Smp. 92 - 94° (getr. 6 Std./RT/10⁻³ Torr) und zeigte folgende Daten:

UV(CH₂Cl₂) *2): $\lambda_{\max} = 295 (3.965), 266 (4.152) \text{ nm}$

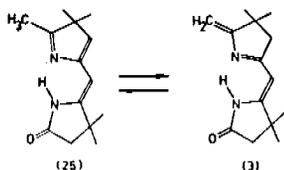
IR(CHCl₃) *3): u. a. Banden bei 3270^W, 1711^S m. Sch. 1703^S, 1670^S, 1599^W, 1575^W cm⁻¹

NMR(CDCl₃) *3,4): 1.16(s,6H), 1.32(s,6H), 2.12(s,3H), 2.35(s,2H), 5.19(s,1H), 5.68(s,1H) ppm

Die Ausbeute an endozyklischem Isomeren (25) betrug 211 mg (22%) *5).

(Diplomarbeit R. Portmann)

-
- *1) Es erwies sich später als vorteilhaft, eine Stufensäule mit von oben nach unten abnehmendem Durchmesser zu verwenden, da dort eine bessere Trennwirkung erreicht werden konnte.
- *2) Opt. Feinsprit konnte nicht als Lösungsmittel verwendet werden, da vermutlich eine Anlagerung an das endozyklische Isomere (25) stattfindet: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 347/271 \text{ nm}$. Das verwendete Methylenchlorid wurde an Alox bas. Woelm, Akt. I, chromatographiert.
- *3) Chloroform und Deuteriochloroform wurden unmittelbar vor Gebrauch an Alox bas. Woelm, Akt. I, chromatographiert.
- *4) Für das NMR-Spektrum wurden die vereinigten Fraktionen 10 und 11 verwendet, welche nach Dünnschichtchromatogramm und IR-Spektrum identisch waren. Neben den Signalen des endozyklischen Enamids (25) sind die Signale des exozyklischen Isomeren schwach sichtbar ($\leq 10\%$, bezogen auf das endozyklische Isomere).
- *5) Endozyklisches Enamid (25) ist sehr instabil, isomerisiert unter sauren Bedingungen, oxidiert an der Luft (sofortige Braunfärbung) und lagert rasch nucleophile Reagentien an. Vgl. dazu theoretischer Teil A2.



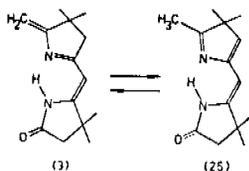
Eine Lösung von 116 mg (0.5 mMol) endozyklischem Enamid (25) ^{*1)} in 5 ml Aethylacetat ^{*2)} wurde mit einer katalytischen Menge Trifluoressigsäure versetzt und 3/4 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde mit 30 mg Dimethylaminopolymerbase ^{*3)} neutralisiert, unter Stickstoff filtriert und das Filtrat eingengt ($T \leq 30^{\circ}$). Nach Chromatographie an einer Stufensäule bei 0° unter Stickstoff (170-fache Menge Alox neutral Woelm, Akt. III, Fließmittel Benzol:Aethylacetat 6:1) konnten aus den Fraktionen 1 und 2 insgesamt 41.5 mg (36%) kristallines exozyklisches Isomeres (3) gewonnen werden, welches nach Smp., IR- und UV-Spektrum, sowie nach Dünnschichtchromatogramm mit einer analysierten Probe ^{*4)} identisch war. Die Fraktionen 4 und 5 lieferten zusammen 37 mg (35 %) eines farblosen, nach Dünnschichtchromatogramm (Alox PF₂₅₄ Merck, Benzol:Aethylacetat 6:1, Rf 0.45) einheitlichen Oeles, welches nach IR- und UV-Spektrum ($\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 266 \text{ nm (4.18)}$) reines endozyklisches Isomeres (25) darstellte. Die Rückisomerisierung (25) \rightleftharpoons (3) lieferte demnach ein Gemisch (3)/(25), aus welchem 36% exozyklisches und 35% endozyklisches Isomeres in reiner Form isoliert werden konnten.

*1) (25) ist wegen seiner Empfindlichkeit gegenüber Säuren, Oxidationsmitteln und nucleophilen Reagentien nur schlecht haltbar. Es wurde deshalb für diesen Versuch frisch gewonnen, indem die unterschiedliche Löslichkeit von (3) resp. (25) in Benzol ausgenützt wurde: Eine äquilibrierte Probe (3) \rightleftharpoons (25) wurde eingengt und in soviel Benzol aufgenommen, dass bei 70° eine gesättigte Lösung entstand. Beim Abkühlen kristallisierte das exozyklische Isomere (3); die an endozyklischem Isomeren angereicherte Mutterlauge ((3):(25) = 1:2) wurde chromatographiert und nach Dünnschichtchromatogramm und UV-Spektrum reines (25) gewonnen.

*2) Dest. Sikkon, abs. durch Chromatographie an Alox, bas. Woelm, Akt. I.

*3) p-(Dimethylamino-methylen)-polystyrol, 1.84 meq HCl/g, getrocknet 6 Std./ 100° /HV.

*4) Vgl. R. Scheffold ²²⁾ und P. Wehrli ²⁰⁾.



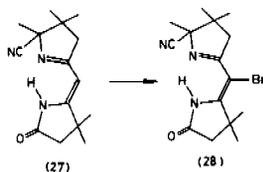
Sowohl reines exozyklisches wie reines endozyklisches Enamid (3) resp. (25) wurden in einem NMR-Proberöhrchen in absolutem Deuteriochloroform ^{*1)} mit einer Spur Trifluoressigsäure äquilibriert (Aequilibrierdauer = 1 Std.). Von den äquilibrierten Lösungen wurden die Kernresonanzspektren aufgenommen und verifiziert, dass das Gleichgewicht unter diesen Bedingungen (Aufnahmetemperatur 38⁰) bei einem Verhältnis exozyklisch : endozyklisch 1:1 liegt ^{*2)}. Die in beiden Fällen erhaltenen Gemisch-NMR-Spektren zeigen folgende Signale ^{*3)}:

NMR(CDCl₃):
(HA-100) 1.12(s, 6H), 1.30(s, 6H), 2.11(s, 3H), 2.33(s, 2H), 5.12(s, 1H),
5.70(s, 1H) ppm
(Signale des endozyklisches Isomeren (25), relative Intensität 50 %)

1.20(s, 6H), 1.33(s, 6H), 2.39(s, 2H), 2.67(s, 2H), 4.55(s, 1H),
5.19(d, J = 2, 2H) ppm
(Signale des exozyklischen Isomeren (3), relative Intensität 50 %)

(Diplomarbeit R. Portmann)

- ^{*1)} Deuteriochloroform wurde vor der Verwendung durch Chromatographie an Alox bas. Woelm, Akt. I, absolutiert.
- ^{*2)} In beiden Fällen traten Spuren von Fremdsignalen auf (1.0 - 3.0 ppm), deren summierte Intensität weniger als 7 % der Intensitätssumme von (3) und (25) betrug. Geringfügige Differenzen der chemischen Verschiebungen sind vermutlich auf den unterschiedlichen Gehalt an Trifluoressigsäure zurückzuführen.
- ^{*3)} Das wiedergegebene Spektrum wurde ausgehend vom endo-Isomeren (25) erhalten. (Vgl. auch Schema XX, S. 33).



Eine Lösung von 1.036 g (4.00 mMol) Cyan-enamid (27) ^{*1)} in 10 ml Methylenchlorid ^{*2)} wurde unter Rühren bei -70° unter Stickstoff tropfenweise während einer Stunde mit einer Lösung von 750 mg (4.22 mMol) N-Bromsuccinimid in 25 ml Methylenchlorid ^{*2)} versetzt, wobei ein weisser Niederschlag ausfiel. Unter Erwärmen auf Raumtemperatur wurde während zwei Stunden weitergerührt und hierauf 50 ml Hexan zur trüben Lösung gegeben. Der dabei ausfallende Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat eingeeengt, der Rückstand in 40 ml Hexan:Methylenchlorid 7:1 aufgenommen und erneut filtriert. Nach Entfernung des Filtratlösungsmittels erhielt man ein farbloses Kristallinat (1.41 g, 104%), welches nach zweimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid/Hexan 1.13 g (83.5 %) farbloses Cyan-brom-enamid (28) ergab. Eine Probe vom Smp. 118 - 120° wurde nach Trocknen (5 Tg/RT/ 10^{-3} Torr) zur Analyse gebracht. Aus der Mutterlauge konnten durch Kristallisation weitere 162 mg (12%) eines leicht gelblichen Kristallinats erhalten werden, welches nach Smp., IR- und UV-Spektrum mit der analysierten Probe identisch war.

$C_{15}H_{20}ON_3Br$	ber.	C 53.26	H 5.96	N 12.43	Br 23.63
	gef.	53.35	6.09	12.47	23.97

UV(EtOH): $\lambda_{\max} = 307 \text{ nm (4.185)}$

IR($CHCl_3$): u. a. Banden bei 3100_{br}^w , $2216/2220^{vw}$, 1726^s m. Sch. 1750^m , 1602^s , 1535^s m. Sch. 1540^m cm^{-1}

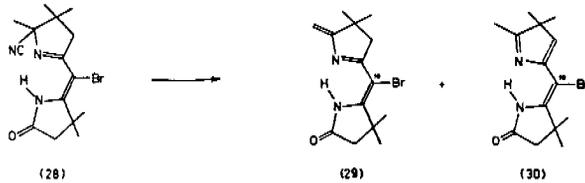
NMR($CDCl_3$): 1.07(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.53(s, 3H), 1.56(s, 6H), 2.47(s, 2H), 2.87(s, 2H), 12.4(br, NH) ppm

^{*1)} Vgl. P. Wehrli ²⁰⁾.

^{*2)} Methylenchlorid wurde vor der Verwendung an Alox bas. Woelm, Akt. I, chromatographiert.

MS: spezifische Massen m/e, peaks \approx 20% für m/e = 50 bis 300
 339(M⁺, ⁸¹Br, 3.0), 337(M⁺, ⁷⁹Br, 3.0), 324/322(11.0),
 312/310(9.0), 244(25.5), 232(38.0), 217(100), 202(20),
 149(27), 133(21), 83(21), 81(36), 69(52), 55(25)

Dünnschichtchromatogramm: Silicagel, Benzol:Aethylacetat 1:1, R_f 0.70



2.286 g (6.75 mMol) Cyan-brom-enamid (28) wurden mit 34.4 ml (14.4 mMol, 214 % *1) einer 0.42 molaren Lösung von Kalium-tert.-butylat in tert.-Butanol versetzt, mit Stickstoff gespült und die Lösung unter zeitweiligem Schütteln bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss stehen gelassen. Nach 88 Std. wurde das heterogene Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer vom grössten Teil des Lösungsmittels befreit (T \approx 50°) und durch anschliessendes Ausschütteln bei 0° aufgearbeitet (Aether *2), 1N Kaliumbikarbonat und gesättigte Kaliumchloridlösung, Trocknen der vereinigten Aetherextrakte mit wasserfreiem Natriumsulfat).

Das nach der Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt (1.984 g, 94%) erwies sich im Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Benzol:Aethylacetat 4:1) als nahezu reines Gemisch des exo- resp. endozyklischen Isomeren ((29),

*1) Wird der Reaktionsverlauf UV-spektroskopisch verfolgt, so lässt sich zeigen, dass bei der Verwendung eines einzigen Äquivalents Base nur eine geringe Reaktion im gewünschten Sinne stattfindet; das Absorptionsmaximum bleibt unverändert (λ EtOH = 307 nm), das Dünnschichtchromatogramm zeigt noch grösser Mengen ^{max} Edukt. Gibt man ein weiteres Äquivalent Base zu, so erhält man eine Verschiebung des Absorptionsmaximums auf λ EtOH = 331 nm, im Dünnschichtchromatogramm (Benzol:Aethylacetat 4:1) verschwindet das Edukt (R_f 0.45), zwei neue Flecken (R_f 0.38/0.62, Verhältnis ca. 1:4) werden sichtbar.

*2) Bei der Verwendung von Methylenchlorid besteht die Gefahr einer Isomerisierung (29) \rightleftharpoons (30), welche säurekatalysiert sehr leicht eintritt und zu einem für die Isolierung von (29) ungünstigen Verhältnis von (29):(30) = 1:9 führt. Vgl. weiter unten.

Rf 0.57, resp. (30), Rf 0.37) im Verhältnis von ca. 4:1. Das UV-Spektrum zeigte ein Maximum bei $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 330 \text{ nm}$ (4.017), sowie eine wenig strukturierte Absorption zwischen 290 nm und 210 nm ($\log \epsilon \approx 3.8$)^{*1)}. Das IR-Spektrum stimmte mit diesen Daten überein, indem sich sämtliche Banden einem Isomerenmisch (29)/(30) im erwähnten Verhältnis zuordnen liessen.

Das Reaktionsprodukt wurde, da in früheren Versuchen eine direkte Kristallisation nicht hatte erreicht werden können, an einer Silicagelsäule (100-fache Menge Silicagel Merck^{*2)}, 0.05 - 0.2 mm, Laufmittel Benzol:Aethylacetat 10:1) aufgetrennt und als am raschesten wandernde, hellgelbe Zone 1.155 g (55%) eines hellgelben Oeles gewonnen, welches in Aether^{*3)} aufgenommen und durch Zugabe von Hexan und Animpfen mit Kristallen aus einem Voransatz kristallisiert wurde. Man erhielt 974 mg (46.5%) eines leicht gelblichen Kristallsatzes, welches nach IR- und UV-Spektrum, sowie nach Smp. mit einer aus einem vorangehenden Ansatz gewonnenen, charakterisierten Probe des exo-Isomeren (29) identisch war.

Zur Analyse gelangte eine zweimal aus Hexan umkristallisierte, während 72 Std. bei RT/10⁻³ Torr getrocknete Probe aus einem analogen früheren Ansatz, Smp. 96 - 98^o.

C ₁₄ H ₁₉ ON ₂ Br	ber.	C 54.03	H 6.15	N 9.00	Br 25.68
	gef.	54.01	6.33	9.07	25.54

UV(EtOH): $\lambda_{\max} = 333(4.14) \text{ nm}$ mit Schultern bei 364(3.80), 344(4.08), 320(4.09), 279(3.71), 265(3.68), 252(3.73) nm

IR(CHCl₃)^{*4)}: u. a. Banden bei 3100^{vw}_{br}, 1725^s m. Sch. 1753^m, 1738^m, 1701^m/1698^m, 1646^m, 1597^s, 1509^m, 1280^m, 1140^m, 1010^w, 867^w cm⁻¹

*1) Dies entspricht ca. 75% 10-Brom-enamid (29).

*2) Die Chromatographie an Alox ergab eine schlechte Trennung, sodass trotz der bestehenden Gefahr einer Isomerisierung (29) \rightleftharpoons (30) auf der Säule Silicagel verwendet wurde.

*3) Diäthyläther, absolut, über Natrium, Fluka AG., Buchs SG.

*4) Bei der Verwendung von nicht frisch an basischem Alox, Akt. I, chromatographiertem Chloroform erhält man das IR-Spektrum des endo-Isomeren (30), welches durch Säurekatalyse rasch und nahezu quantitativ aus (29) entsteht. Vgl. dazu die NMR-spektroskopischen Untersuchungen der Isomerisierung (29) \rightleftharpoons (30) weiter unten.

NMR(CDCl₃) *1): 1.20(s, 6H), 1.58(s, 6H), 2.37(s, 2H), 2.79(s, 2H), 4.55(s, 1H), 5.13(s, 1H), 11.57(br, NH) ppm

MS: spezifische Massen m/e, peaks \approx 15% (m/e \approx 50)
 312(M⁺, ⁸¹Br, 20), 310(M⁺, ⁷⁹Br, 20), 298(15), 297(M⁺-15, ⁸¹Br, 98), 296(16), 295(M⁺-15, ⁷⁹Br, 100), 231(20), 217(22), 201(27), 175(15), 149(25), 133(16), 132(29), 94(17), 91(23), 83 (23), 81(16), 80(16), 79(37), 77(36), 67(37), 66(24), 65 (44), 56(44), 55(69), 54(16), 53(47), 52(20), 51(20)

Aus dem Chromatogramm konnte das endozyklische Isomere (30) nicht rein erhalten werden. Da es in früheren Ansätzen nicht gelungen war, (30) zu kristallisieren, wurden die vorwiegend (30) enthaltenden Fraktionen zusammengenommen und nochmals an zwei Dickschichtplatten (je 20x20 cm/30 g Silicagel PF₂₅₄ Merck, Laufmittel Benzol:Aethylacetat 4:1) chromatographiert. Nach dem Eluieren der entsprechenden Zonen (Rf 0.29 - 0.42) mit Methanol *2), Absaugen des Lösungsmittels, Aufnehmen in Methylenchlorid, Filtrieren und Einengen sowie Trocknen über Nacht (RT/10⁻³ Torr) erhielt man 380 mg (18%) eines zähflüssigen, gelben Oeles, welches nach Dünnschichtchromatogramm (Silicagel PF₂₅₄ Merck, Benzol:Aethylacetat 4:1, Rf 0.38) einheitlich war. Zur Analyse gelangte eine während 24 Std. bei 50^o/10⁻³ Torr getrocknete Probe.

C ₁₄ H ₁₉ ON ₂ Br	ber.	C 54.03	H 6.15	N 9.00	Br 25.68
	gef.	53.52	6.29	8.49	26.97

UV(EtOH): λ_{max} = 265 nm (4.124) m. Sch. 275(4.116)/285(4.108)/297(4.050) nm

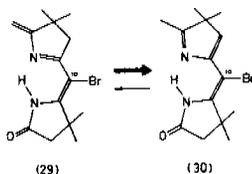
IR(CHCl₃): u. a. Banden bei 3160^w, 1708^s m. Sch. 1720^m/1686^m, 1625^s m. Sch. 1620^s, 1600^m, 1467^w, 1298^m, 1126^m, 955^w, 930^w, 880^w, 846^w cm⁻¹

*1) Während die Signale des NMR-Spektrums die erwarteten Intensitätsverhältnisse aufweisen, trifft die Integration nicht mehr auf das reine Isomere (29) zu, vielmehr zeigt die Integration eine zunehmende Menge des endozyklischen Isomeren (30) an. Dieser Befund lässt sich erklären, wenn man annimmt, dass im verwendeten Deuteriochloroform trotz vorheriger Chromatographie an Alox bas. Woelm, Akt. I, Spuren von Säure vorhanden waren, welche die Isomerisierung (29) \rightleftharpoons (30) katalysieren, vgl. unten.

*2) Methanol abs. Fluka AG. Buchs SG.

NMR(CDCl₃): 1.18(s, 6H), 1.59(s, 6H), 2.12(s, 3H), 2.46(s, 2H), 6.14(s, 1H), 11.4(br, NH) ppm

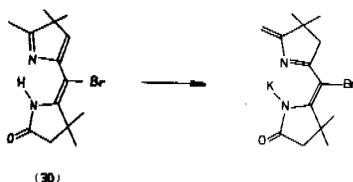
MS: spezifische Massen m/e, peaks $\geq 10\%$ (m/e ≥ 50)
 312(M⁺, ⁸¹Br, 17), 310(M⁺, ⁷⁹Br, 17), 297(40), 295(41),
 232(17), 231(M⁺-Br, 100), 216(19), 215(14), 213(10), 211(10),
 201(16), 175(11), 149(11), 132(14), 83 (14), 77(14), 55(17),
 53 (10)



Eine nach Schmelzpunkt, UV- und IR-Spektrum mit dem Analysenmaterial identische Probe des exozyklischen Brom-enamids (29) wurde im NMR-Proberöhrchen nach der Aufnahme eines normalen Spektrums durch Zugabe einer katalytischen Menge Trifluoressigsäure während einer Stunde äquilibriert. Das nach dieser Zeit aufgenommene NMR-Spektrum zeigt ein Äquilibriergemisch (29)/(30), aus welchem ein relatives Verhältnis (29)(exo)/(30)(endo) = 14:86 berechnet werden kann (NMR-Aufnahmetemperatur ca. 38^o).

NMR(CDCl₃): a) 1.20(s, 6H), 1.58(s, 6H), 2.49(s, 2H), 2.84(s, 2H), 4.60(s, 1H), 5.14(s, 1H) ppm

b) + Spur CF₃COOH:
 1.18(s, 6H), 1.57(s, 6H), 2.12(s, 3H), 2.45(s, 2H), 6.14(s, 1H) ppm
 (Signale des endozyklischen Isomeren, relative Intensität 86%)
 1.20(s, 6H), 1.57(s, 6H), 2.48(s, 2H), 2.83(s, 2H), 4.60(br, 1H), 5.12(br, 1H) ppm
 (Signale des exozyklischen Isomeren, relative Intensität 14%)



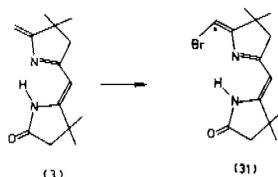
31.5 mg (0.101 mMol) endozyklisches Brom-enamid (30) wurden mit 0,205 ml (0.103 mMol) einer 0.502 molaren Lösung von Kalium-tert.-butylat in tert.-Butanol versetzt, mit wenig tert.-Butanol nachgespült und nach eingetretener Lösung während 15 Std. bei 70 - 80⁰ und 40 Std. bei Raumtemperatur am Hochvakuum (10⁻² Torr) vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Kaliumsalz von (30) wurde in absolutem Hexadeutero-dimethylsulfoxid^{*1)} gelöst und unmittelbar darauf NMR-spektroskopisch vermessen.

NMR(DMSO-d₆): 1.12(s,6H), 1.45(s,6H), 2.12(s,2H), 3.05(s,2H), 4.16(s,1H), 4.60(s,1H) ppm (relative Intensität \approx 95%)
 (1.09/3.50 ppm (Spur tert.-Butanol))
 6.30 ppm (endozyklisch?) (relative Intensität \approx 5%)^{*2)}

Die weitaus dominante Schar von Signalen spricht sehr stark für das Vorliegen eines Kaliumsalzes, in welchem der Ligand eine exozyklische Doppelbindung aufweist. Aus dem Vergleich der Intensitäten der Vinylprotonensignale ergibt sich ein Verhältnis (exo):(endo) \approx 95:5^{*3)}.

Ein analoger Versuch mit Natrium-methylat in Methanol führte zwar ebenfalls zur Bildung des Natriumsalzes mit exozyklischer Doppelbindung im 10-Brom-enamidliganden; die Interpretation des NMR-Spektrums wurde jedoch durch das Auftreten verschiedener neuer Banden, deren Zuordnung nicht eindeutig war, erschwert.

-
- *1) Hexadeutero-dimethylsulfoxid für NMR-Spektroskopie, Fluka AG, Buchs SG.
 - *2) Signal berechnet als Vinylproton, prozentualer Anteil bezogen auf die relative Intensität im Vergleich zu den Vinylprotonen der exozyklischen Form.
 - *3) Möglicherweise ist das Auftreten der Fremdsignale auf partielle Hydrolyse des Kaliumsalzes bei der Herstellung der NMR-Probe zurückzuführen.



Zur unter Stickstoff auf -70° gekühlten Lösung von 232 mg (1.00 mMol) Enamid (3) in 2.5 ml Methylenchlorid ^{*1)} wurde unter Rühren während 3/4 Std. eine Lösung von 200 mg (1.12 mMol) N-Bromsuccinimid in 6 ml Methylenchlorid ^{*1)} gegeben. Anschliessend wurde 3/4 Std. bei 0° bis 25° gerührt und hierauf mit 40 ml Hexan versetzt, vom Niederschlag abfiltriert, das Filtrat eingengt und nochmals filtriert. Das vom Lösungsmittel befreite Filtrat, 338 mg (109%) eines gelblichen Kristallisats, enthielt nach Dünnschichtchromatogramm noch wenig Succinimid und wurde an einer kurzen Säule (Alox neutral Woelm, Akt. III, Benzol:Aethylacetat 10:1) chromatographiert. Durch Kristallisation des Eluats, 291 mg (93%) eines nach Dünnschichtchromatogramm (Alox PF₂₅₄ Merck, Benzol:Aethylacetat 10:1, Rf 0.72) einheitlichen Materials, wurden 230 mg (74%) leicht gelblichen Brom-enamid (31) vom Smp. $136 - 138^{\circ}$ (Aceton/Hexan) gewonnen, welches nach Dünnschichtchromatogramm einheitlich und nach UV-Spektrum mit einer analysierten Probe identisch war.

Zur Analyse gelangte eine aus einem analogen Ansatz gewonnene Probe vom Smp. $143 - 144^{\circ}$, welche sublimiert ($130 - 135^{\circ}/10^{-3}$ Torr) und aus Accton/Hexan umkristallisiert worden war.

$C_{14}H_{19}ON_2Br$	ber.	C 54.03	H 6.15	N 9.00	Br 25.68
	gef.	54.08	6.15	9.05	25.51

UV(EtOH): $\lambda_{max} = 341(4.155)$ m. Sch. $354(4.095)/372(3.905)$, $281(3.840)$, $271(3.915)$, $262(3.880)$ nm

IR(CHCl₃): u. a. Banden bei 3175_{br}^W , 3090^W , $1736-1726_{br}^S$ m. Sch. $1702^W/1698^W$, 1632^S m. Sch. $1643^S/1622^S$, 1515^S m. Sch. $1524^m/1508^S$, 1316^S , 1299^S , 1134^S cm⁻¹

*1) Methylenchlorid wurde vor der Verwendung durch Chromatographie an Alox bas. Woelm, Akt. I, absolutiert.

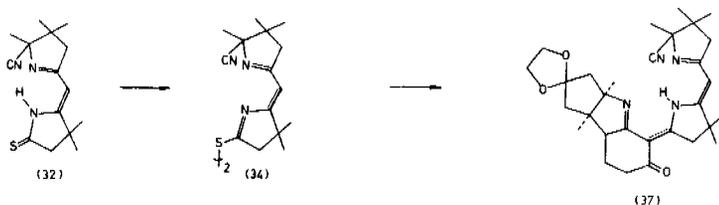
NMR(CDCl₃): 1.22(s,6H), 1.35(s,6H), 2.41(s,2H), 2.73(s,2H), 5.16(s,1H),
5.59(s,1H) ppm

Durch Zugabe einer katalytischen Menge Trifluoressigsäure unter gleichen Bedingungen wie bei den Isomerisierungen der NMR-Proben von Enamid (3), resp. (25), sowie 10-Brom-enamid (29) wurde keine Isomerisierung zu einer endozyklischen Form festgestellt (Fehlergrenze 3%).

MS: spezifische Massen m/e, peaks \approx 5% (m/e \approx 50)
312(M⁺, ⁸¹Br, 44.7), 310(M⁺, ⁷⁹Br, 44.9), 313(8),
312(M⁺, ⁸¹Br, 44.7), 311(10), 310(M⁺, ⁷⁹Br, 44.9)
298(15), 297(M⁺-15, ⁸¹Br, 96), 296(16), 295(M⁺-15,
⁷⁹Br, 100), 232(6), 228(7), 226(7), 217(19)

DC (Alox PF₂₅₄ Merck, Benzol:Aethylacetat 10:1), Rf 0.72

(Diplomarbeit R. Portmann)



110 mg (0.40 mMol) Cyan-thioamid (32)^{*1)} wurden mit 68 mg (0.205 mMol) p-Nitrobenzoylperoxid^{*2)} und 400 mg wasserfreiem, pulverisiertem Kaliumkarbonat in 5 ml Monoglym^{*3)} fein suspendiert und während 7 Std. bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Hierauf wurde das heterogene Reaktionsgemisch un-

*1) Vgl. P. Wehrli²⁰⁾.

*2) Für die Ueberlassung dieses Reagens danke ich Th. Navratil. Herstellung siehe P.D. Bartlett, K. Nozaki, J. Amer. Chem. Soc. 68, 1495 (1946).

ter Stickstoff durch Cellit filtriert, und das hellgelbe Filtrat am Hochvakuum eingeengt ($T \approx 30^{\circ}$), wobei ein dunkelgelbes Oel erhalten wurde, welches nach IR-Spektrum neben einer geringen Menge Edukt (32) hauptsächlich aus Disulfid (34) bestand *1).

Dieses Oel wurde in 1 ml Methylenchlorid *2) gelöst, 52.6 mg (0.20 mMol) vinyloges Amid (35) *3) dazugegeben und mit 14 μ l (21.5 mg, 0.188 mMol) Trifluoressigsäure *4) versetzt, wobei Lösung eintrat. Nach 143-stündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurden 50 mg (0.36 mMol) fein pulverisiertes Kaliumkarbonat (wasserfrei) zugegeben, ca. 1/4 Std. gerührt und unter Stickstoff durch Cellit filtriert. Nach Einengen des Filtrats erhielt man 175 mg eines roten Oeles, welches im UV-Spektrum vor allem die Absorptionen der Edukte (Cyan-thioamid (32), $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 335/247$ nm; vinyloges Amid (35), $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 287$ nm) zeigte. Chromatographie an einer Dickschichtplatte (Alox PF₂₅₄ Merck, 20 x 20 cm/50g, Aether) und Eluieren der gelben Zone (Rf 0.15-0.25) mit Aceton ergab 20 mg (20%) eines gelben, zähflüssigen Oeles, welches nach UV-, IR- und NMR-Spektrum mit einer auf anderem Wege gewonnenen, analysierten Probe von (37) identisch und nach Dünnschichtchromatogramm (Alox PF₂₅₄ Merck, Aether, Rf 0.43; Anfärbung mit Chlorwasserstoff intensiv gelb, UV-Lam-

*1) Disulfid (34) ist instabil und wurde nicht analysiert. Bei sofortiger Aufnahme zeigt (34) folgende spektralen Daten:

UV(EtOH): $\lambda_{\max} = 305$ nm (breite Absorption)

IR(CHCl₃): u. a. Banden bei 2220-2240^W, 1646^S, 1565^S, 1530^S, 1101^S cm⁻¹

NMR(CDCl₃): 1.06(s,6H), 1.28(s,12H), 1.51(s,6H), 2.80(s,4H), 3.05(s,4H), 5.90(s,2H) ppm

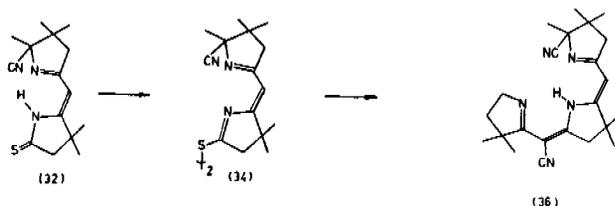
Die Probe war vor der Aufnahme des NMR-Spektrums einmal in Chloroform (abs. Alox bas. Woelm, Akt. I) aufgenommen und darauf wieder eingeengt und getrocknet worden (RT/HV). Neben den Signalen des Disulfids (34) sind diejenigen von tert.-Butanol (1.28(s,9H)ppm) und Cyan-thioamid (32) (ca. 25%) sichtbar. Die anfänglich hellgelbe NMR-Lösung war nach Beendigung des Spektrums braunrot.

*2) Methylenchlorid wurde an Alox bas. Woelm, Akt. I, chromatographiert.

*3) Wir danken dem Harvardteam unter der Leitung von Prof. R. B. Woodward für die Ueberlassung dieses Materials.

*4) Trifluoressigsäure purum, Fluka AG. Buchs, SG, destilliert unter Stickstoff/Normaldruck.

pe grün fluoreszierend, mit Chlorwasserstoff hellblaue Fluoreszenz) einheitlich war. Durch Kristallisation aus Aether/Hexan konnten gelbe Kristalle vom Smp. 191 - 193° gewonnen werden, deren UV-Spektrum mit demjenigen einer analysierten Probe identisch war.



220 mg (0.80 mMol) Cyan-thioamid (32) ^{*1)} wurden mit 136 mg (0.41 mMol) p-Nitrobenzoylperoxid ^{*2)} und 800 mg pulverisiertem, wasserfreiem Kaliumkarbonat in 10 ml Monoglym ^{*3)} fein suspendiert und 7 Std. unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration durch Cellit unter Stickstoff und Einengen ($T = 50^{\circ}$), sowie Trocknen des Filtrats bei $RT/10^{-2}$ Torr wurde das auf diese Weise erhaltene gelbliche Öl ^{*4)} in 1 ml Methylenechlorid ^{*5)} gelöst, 55 mg (0.405 mMol) vinyloges Aminonitril (24) zugegeben und mit 27 μ l (41.5 mg, 0.362 mMol) Trifluoressigsäure ^{*6)} versetzt, wobei die anfänglich gelbe Lösung sofort tiefrot wurde. Nach 70 Std. Stehen lassen unter Stickstoff bei Raumtemperatur wurde durch Zugabe von 150 mg fein pulverisiertem, wasserfreiem Kaliumkarbonat und Rühren während $1/4$ Std., Filtration durch Cellit unter Stickstoff sowie Einengen des Filtrats aufgearbeitet. Man erhielt 278 mg eines dunkelroten Oeles, welches nach IR- und UV-Spektrum vor allem Cyan-thioamid (32) neben wenig vinylogem Aminonitril (24) enthielt. Das Dünnschichtchromatogramm (Silicagel PF₂₅₄ Merck, Benzol:Äthylacetat 4:1) zeigte neben Cyan-thioamid (32) (Rf

*1) Vgl. P. Wehrli ²⁰⁾.

*2) Vgl. Anm. *2), Seite 84.

*3) Monoglym, Äthylenglykoldimethyläther, Fluka AG. Buchs SG, destilliert über Lithiumaluminiumhydrid.

*4) IR-Kontrolle des Disulfids (34). Vgl. Anm. *1), Seite 85.

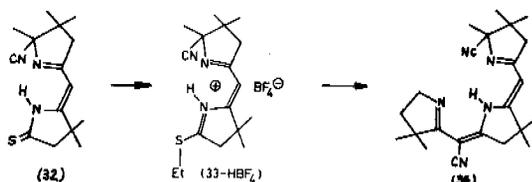
*5) Methylenechlorid wurde vor der Verwendung an Alox bas, Woelm, Akt. I, chromatographiert.

*6) Trifluoressigsäure purum, Fluka AG. Buchs SG, destilliert unter Stickstoff/Normaldruck.

0.69) keine beobachtbare Menge vinylogenen Aminonitrils (24) (Rf 0.55), hingegen war ein neuer gelblicher Fleck (Rf 0.42) sichtbar, welcher unter der UV-Lampe blaugrün fluoreszierte. Durch Chromatographie an zwei Dickschichtplatten (Silicagel PF₂₅₄ Merck, 20 x 20 cm/25 g, Benzol:Äthylacetat 4:1) und Eluieren der intensiv gelben, unter der UV-Lampe grünblau fluoreszierenden Zone (Rf 0.36 - 0.41) mit Aceton konnten 28 mg (18%) eines gelben Öles gewonnen werden, welches nach qualitativem UV- und IR-Spektrum leicht verunreinigtes Kondensationsprodukt (36) darstellte.

Nach Vereinigung mit 28 mg eines nahezu identischen Materials aus einem auf gleiche Weise aufgearbeiteten, analogen Ansatz wurden nach zweimaliger Chromatographie an einer Dickschichtplatte (Alox PF₂₅₄ Merck, Benzol:Äther 9:1) und Eluieren mit Aceton 40 mg eines gelben Öles erhalten werden, dessen IR- und NMR-Spektrum mit den analytischen Spektren von (36) identisch waren. Eine aus Äther/Hexan umkristallisierte Probe vom Smp. 160 - 161^o zeigte im Dünnschichtchromatogramm (Alox PF₂₅₄ Merck, Benzol:Äther 9:1) neben dem Hauptfleck (Rf 0.43) zwei schwach sichtbare Nebenprodukte (Rf 0.15, 0.68). Das UV-Spektrum der während 48 Std. bei RT/10⁻³ Torr getrockneten Kristalle zeigte bei richtiger Bandenlage Extinktionswerte ϵ , die durchschnittlich um 10% unter den analytischen Werten lagen. Das Massenspektrum wies neben den im analytischen Spektrum auftretenden peaks und deren Intensität noch mehrere peak-Gruppen bei grösseren spezifischen Massen m/e auf, welche einem Zink- und einem Kupferkomplex von (36) hätten entsprechen können *1).

*1) Möglicherweise wurden durch die wiederholte Chromatographie verschiedene, in den Absorptionsmitteln enthaltene Spuren von Metallionen herausgelöst (Komplexbildung). Es besteht ausserdem die Möglichkeit, dass es sich bei diesen Metallkomplex-peaks insofern um Artefakte handelt, als das hier benützte Massenspektrometer Hitachi RMU/6A des öfteren für die Aufnahme von Spektren von Metallkomplexen verwendet wird, sodass eventuell noch vorhandene Spuren von Metallkationen (zum Beispiel im Inlet-System) zur Komplexbildung mit (36) und zur Vortäuschung von Metallkomplexen im analysierten Material führten. Ähnliches wurde u.a. auch von H. U. Blaser am hiesigen Laboratorium beobachtet.



275 mg (1.00 mMol) Cyan-thioamid (32) ^{*1)} wurden mit 2.05 ml (1.025 mMol) einer 0.5 molaren Lösung von Triäthylxonium-tetrafluoroborat ⁵⁰⁾ in Methylchlorid ^{*2)} versetzt und während einer Stunde unter Stickstoff rückflussiert. Die auf diese Weise erhaltene Lösung des Hydroborfluorats des Thioiminoesters (33), dessen Vorliegen UV-spektroskopisch ($\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 309 \text{ nm}$, sauer (+CF₃COOH) 306 nm) sowie durch Isolierung von (33) aus einem früheren, analogen Ansatz bewiesen werden konnte ^{*3)}, wurde zu 150 mg (1.10 mMol) vinylogem Aminonitril (24) gegeben und im geschlossenen Glasrohr unter Stickstoff während 26 Std. auf 90° erhitzt.

Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur wurde die stark orangerot fluoreszierende Lösung durch Ausschütteln (organische Phase Methylchlorid, wässrige Phasen 1N-Kaliumbicarbonat/ges. Kaliumchlorid, Trocknen der Methylchloridextrakte mit wasserfreiem Natriumsulfat) aufgearbeitet. Die nun-

*1) Vgl. P. Wehrli ²⁰⁾.

*2) Methylchlorid destilliert über Phosphorpentoxid.

*3) Thioiminoester (33) wurde aus einem analogen Ansatz durch rasche wässrige Aufarbeitung (organische Phase Methylchlorid, anorganische Phasen 1N-Kaliumhydrogenkarbonat/ges. Kaliumchlorid, Trocknen der Methylchloridextrakte mit Natriumsulfat) bei 0° in nahezu quantitativer Ausbeute als hellgelbes, nicht kristallisierbares Öl erhalten, welches sich beim Trocknen bei Raumtemperatur am Hochvakuum rötlich verfärbte. Das hellgelbe Öl wurde unmittelbar nach seiner Isolierung wie folgt charakterisiert:

UV(EtOH): $\lambda_{\max} = 309 \text{ nm}, 231 \text{ nm}$ ($\epsilon_{231} \approx 1/4 \epsilon_{309}$); sauer (CF₃COOH): 366 nm

IR(CHCl₃): u. a. Banden bei 2215^w, 1640^s m. Sch. 1650^m, 1565^s, 1515^s m. Sch. 1520^s/1525^s, 1290^m, 1265^m, 1150^m, 1110^s cm⁻¹

NMR(CDCl₃): 1.09(s, 3H), 1.23(s, 6H), 1.33(s, 3H), 1.41(t, J=7.5, 3H), 1.51(s, 3H), 2.64(s, 2H), 3.12(s, 2H), 3.16 (q, J = 7.5, 2H), 5.74(s, 1H) ppm

mehr intensiv gelb gefärbte Lösung der vereinigten Methylenchloridextrakte wurde am Rotationsverdampfer ($T = 50^{\circ}$) eingengt und anschliessend am Hochvakuum ($RT/10^{-3}$ Torr) getrocknet. Man erhielt 415 mg (110%) eines gelben, amorphen Pulvers, das im Dünnschichtchromatogramm (Alox PF₂₅₄ Merck, Benzol:Aethylacetat 9:1) einen Hauptfleck (Rf 0.70) neben zwei schwächeren Flecken (Rf 0.4, 0.2) und etwas Material am Start zeigte. Aus dem UV-Spektrum ($\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 370(4.19)$, 359(4.16), 266(4.37), 260(4.36) nm) konnte eine Ausbeute von ca. 60%^{*1)} berechnet werden; das IR-Spektrum (CHCl_3) desselben Rohproduktes zeigte im wesentlichen die Banden des trizyklischen Kondensationsproduktes (36) mit zum Teil gering vom Analysenspektrum abweichenden Intensitäten (z.B. 1645 cm^{-1}).

Nachdem eine direkte Kristallisation nicht erreicht werden konnte, wurde das gesamte Material an zwei Dickschichtplatten (je $20 \times 20 \text{ cm}/50 \text{ g}$ Alox PF₂₅₄ Merck, aktiviert 3 Std./ 120° , desaktiviert 24 Std. RT, Laufmittel Benzol:Aether 4:1) chromatographiert. Die gelbe, unter der UV-Lampe dunkelgrün fluoreszierende Zone (Rf 0.49 - 0.68) wurde von beiden Platten gekratzt und das darin enthaltene Material mit Methanol^{*2)} eluiert. Die methanolische Lösung wurde eingengt, in Methylenchlorid^{*3)} aufgenommen und filtriert. Nach Einengen des Filtrats wurden 244 mg (65%) eines gelben Pulvers erhalten, welches nach Dünnschichtchromatogramm (Alox PF₂₅₄ Merck, Benzol:Aethylacetat 9:1, Rf 0.65) einheitlich war und die für (36) charakteristische dunkelgrüne Fluoreszenz im UV-Licht sowie die ebenfalls typische intensive Gelbfärbung bei Einwirkung von Chlorwasserstoff auf das Dünnschichtchromatogramm zeigte. Das IR-Spektrum war mit demjenigen des Analysenmaterials identisch, das UV-Spektrum ($\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 371(4.355)$, 358(4.315), 266(4.463), 260(4.463) nm, sauer CF_3COOH : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 436/278 \text{ nm}$) wies etwas geringere Extinktionen ϵ auf, als dem analytisch reinen Kondensationsprodukt (36) entsprach.

Durch zweimalige Umkristallisation aus Aether/Hexan (ca. 1:10) wurden 150 mg (40%) gelber Kristalle vom Smp. $176 - 177^{\circ}$ gewonnen, von welchen eine Probe während 5 Tagen bei $RT/10^{-3}$ Torr getrocknet und anschliessend analysiert

*1) bezogen auf $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 370 \text{ nm}$. Kürzerwellige Banden werden überlagert durch Absorptionen des Edukts (24).

*2) Methanol absolut Fluka AG. Buchs SG.

*3) Methylenchlorid wurde vor der Verwendung an Alox bas. Woelm, Akt. I, chromatographiert.

wurde. Aus der Mutterlauge konnten durch Kristallisation aus demselben Lösungsmittelgemisch zwei weitere Kristallisate von insgesamt 67 mg (18%) gewonnen werden, welche nach Schmelzpunkt, IR- und UV-Spektrum untereinander und mit dem analysierten Material identisch waren. Ausbeute 211 mg (58%).

$C_{23}H_{31}N_5$	ber.	C 73.17	H 8.28	N 18.55
	gef.	73.10	8.24	18.62
		73.20	8.50	

UV(EtOH): $\lambda_{\max} = 371(4.415)$ m. Sch. $361(4.375)$, $265(4.505)/260(4.505)$ nm

(Cary 14)

sauer (+CF₃COOH): $436(4.790)$ m. Sch. $417(4.520)$, $277(4.585)$ m. Sch. $297(3.878)$, $233(4.120)$ nm

IR(CHCl₃) *1):

u. a. Banden bei 3170^{VW} , 2220^S m. Sch. $2225^{VW}/2240^{VW}$, 1643^S m. Sch. 1635^S , 1602^S m. Sch. 1590^S , 1565^S , 1546^S , 1496^S m. Sch. $1484/1478^S$, 1460^S cm⁻¹

NMR(CDCl₃) *1):

1.12(s, 3H), 1.29(s, 6H), 1.35(s, 3H), 1.47(s, 6H), 1.56(s, 3H), 1.98(t, J=7, 2H), 2.71(s, 2H), 2.90(s, 2H), 3.88(t_m, J=7, 2H), 5.29(s, 1H), 13.00(br, NH) ppm

MS:

spezifische Massen m/e, peaks $\approx 10\%$ (m/e ≈ 50)
 $378(14)$, $377(M^+, 49)$, $363(13)$, $351(15)$, $350(50)$, $336(27)$,
 $335(M^+-15-27, 100)$, $282(12)$, $265(15)$, $209(11)$, $198(10)$,
 $187(13)$, $184(13)$, $183(14)$, $175(13)$, $171(11)$, $170(12)$, $161(11)$,
 $160(15)$, $159(12)$, $158(13)$, $157(10)$, $146(12)$, $145(15)$, $144(13)$,
 $133(15)$, $132(11)$, $131(10)$, $119(12)$, $118(10)$, $108(15)$, $96(11)$,
 $94(10)$, $91(11)$, $81(10)$, $79(10)$, $77(10)$, $70(10)$, $69(12)$,
 $68(27)$, $67(10)$, $56(12)$, $55(46)$, $27(10)$

Ein zum beschriebenen Ansatz völlig analoger, orientierender Vorversuch bei Raumtemperatur (25^o) zeigte UV-spektroskopisch nach 15 Std. noch wenig, im

*1) Chloroform und Deuterochloroform wurden vor der Verwendung an Alox. bas. Woelm, Akt. I, chromatographiert.

Verläufe von mehreren Tagen jedoch eine zunehmende Menge des erwünschten Kondensationsproduktes (36)^{*1)}. Nach ca. 12 Tagen konnte keine Verbesserung des Produkt/Edukt-Verhältnisses ((36)/(33)) mehr festgestellt werden; die nach UV-Spektrum geschätzte Ausbeute an Kondensationsprodukt (36) betrug nach dieser Zeit ca. 25 - 30 %^{*2)}. Nach zum beschriebenen Ansatz analoger Aufarbeitung konnten insgesamt 25 % kristallines Kondensationsprodukt (36) isoliert werden, welches nach Smp., UV- und IR-Spektrum, sowie nach Mikroanalyse mit der analysierten Probe (vgl. oben) nahezu identisch war. Aus dem Dickschichtchromatogramm konnten weiterhin Mischfraktionen gewonnen werden, welche nach UV- und IR-Spektrum grössere Mengen S-Iminoester (33) enthielten (insgesamt ca. 40 %).

Wurde anstelle des S-Iminoesters (33) das entsprechende Sauerstoffderivat (O-Iminoester)^{*3)} bei sonst gleichbleibenden Bedingungen (RT/Methylenchlorid/ Stehenlassen unter Stickstoff) verwendet, so zeigte sich ein ähnlicher Reaktionsverlauf, wobei das Kondensationsprodukt (36) im Vergleich zur Reaktion mit dem S-Iminoester (33) jedoch langsamer gebildet wurde. Die UV-spektroskopische Kontrolle zeigte nach 12 Tagen eine geschätzte Ausbeute^{*4)} von ca. 15 - 20 %^{*5)}, nach 24 Tagen ca. 25 - 30 %. Die Aufarbeitung nach 24-tägiger Reaktionsdauer ergab nach Dickschichtchromatographie ca. 35 % eines gelben Oeles, welches nach IR- und UV-Spektrum neben geringen Mengen des Eluiermittels (Aceton, ca. 5 %) reines Kondensationsprodukt (36) darstellte.

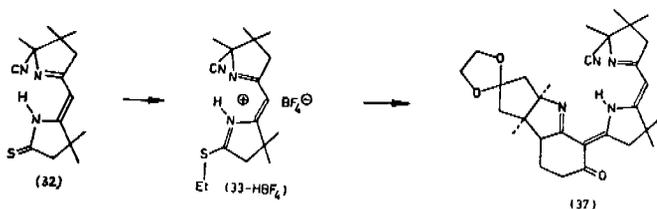
*1) Die fortschreitende Kondensation wurde anhand des Extinktionsverhältnisses der Absorptionsmaxima (EtOH) 372 nm/311 nm, resp. sauer (+CF₃COOH): 438 nm/366 nm (Produkt (36)/Edukt (33)) beobachtet.

*2) Dabei wurde für den Thioiminoester (33) geschätzte Extinktionswerte $\epsilon_{311} = \epsilon_{366}$ (sauer) = 15'000 eingesetzt.

*3) Dieser wurde analog zum S-Iminoester (33) durch Reaktion von Cyan-enamid (27) (P. Wehrli²⁰⁾, vgl. dazu auch theoretischer Teil A2, Schema XXI) mit einer Lösung von Triäthylxonium-borfluorat⁵⁰⁾ in Methylenchlorid als Hydroborfluorat gewonnen und ohne Isolierung in die Kondensation eingesetzt. UV(EtOH): $\lambda_{\max} = 304$ nm, 276 nm; $\epsilon_{304} \approx \epsilon_{276}$; sauer (+CF₃COOH): $\lambda_{\max} = 327$ nm, 273 nm; $\epsilon_{273} \approx 1/2 \epsilon_{327}$.

*4) Die Auswertung bezieht sich auf die relativen Extinktionen der Absorptionsmaxima in saurem Milieu: UV (EtOH)(+ Spur CF₃COOH): 438 nm / 327 nm (Produkt (36)/O-Iminoester).

*5) Für die Extinktion des protonierten O-Iminoesters wurden Werte $\epsilon_{327 \text{ nm}} = 15'000$ bis 20'000 eingesetzt.



137 mg (0.50 mMol) Cyan-thioamid (32) ^{*1)} wurden mit 98 mg (103 %) Tri-äthylloxonium-tetraborfluorat ⁵⁰⁾ in ca. 1 ml Methylenchlorid ^{*2)} gelöst und während einer Stunde unter Stickstoff am Rückfluss gekocht. Die auf diese Weise erhaltene Lösung des Hydroborfluorats des Thioiminoesters (33) ^{*3)} wurde zu 132 mg (0.50 mMol) vinylogem Amid (35) ^{*4)} gegeben, mit wenig Methylenchlorid ^{*2)} nachgewaschen und unter Stickstoff im zugeschmolzenen Rohr während 24 Std. auf 92^o erwärmt. Nach Abkühlen wurde die nunmehr intensiv orangerot fluoreszierende Lösung durch Ausschütteln (organische Phase Methylenchlorid, wässrige Phasen 1N-Kaliumbikarbonat/ges. Kaliumchlorid, Trocknen der Methylenchloridextrakte mit wasserfreiem Natriumsulfat) aufgearbeitet. Nach Einengen der Methylenchloridlösung und Trocknen über Nacht bei RT/10⁻³ Torr erhielt man 274 mg (108%) eines gelben, amorphen Pulvers, welches im Dünnschichtchromatogramm (Alox PF₂₅₄ Merck, Aether) neben einem Start- und einem Frontflecken einen gelblichen Flecken (Rf 0.48) zeigte, welcher bei Einwirkung von Chlorwasserstoff eine intensive Gelbfärbung ergab. Das UV-Spektrum ($\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 368(4.23), 285(4.32), 278(4.31), 270(4.25), 258(4.15)$; sauer CF₃COOH: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 438(4.34), 370(4.03), 278(4.38)$ nm) entsprach einer Ausbeute von ca. 70% ^{*5)}.

*1) Vgl. P. Wehrli ²⁰⁾.

*2) Methylenchlorid wurde vor der Verwendung an Alox bas. Woelm, Akt. I, chromatographiert.

*3) UV-Kontrolle: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 309$ nm, sauer (+CF₃COOH): $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 363$ nm.

*4) Wir danken dem Arbeitsteam unter Herrn Prof. R. B. Woodward, Harvard University, Cambridge (Mass.) U.S.A., für die Ueberlassung dieses Materials.

*5) Bezogen auf $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 368$ nm und sauer (+CF₃COOH): $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 438$ nm.

Die zur Berechnung der Ausbeute herangezogenen Absorptionen sind eine Eigenschaft des Chromophorsystems des kondensierten Materials. Wir vermuten, dass die schwierige Isolierung von (37) und die etwas geringe Ausbeute an kristallinem Material damit zusammenhängt, dass unter den Reaktionsbedingungen die Ketalfunktion des vinylogenen Amids (35) teilweise verändert wird. Da uns in diesem Zusammenhang nur die Realisierbarkeit einer Kondensation zweier Chromophorsysteme, wie sie in den Edukten (32) und (35) vorliegen, interessierte, wurde die Reaktion nicht näher untersucht.

Die Filtration durch eine kurze Säule (Alox PF₂₅₄ Merck), Kristallisation aus Aether/Hexan, Chromatographie der Mutterlauge an einer Dickschichtplatte (Alox PF₂₅₄ Merck, 10 x 20 cm, 25 g, Laufmittel Aether) und abermaliges Umkristallisieren der vereinigten Kristallisate aus Methylacetat/Hexan ergab drei Portionen gelber Kristalle, insgesamt 111 mg (44%), welche nach Schmelzpunkt (Smp. 191 - 192^o, 190 - 192^o, 189 - 192^o) und nach Dünnschichtchromatogramm (Alox PF₂₅₄ Merck, Aether, Rf 0.48) miteinander übereinstimmten. Die erste Portion gelangte nach Trocknen während 148 Std. (RT/10⁻³ Torr) zur Analyse, Smp. 191 - 192^o.

C ₃₀ H ₄₀ N ₄ O ₃	ber.	C 71.40	H 7.99	N 11.10
	gef.	C 71.19	8.09	10.87

UV(EtOH): λ_{\max} = 368(4.370), 278(4.300), 270(4.290),
(Cary 14) 258(4.262) nm

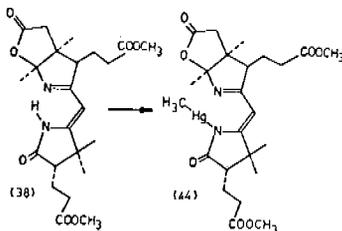
sauer (+CF₃COOH): $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ = 438(4.506), 370(4.152),
278(4.385) nm

IR(CHCl₃): u. a. Banden bei 3150^{vw}, 2235/2225^w, 1630^s, 1575^s m. Sch.
(PE 125) 1557^m, 1520^m, 1482^s, 1118^m, 1093^m cm⁻¹

NMR(CDCl₃): 1.14(s, 3H), 1.22(s, 6H), 1.30(s, 3H), 1.36(s, 6H), 1.55(s, 3H),
1.60 - 2.80 (m, 9H), 2.88(s, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.90(m, 4H),
5.57(s, 1H), 11.7 (br, NH) ppm

MS: spezifische Massen m/e, peaks \approx 10% (m/e \approx 50)
505(24), 504(M⁺, 100), 503(21), 490(15), 489(40), 478(11),
477(27), 463(21), 462(82), 109(14)

pK_{MCS}^{*} (49): 4.36



200 mg (0,446 mMol) trizyklisches Lactam (38) ^{*1)} wurden in ca. 5 ml Methylchlorid ^{*2)} gelöst und unter Stickstoff mit 5,7 ml (103 %) einer 0,0805 molaren Lösung von Methylquecksilber-iso-propylat in iso-Propanol ^{*3)} versetzt ^{*4)}. Nach kurzem Umschwenken wurde die farblose Lösung unter Stickstoff und Lichtausschluss 1 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde bei RT/10⁻² Torr eingengt und während 3 Std. getrocknet. Das leicht gelbliche Pulver wurde mit ca. 3 ml Aether ^{*5)} versetzt, kräftig umgeschwenkt (dabei löst sich das Pulver kurz auf und kristallisiert unmittelbar), die obenstehende gelbliche Lösung unter absolutem Stickstoff ^{*6)} vom kristallinen Rückstand abpipettiert und dieser am Hochvakuum (RT/10⁻³ Torr) getrocknet. Dabei wurden 266 mg (90 %) eines farblosen, fein kristallinen Materials vom Smp. 147 - 149^o erhalten, welches im UV-Spektrum ($\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 328 (4,26) \text{ m. Sch. } 340 (4,17) \text{ nm}$) Extinktionswerte ϵ zeigte, welche mit der analysierten Probe nahezu identisch sind. Aus der gelben ätherischen Lösung konnten durch Zugabe von Hexan weitere 11 mg (4 %) eines farblosen Kristallisats gewonnen werden, welches nach Smp. und UV-Spektrum mit dem ersten Kristallisat identisch war. Zur Analyse gelangte eine ein-

-
- *1) P. Loeliger ¹⁶⁾. Zur Verwendung gelangte das kristalline C-8 β -Epimere (Smp. 143 - 144^o).
- *2) Methylchlorid wurde vor der Verwendung an Alox bas. Woelm, Akt. I, chromatographiert.
- *3) Herstellung von Methylquecksilber-iso-propylat siehe unten.
- *4) Das trizyklische Lactam (38) war in der hier verwendeten Lösung von Methylquecksilber-iso-propylat in iso-Propanol nur sehr schlecht löslich und musste deshalb zuerst in Methylchlorid gelöst werden. Nach Zugabe des Reagens blieb die Lösung bestehen. Die Verwendung von Methylchlorid als Lösungsmittel zeigte keine nachteiligen Effekte.
- *5) Diäthyläther absolut, über Natrium, Fluka AG., Buchs SG, vor der Verwendung absolutiert durch Chromatographie an Alox bas. Woelm, Akt. I.
- *6) Stickstoff aus der Bombe, absolutiert mittels Durchleiten des Gasstromes durch zwei Trockentürme (Kupfer auf Aktivkohle, Magnesium-perchlorat wasserfrei).

mal aus Aceton/Hexan umkristallisierte Probe (klardurchsichtige Rhomboeder), welche unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluss fein pulverisiert und 12 Tage bei $RT/10^{-3}$ Torr unter Lichtausschluss getrocknet worden war. Smp. 151 - 152°.

$C_{24}H_{34}O_7N_2Hg$ ber. C 43.47 H 5.17 N 4.22
gef. 43.31 5.29 4.22

UV(CH_2Cl_2)^{*1}: $\lambda_{max} = 327(4.275)$ m. Sch. 340(4.170) nm

IR($CHCl_3$)^{*1}: u. a. Banden bei 1775^S, 1735^S, 1693^m m. Sch. 1687^m/
1677^w, 1607^S, 1536^S m. Sch. 1641^S, 1163^S, 1111^S, 1070^w,
957^w cm^{-1}

NMR($CDCl_3/CHCl_3$)^{*2}: 0.94 (s, $HgCH_3$, 83%), 1.18 (s, 3H), 1.27 (s, 3H),
(HA-100) 1.34 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.50 - 3.0 (m, 12H), 3.68 (s, 3H),
3.73 (s, 3H), 4.90 (s, 1H) ppm.

Das Isotop ^{199}Hg (16.9%, Kernspin $I=1/2$) gibt Anlass zur teilweisen Aufspaltung des Methylprotonensignals der Methylquecksilbergruppe (s bei 0.94 ppm) in ein Dublett, $J = 202$ cps^{*3} (summierte Intensität schwer abschätzbar, theoretisch ca. 15 - 20%).

MS: spezifische Massen m/e, peaks $\approx 15\%$ (m/e ≈ 250)
448($M^+ - HgCH_3$, 43), 447(16), 433(43), 417(44), 415(18),
404(25), 390(27), 389($M^+ - HgCH_3 - 58$, 100), 387(24),
376(25), 375(99), 374(20), 373(32), 362(19), 361(39), 346(15),
344(18), 331(60), 318(31), 317(67), 315(15), 303(26), 302(16),
285(16), 263(54).

CH_3Hg^+ : 219(^{204}Hg , 26), 217(^{202}Hg , 45), 216(^{201}Hg , 30),
215(^{200}Hg , 41), 214(^{199}Hg , 34), 213(^{198}Hg , 22)^{*4}.

*1) Methylenchlorid und Chloroform wurden vor der Verwendung an Alox bas. Woelm, Akt. I, chromatographiert. Spuren von Salzsäure dekomplexieren den Methylquecksilberkomplex (44).

*2) Vgl. *1). Chloroform wurde als Locksignal verwendet, um die Satellitenpeaks beobachten zu können.

*3) Vgl. R. Scheffold⁴⁷).

*4) ^{204}Hg (6.84%), ^{202}Hg (29.27%), ^{201}Hg (13.22%), ^{200}Hg (13.10%),
 ^{199}Hg (16.92%), ^{198}Hg (10.02%) (Isotopenhäufigkeit von Quecksilber nach Handbook of Chem. and Phys. (42), (1960).

Spezifische Drehung: $[\alpha]_{589}^{23} = +73.2^{\circ}$ ($c = 1.518 \text{ g} / 100 \text{ ml CHCl}_3$ *1)
(Bei anderen Wellenlängen wurden die folgenden Werte erhalten:

578 nm : + 84.4^o

546 nm : +102.2^o

436 nm : +251^o

405 nm : +369^o

Sämtliche Werte beziehen sich auf eine Konzentration von 1.518 g/100 ml CHCl₃, Messtemperatur 23^o.)

Herstellung von Methylquecksilber-iso-propylat *2-4)

a) Herstellung von Methylquecksilber-bromid *5)

a1) Eine Lösung von 24 g (0.25 Mol) Methylbromid *6) in 163 ml Aether *7) wurden langsam unter Stickstoff zu 6 g (0.247 Mol) mit Aether *7) entfetteten, bei 130^o getrockneten Magnesiumspänen und mehreren Kristallen Jod gegeben. Nach Zugabe von wenigen Millilitern wurde mit einem Wasserbad kurz erwärmt, nach Eintreten der Reaktion unter Rühren (KPG-Rührer) die ätherische Lösung langsam zugetropft (ca. 3/4 Std.) derart, dass das heterogene Reaktionsgemisch mild rückflussierte, und nach beendigter Zugabe eine weitere halbe Stunde unter Erwärmen weitergerührt (Rückfluss).

*1) CHCl₃ wurde vor der Verwendung an Alox bas. Woelm, Akt. I, chromatographiert.

*2) Sämtliche Reaktionen wurden in der Kapelle ausgeführt und eventuelle Abgase in den Abzug geleitet. Die Methylquecksilberverbindungen sind giftig und zum Teil leicht flüchtig.

*3) Die Vorschrift verdanke ich R. Scheffold, (vgl. H. U. Blaser, Diplomarbeit ETH (1966)).

*4) Sämtliche Apparaturen wurden vor der Verwendung mehrere Stunden bei 130^o getrocknet, unter Stickstoff abkühlen gelassen und waren während der Reaktion durch Chlorkalziumrohre mit Kalziumchlorid (wasserfrei) vor Feuchtigkeit Zutritt geschützt.

*5) M. Schellenberg, Diss. ETH 3408 (1963).

*6) Methylbromid rein, Siegfried AG. Zofingen.

*7) Diäthyläther, absolut, über Natrium, Fluka AG. Buchs SG.

a2) Die auf diese Weise hergestellte ätherische Lösung von Methylmagnesiumbromid wurde durch einen Wattebausch unter Stickstoff in einen Tropftrichter filtriert und unter Stickstoff und Kühlung auf 0° sowie Rühren (KPG-Rührer) langsam zu 100 g (0.27 Mol) Quecksilber-II-bromid *1) gegeben, wobei anfänglich eine heftige Reaktion stattfand. Kurz nach Beginn der Zugabe wurde der ursprünglich fein kristalline Festkörper starr. Er wurde durch Zerhacken mit einem Spatel und kräftiges Rühren wiederum fein verteilt. Nach Beendigung der Zugabe des Methylgrignardreagens wurde das heterogene Reaktionsgemisch vorsichtig und unter starkem Rühren (evtl. Zerhacken des Festkörpers) erwärmt und während insgesamt 10 Std. am Rückfluss gekocht.

Darauf wurden 100 ml destilliertes Wasser in kleinen Portionen durch den Rückflusskühler zugegeben, wobei unter heftigem Aufschäumen Zersetzung des Grignardreagens und partielle Auflösung des Niederschlags eintrat. Nach ca. 2-stündigem Rühren wurde der Aether durch einen milden Stickstoffstrom unter Erwärmen (30°) und Rühren abgeblasen (Abzug) und die wässrige Suspension durch ein Glasfilter (G 3) vom Wasser weitgehend befreit (Wasserstrahlvakuum mit dazwischengeschaltetem 250 ml Rundkolben als Auffanggefäß für die wässrige Lösung). Der feste Rückstand wurde dreimal mit insgesamt 300 ml 1%-iger Salzsäure unter kräftigem Rühren auf 60 - 80° erwärmt und der Niederschlag auf die obige Weise von der wässrigen Lösung befreit. Der derart erhaltene Festkörper, welcher jetzt aus feinen, glitzernden Kristallplättchen bestand, wurde auf eine Glasfilternutsche (G 3) gebracht und mehrere Male mit destilliertem Wasser gewaschen, hierauf zunächst am Wasserstrahlvakuum (1 Tg.) und dann am Hochvakuum (RT/10⁻² Torr) während 4 Std. getrocknet. Man erhielt 58 g (0.197 Mol, 78 %) feine, farblose bis leicht gräuliche, glitzernde Kristallplättchen vom Smp. 160 - 161° *2).

b) Herstellung von Methylquecksilber-iso-propylat

Zur feinen Suspension von 2,95 g (10,0 mMol) des nach a) dargestellten Methylquecksilberbromids in 20 ml iso-Propanol *3) wurden bei ca. 50° unter Stickstoff

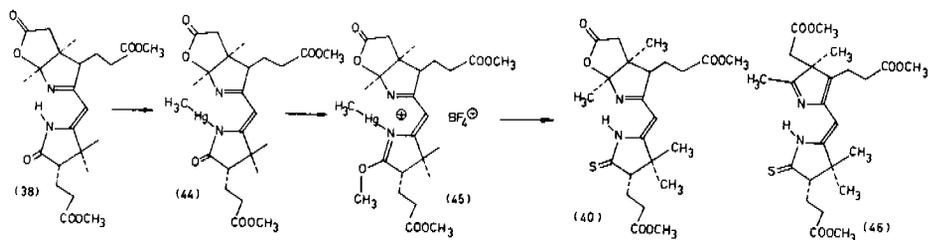
*1) Quecksilber-II-bromid pro analysi, Merck, getrocknet 2 Std./HV/RT.

*2) CH₃HgBr: Smp. (Lit.) 168 - 169° M. Schellenberg, Diss. ETH 3408 (1963).

*3) iso-Propanol wurde über Aluminium-iso-propylat destilliert.

und Rühren 10 ml einer 1.11 molaren Lösung von Kalium-iso-propylat in iso-Propanol zugetropft, wobei die Bildung eines feinen weissen Niederschlags beobachtet werden konnte. Anschliessend wurde während zweieinhalb Stunden unter Stickstoff und Lichtausschluss bei 50° bis Raumtemperatur gerührt. Die gräuliche Suspension wurde unter Stickstoff durch Cellit in eine zweite Filtrierapparatur filtriert, welche nach Verschiessen unter Stickstoff auf -70° gekühlt wurde. Der dabei ausfallende, kristalline Niederschlag (Methylquecksilber-iso-propylat) wurde bei -70° durch Filtrieren von der Lösung befreit, bei Raumtemperatur in möglichst wenig iso-Propanol *1) gelöst und wiederum unter Stickstoff auf -70° gekühlt. Nach Stehen lassen über Nacht bei -70° (Lichtausschluss) wurde das Kristallinat erneut auf die angegebene Weise filtriert und hierauf bei Raumtemperatur in ca. 60 ml iso-Propanol *1) gelöst. Die erhaltene Lösung des zweimal umkristallisierten Methylquecksilber-iso-propylats wurde bei 0° unter Stickstoff filtriert (G 3) und unter Stickstoff und Lichtausschluss bei -25° aufbewahrt *2).

Die Titration aliquoter Teile mit 0.01 N Salzsäure und Methylorange als Indikator (Umschlag gelb → orangerot) ergab eine Molarität 0.075 M *3).



224 mg (0.50 mMol) trizyklisches Amid (38) *4) wurden nach viertelstündigem Trocknen bei RT/10⁻³ Torr in 5 ml Methylenchlorid *5) gelöst, mit 11 ml (105%) einer 0.048 molaren Lösung von Methylquecksilber-iso-propylat in iso-

*1) iso-Propanol wurde über Aluminium-iso-propylat destilliert.

*2) Unter diesen Bedingungen ist die Lösung während mindestens einem halben Jahr beständig.

*3) Bei der Verwendung von 0,1N Salzsäure ist der Umschlag besser sichtbar.

*4) Zur Verwendung gelangte das (C - 8β)-Epimere vom Smp. 143 - 144°. Vgl. P. Loeliger 16).

*5) Methylenchlorid wurde vor der Verwendung an Alox bas. Woelm, Akt. I, chromatographiert.

Propanol ^{*1)} versetzt, kurz umgeschwenkt und unter Stickstoff und Lichtausschluss 1 Std. stehen gelassen. Hierauf wurde am Hochvakuum von den Lösungsmitteln befreit ($T = 30^{\circ}$), 2 ml Aether ^{*2)} dazugegeben und kristallisieren gelassen, hernach wiederum eingeeengt und über Nacht am Hochvakuum getrocknet (RT/ 10^{-3} Torr). Dabei wurden 328 mg (99%) eines farblosen Kristallisats erhalten, dessen IR-Spektrum mit demjenigen einer analysierten Probe des Methylquecksilberkomplexes (44) übereinstimmt ^{*3)}.

100 mg (6.75 mMol, 135%) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat ^{*4)} wurden mit dem grössten Teil des kristallinen Methylquecksilberkomplexes (44) unter Stickstoff in eine 50 ml Ampulle, welche einen Magnetrührer enthielt, vorgelegt und diese verengt. Jetzt wurde der Rest des Methylquecksilberkomplexes (44) mit ca. 2 ml Methylenchlorid ebenfalls in die Ampulle transferiert und weitere 8 ml Methylenchlorid ^{*5)} zugegeben. Unter absolutem Stickstoff ^{*6)} wurde die Ampulle anschliessend auf -70° gekühlt, mehrere Male durch Evakuieren und Füllen mit absolutem Stickstoff gespült und hierauf am Wasserstrahlvakuum mit dazwischengeschalteter Kühlfalle (-78°) zugeschmolzen. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde unter Lichtausschluss 21 Std. gerührt ^{*7)}, wobei eine hellgelbe Lösung entstand ^{*8)}. Die Ampulle wurde mit nach unten gerichteter Spitze

*1) Vgl. oben.

*2) Diäthyläther absolut, über Natrium, Fluka AG. Buchs SG, chromatographiert an Alox. bas. Woelm, Akt. I.

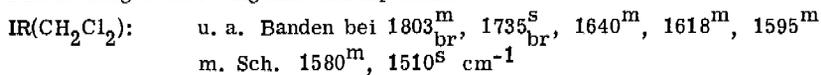
*3) Vgl. Seite 95.

*4) H. Meerwein et al. ⁵⁰⁾.

*5) Methylenchlorid wurde vor der Verwendung an Alox bas. Woelm, Akt. I, chromatographiert.

*6) Stickstoff aus der Bombe wurde durch eine Gaswaschflasche (beschickt mit konz. Schwefelsäure) und anschliessend durch einen Trockenturm mit festem KOH geleitet.

*7) Bei analogen früheren Versuchen war die Alkylierung von (44) unter den gleichen Bedingungen anhand des IR-Spektrums überprüft worden. Dieses zeigte u. a. folgende Absorptionen:



*8) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat (H. Meerwein et al. ⁵⁰⁾) ist in Methylenchlorid wie auch in anderen, üblichen Lösungsmitteln nur sehr schlecht löslich, sodass schon die völlige Auflösung der anfänglich fein verteilten Kristalle als Indikation der Beendigung der Reaktion gewertet werden kann.

in eine Metallbombe gebracht, in welche 5 ml Diisopropyläthylamin *1) gegeben wurden. Darauf wurde unter Stickstoff auf -78° gekühlt und unter Ausschluss von Wasser ca. 20 g (0.6 Mol) Schwefelwasserstoff, welcher mit Hilfe einer Kühlfalle (-35° bis -45°) und einem Chlorkalziumrohr mit Kalziumchlorid (wasserfrei) getrocknet worden war, in die Bombe kondensiert, diese unter Stickstoff verschlossen und auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen. Jetzt wurde kurz umgeschwenkt und darauf die sich im Innern der Bombe befindliche Ampulle durch einen kräftigen Schlag auf den Bombenboden zerstört.

Nach 22 Std. bei Raumtemperatur wurde der überschüssige Schwefelwasserstoff abdampfen gelassen und das Reaktionsgemisch ausgeschüttelt (organische Phase Methylenchlorid, wässrige Phasen Phosphatpuffer pH 7/ges. Kaliumchlorid, Trocknen der Methylenchloridextrakte mit wasserfreiem Natriumsulfat). Nach Einengen der organischen Phase zeigte das Reaktionsprodukt, ein gelbes, überriechendes Öl, im UV-Spektrum Absorptionen bei $\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{max}} = 335/241$ nm, während bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 292$ nm nur eine schwache Schulter zu beobachten war *2). Das Dünnschichtchromatogramm (Silicagel PF₂₅₄ Merck, Methylenchlorid:Methylacetat 9:1) zeigte neben nicht und mit der Lösungsmittelfront wanderndem Material zwei Doppelflecken (Rf 0.42 resp. 0.74) in einem ungefähren Verhältnis 1:10 *3), welche dem Ausgangsmaterial (38) resp. dem gewünschten trizyklischen Thioamid (40), je als Epimerengemisch an C-8, entsprachen; ferner war ein sichtbarer, knapp oberhalb Thioamid (40) laufender Fleck beobachtbar, welchem voraussichtlich Struktur (46) zuzuordnen ist.

Das Reaktionsgemisch, 630 mg eines gelben, zähen Oeles, welches neben Edukt (38), den Produkten (40) und (46) noch anderes, schwer zu entfernendes und zum Teil sehr stark riechendes Material *4) enthielt, wurde bei 0° unter Stickstoff an 150 g Silicagel (0.05 - 0.2 mm, für Säulenchromatographie, Merck) mit sauerstofffreien Lösungsmitteln (Methylenchlorid:Methylacetat 9:1) chromatographiert *5). Vgl. dazu die schematische Darstellung:

- *1) Diisopropyläthylamin purum Fluka AG. Buchs SG, destilliert über Natrium bei Normaldruck unter Stickstoff.
- *2) Unter diesen Bedingungen ist der Methylquecksilberkomplex (44) nicht zu erwarten, da durch Schwefelwasserstoff eine sofortige Dekomplexierung eintritt.
- *3) Die Anfärbung mit Jod ist insofern trügerisch, als Thioamide (40) und (46) stärker angefärbt werden als Amid (38).
- *4) Dieses läuft mit der Lösungsmittelfront und ist im Dünnschichtchromatogramm als weisser, mit Jod nur schwer anfärbbarer Fleck sichtbar.
- *5) Bei der Chromatographie bei Raumtemperatur war eine Abnahme des total eluierten Materials festgestellt worden (P. Loeliger¹⁶).

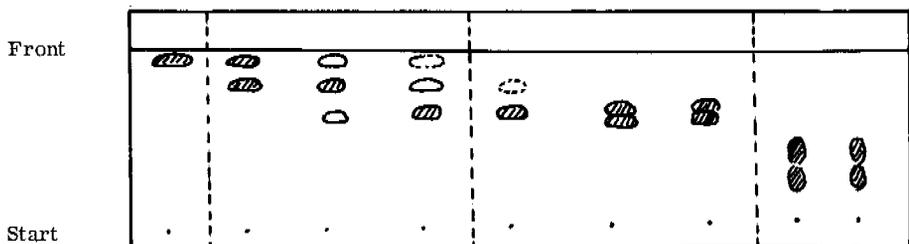
Schematische Darstellung des 1. Chromatogramms *1)

Chromatographiesäule mit Kühlmantel (0°)

35 g Silicagel Merck 0.05 - 0.20 mm, für Chromatographie

Säulendimensionen: 2,2 x 28 cm

Eluiermittel: Methylenchlorid : Methylacetat 9:1



Frakt. ml	1	2-7	8,9	10,11	12-16	17	18-22	23 - 29
	50	40	7	4	21.5	10	72	167
	?	Thiolactam (46) Thiolactam (40) Mischfraktionen			Thiolactam (40) Epim. gemisch C-8 β , C-8 α			Lactam (38) Epim. gemisch C-8 β , C-8 α

Nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton/Hexan (ca. 1:10) konnten aus den gesammelten Fraktionen 12-22 insgesamt 108 mg (46.5%) trizyklisches Thioamid (40) in Form feiner gelber Nadelchen gewonnen werden, welche nach Dünnschichtchromatogramm (Silicagel PF₂₅₄ Merck, Methylenchlorid:Methylacetat 9:1) ein reines Epimerengemisch (C-8 α , β) (Rf 0.565, 0.615) darstellten und deren UV-Spektrum und Schmelzpunkt mit den analytischen Daten übereinstimmten ¹⁶⁾.

*1) Das Schema zeigt (vereinfacht) die dünnschichtchromatographische Kontrolle des Säulenchromatogramms:

Silicagel PF₂₅₄ Merck, Methylenchlorid : Methylacetat 9:1, Rf-Werte: Thiolactam (46) 0.78, Thiolactam (40) C-8 β 0.61, C-8 α 0.56, Lactam (38) C-8 β 0.40, C-8 α 0.30.

Die Fraktionen 2 - 9 ^{*1)} wurden in Methylenchlorid aufgenommen, durch eine kurze Säule (18 g Silicagel Merck, für Säulenchromatographie, 0.05 bis 0.20 mm) zunächst mit Hexan filtriert ^{*2)}. Mit Methylenchlorid/Methylacetat 9:1 wurden anschliessend 9 mg eines Oeles gewonnen ^{*3)}, welches zusammen mit Fraktionen 10 und 11, sowie mit der Mutterlauge der Kristallisate nochmals an einer kleineren, analogen Säule chromatographiert wurde. Dabei konnten weitere 11 mg (4.7 %) kristallines trizyklisches Thioamid (40) vom Smp. 170 - 172^o gewonnen werden, welches nach UV- ($\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 337 (4.36), 245 (4.15) \text{ nm}$) und IR-Spektrum reinem Thioamid (40) entsprach. Die Ausbeute an kristallinem Thioamid (40) betrug somit 51 % ^{*4)}, bezogen auf trizyklisches Amid (38).

Aus diesem zweiten Chromatogramm konnten ferner 15 mg einer Mischfraktion des trizyklischen und bizyklischen Thioamids ((40) resp. (46)) erhalten werden, aus deren Mutterlauge nach wiederholtem Kristallisieren von (40) schliesslich 9 mg (4%) eines gelben, nicht kristallisierbaren Oeles gewonnen wurden, das nach Dünnschichtchromatogramm (Silicagel PF₂₅₄ Merck, Methylenchlorid:Methylacetat

*1) Diese riechen ausserordentlich stark und unangenehm.

*2) Durch diese Operation wurde der grösste Teil des mit der Lösungsmittelfront wandernden Materials (schlecht anfärbend mit Jod, sehr übelriechend) ausgewaschen.

*3) UV(EtOH): $\lambda_{\max} = 337 \text{ nm}, 240 \text{ nm}$.

*4) Die Kristallisate des trizyklischen Thioamids (40) zeigen verschiedene Zusammensetzungen bezüglich der beiden Epimeren an C-8. Während die ersten Kristallisate (Aceton/Hexan) einen höheren Gehalt an β -Epimer aufweisen (höherer Smp., höhere Extinktion bei $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 337 \text{ nm}$, IR(CHCl₃) u.a. Bande bei 1112 cm⁻¹, Dünnschichtchromatogramm (Silicagel PF₂₅₄ Merck, Methylenchlorid:Methylacetat 9:1) Rf 0.615 > 0.565), haben die zweiten und dritten Kristallisate einen geringeren Gehalt an β -Epimer (tieferer Smp., etwas geringere Extinktion bei $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 337 \text{ nm}$, IR(CHCl₃) u.a. Bande bei 1102 cm⁻¹, Dünnschichtchromatogramm (Silicagel PF₂₅₄ Merck, Methylenchlorid:Methylacetat 9:1) Rf 0.615 < 0.565).

Die beiden Epimeren scheinen demnach in verschiedenen Verhältnissen miteinander kristallisierbar zu sein. Die Zusammensetzungen lassen sich anhand der NMR-Spektren abschätzen, indem sich (C-8 β) und (C-8 α) vor allem im Methylprotonengebiet signifikant unterscheiden:

NMR(CDCl₃): (C-8 β): u.a. Signale bei 1.20(s,3H), 1.29(s,3H), 1.36(s,3H), 1.48(s,3H), [5.06(s,1H)] ppm

(C-8 α): u.a. Signale bei 1.22(s,6H), 1.36(s,3H), 1.60(s,3H), [5.08(s,1H)] ppm

Aehnliches ist auch bei den Kernresonanzspektren der beiden epimeren trizyklischen Amide ((38); C-8 α, β) der Fall (P. Loeliger¹⁶⁾).

9:1) knapp vor dem β -Epimeren (C-8 β) des trizyklischen Thioamids (40) lief (Rf 0.78). Nach IR- und UV-Spektrum ($\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 334$ (4,28) nm), sowie nach oben beschriebenen Dünnschichtchromatogramm handelte es sich dabei um das bizyklische Thioamid (46), welches auch auf anderem Wege erhalten werden konnte *1).

Weiterhin konnten aus dem ersten Chromatogramm (Frakt. 23-29) 29 mg (13 %) eines farblosen Oeles erhalten werden, welches ein nach Dünnschichtchromatogramm reines Ausgangslactam-Epimerengemisch ((38), C-8 α , β) darstellte.

Anm. Die Ausbeuteschwankung ist relativ gross (30 - 50 %) und schwer kontrollierbar.

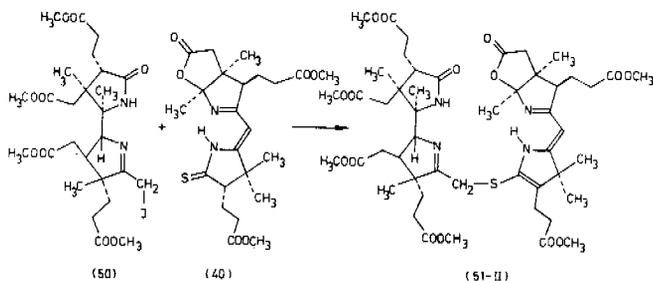
*1) Bizyklisches Amid (26) (Seite 33) (vgl. P. Loeliger¹⁶) wurde in über Lithiumaluminiumhydrid destilliertem Tetrahydrofuran während 44 Std. unter Stickstoff und Lichtausschluss bei Raumtemperatur mit der vierfach molaren Menge Phosphorpentasulfid (getr. während 3/4 Std./HV/RT) gerührt. Das Reaktionsgemisch (UV(EtOH): $\lambda_{\max} = 332$ nm) wurde filtriert, ausgeschüttelt (0°) und säulenchromatographiert (Silicagel 0.05 - 0.20 mm, für Säulenchromatographie, Merck, Laufmittel Aether), wobei als erste Fraktion bizyklisches Thioamid (46) erhalten wurde, welches nach NMR-Spektrum neben (46) noch etwas Ausgangs-Amid enthielt. Diese Fraktion zeigte folgende charakteristischen Daten:

UV(EtOH): $\lambda_{\max} = 334$ nm

IR(CHCl₃): u. a. Banden bei 3215^w_{br}, 1735^s, 1666^m, 1612^w, 1588^w,
1450/1440 cm⁻¹

NMR(CDCl₃): u. a. Signale bei 1.19(s, 3H), 1.21(s, 3H), 1.37(s, 3H), 2.19(s, 3H),
(HA-100) 3.52(s, 3H), 3.67(s, 6H), 5.20(s, 1H), 12.0(br, NH) ppm

Dünnschichtchromatogramm (SiO₂ PF₂₅₄ Merck, Aether): Rf 0.77



Einer der zahlreichen, orientierenden Vorversuche zur Kondensation zum S-verbrückten Zwischenprodukt (51) (Schema XXXIV, theoretischer Teil B) *1):

Die Lösung von 4.0 mg (0.0065 mMol) Mesylat (48) *2) und 20 mg (830%) Tetrabutylammonium-jodid *3) in 0.12 ml Acetonitril *4) wurde unter Stickstoff und Lichtausschluss 35 Std. stehen gelassen. Zur gelblichen Lösung des auf diese Weise in situ hergestellten Jodids (50) *5) wurden 3.2 mg (0.0069 mMol) trizyklisches Thioamid (40) gegeben, kurz geschüttelt und die gelbe Lösung unter einer Stickstoffatmosphäre *6) mit ca. 4 mg (0.02 mMol) Tetraäthylammonium-fluorid *7) versetzt, wobei kurz nach eingetretener Lösung ein weisser Niederschlag, vermutlich Tetraäthylammonium-jodid, ausfiel. Nach 12 Std. zeigte die tief gelbbraune Reaktionslösung ein UV-Spektrum ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 350 \text{ nm}$, sauer (+ 3 Tropfen 1N HCl) $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 376 \text{ nm}$; Extinktionsverhältnis $376 \text{ nm} / 350 \text{ nm} = 1.3$),

*1) Der hier gewählte Weg führt zum nicht desulfurierbaren Typ II - Kondensat. Vgl. theoretischer Teil B.

*2) Mesylat (48) wurde am hiesigen Laboratorium in einer dreistufigen Reaktionsfolge aus (47) hergestellt.

*3) Tetrabutylammonium-jodid puriss., Fluka AG. Buchs SG.

*4) Acetonitril dest. 1 x Phosphorpentoxid, 1 x Kaliumkarbonat wasserfrei.

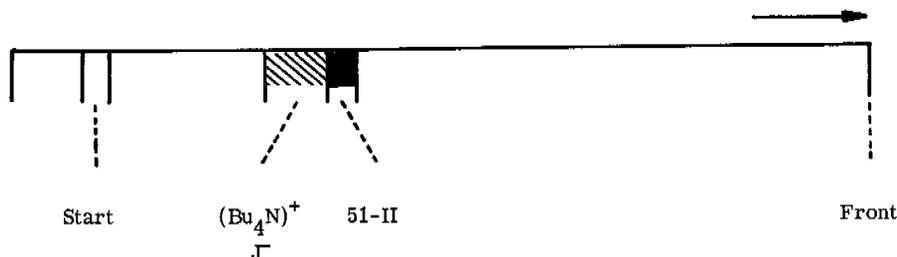
*5) Dieses kann isoliert werden, scheint jedoch instabil zu sein.

IR(CCl_4): u. a. Banden bei 3335^{vw} , 3170^{vw} , 1738^{s} , 1692^{m} m. Sch.
 1686^{m} , 1438^{m} , 1200^{m} , 1175^{m} , 1015^{w} , 995^{w} , 932^{w} ,
 842^{w} cm^{-1}

*6) Der Versuch wurde in der Dry box unter Stickstoff durchgeführt.

*7) S. Farooq danke ich für die Ueberlassung dieses Materials. Ungefähre Zusammensetzung $(\text{Et}_4\text{N})^+\text{F}^-$ ($1.8 \text{ H}_2\text{O}$). Es handelte sich um ein äusserst hygroskopisches, gelbes Kristallisat, welches in wasserfreier Atmosphäre infolge elektrostatischer Aufladung bei geringer Erschütterung auseinanderspritzte.

welches einer nahezu quantitativen Ausbeute entsprach. Nach Ausschütteln (organische Phase Acetonitril:Aether:Methylenchlorid 1:1:2^{*1}), wässrige Phasen 1N Kaliumbikarbonat/Eis, Trocknen der organischen Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat und Einengen (T = 30°/10⁻² Torr) erhielt man 21 mg eines kristallhaltigen Gemisches^{*2}, welches an einer Dünnschichtplatte (Silicagel PF₂₅₄ Merck, 5 x 20 cm/0.5 mm, Methylenchlorid: Methylacetat 1:1) chromatographiert wurde. Dabei zeigte sich folgendes Bild:



Durch Eluieren der gelblichen, unter der UV-Lampe dunkelgrünen Zone (Rf 0.29 - 0.33) mit Methanol, Einengen des Eluats, Aufnehmen in Methylenchlorid^{*3}, Filtration und abermaliges Einengen erhielt man schliesslich 1.5 mg (23 %) eines Materials, welches nach IR- und UV-Spektrum dem S-Alkylierungsprodukt (51-II) entsprach:

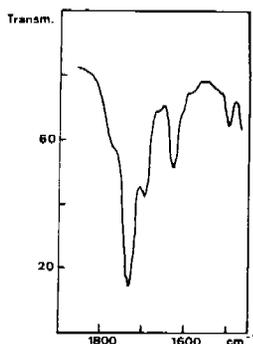
UV(EtOH): $\lambda_{\max} = 352 \text{ nm}, 288 \text{ nm} (\epsilon_{288} \approx 1/3 \epsilon_{352})$.
 sauer (+ 2 Tropfen 1N HCl/2 ml EtOH): $\lambda_{\max} = 375 \text{ nm}$.
 Extinktionsverhältnis 375 nm / 352 nm = 1.4

Die saure Hydrolyse ergab eine Verminderung der Absorption bei 375 nm auf 1/3 des ursprünglichen Wertes in 10 Std.; in der gleichen Zeit verdoppelte sich der Wert bei 292 nm (Lactam (38)).

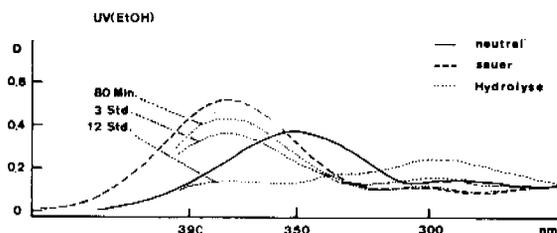
- *1) Dieses Gemisch war gewählt worden, um die Extraktion von Tetrabutylammonium-jodid in die organische Phase zu verhindern. Dies traf jedoch nur teilweise zu. Es erwies sich als nötig, die wässrigen Phasen nochmals mit Methylenchlorid zu extrahieren.
- *2) Dieses enthält vermutlich $(\text{Bu}_4\text{N})^+\text{J}^-$.
- *3) Methylenchlorid wurde vor der Verwendung an Alox bas. Woelm, Akt. I, chromatographiert.

IR(CHCl₃): u. a. Banden bei 3425^{VW}, 3320^{VW}, 1765^m, 1732^S, 1693^m, 1627^m,
1495^W cm⁻¹.

Dies ist in den beiden folgenden Figuren dargestellt:



IR(CHCl₃)



Durch nochmalige Extraktion der wässrigen Phasen mit Methylchlorid und analoger Chromatographie wurden weitere 1.1 mg (17 %) eines Materials erhalten, welches nach Rf-Wert (0.33 - 0.37) und Farbe (gelblich, unter der UV-Lampe dunkelgrün) mit dem ersten Eluat übereinstimmte.

Unter folgenden Bedingungen war ausgehend vom S-verbrückten Kondensat (51-II) (resp. des entsprechenden Ring A-Iminoesters) keine Bildung des Desulfurierungsproduktes (41) (Schema XXIX) feststellbar, welche eine eingehendere Untersuchung rechtfertigt hätte *1-3):

- *1) Die zusammengestellte Liste ist das Resultat einer Zusammenarbeit mit L. Werthemann, F. Karrer und P. Schneider.
- *2) TMP = Trimethylphosphit, dest. Normaldruck (unter Stickstoff),
TPP = Triphenylphosphin, puriss. Fluka AG. Buchs SG,
TPP.BF₃ = Triphenylphosphin-Bortrifluorid-Addukt (P. Wehrli²⁰),
TPP.HCl = Triphenylphosphin-Hydrochlorid.
- *3) Das Auftreten des Desulfurierungsproduktes wurde anhand des UV-Spektrums in saurem Milieu $\lambda_{\max} = 468$ nm überprüft.

1) Direkte Desulfurierungen

- TMP / 21 Std. / 60°
- TMP / 6 Std. / 130°
- TMP / 21 Std. / 130°
- TMP / Kalium-tert.-butylat / 21 Std. / 130°
- TPP.BF₃ in TMP / 21 Std. / 130°
- TPP.HCl / TPP / 6 Std. / 120°
- TPP.HCl / TPP / 15 Std. / 130° *1)
- TPP.HCl / 21 Std. / 130°

2) Desulfurierungen nach vorangehender Komplexierung mit Kobalt-II-hexaaquo-perchlorat in Methanol *2)

- Benzol / 24 Std. / 162°
- " / 16 Std. / 180°
- " / TMP / 5 Std. / 130°
- " / TPP / 5 Std. / 130°
- " / Methanol / TMP / 5 Std. / 140°
- " / " / TPP / 5 Std. / 140°
- " / " / TPP.HCl / 12 Std. / 140°
- " / TPP / Kalium-tert.-butylat / tert.-Butanol / 1 Std. / 60°

3) Desulfurierung nach vorangehender Komplexierung mit Nickel-II-perchlorat in Acetonitril (wasserfrei) *3)

- 8 Std. / 60°
- 24 Std. / 60°

*1) Extinktionsverhältnis 468 nm / 380 nm = 0,5

*2) Dieser Komplex zeigt ein UV-Spektrum $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 372 \text{ nm}$.

*3) Keine Evidenz für Komplexbildung.

4) Desulfurierung nach Behandlung mit zwei Aequivalenten N-Bromsuccinimid in Methylenchlorid *1)

- TMP / 30 Min. / 130°
- TMP / 55 Min. / 130°

(Es wurde festgestellt, dass Trimethylphosphit und Triphenylphosphin das bromierte S-verbrückte Material wiederum debromieren, bevor eine Entschwefelung eintritt.)

5) Desulfurierung nach Bromierung mit zwei Aequivalenten N-Bromsuccinimid und anschliessender Komplexierung mit Kobalt-II-perchlorat *2)

- TMP / 30 Min. / 100°
- Benzol / 3 Std. / 60°
- Acetonitril / 3 Std. / 60°

6) Desulfurierung nach Behandlung mit zwei Aequivalenten N-Chlorsuccinimid in Methylenchlorid *3)

- Methylenchlorid / 21 Std. / 65°
- Methylenchlorid / TPP.BF₃ / TPP / 2 Std. / 60°
- Benzol / TPP.BF₃ / TPP / 2 Std. / 62°
- " " " 11 Std. / 62°
- " " " 18 Std. / 65°
- Benzol / TPP.BF₃ / 7 Std. / 65° *4)
- Methylenchlorid / TPP.BF₃ / BF₃.Methylätherat / 2 Std. / 60°

*1) Wir erhofften dabei eine Bromierung in Stellung 13 und damit einen erzwungenen Uebergang Typ II → Typ I. Kurz nach Zugabe der Lösung von N-Bromsuccinimid zeigte das UV-Spektrum einen hypsochromen shift von 350 nm auf $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 310 \text{ nm}$, was der Erwartung entspricht.

(Bei der Verwendung nur eines Aequivalents N-Bromsuccinimid trat nur unvollständige Ueberführung in das erwünschte Produkt mit hypsochrom verschobenem Absorptionsmaximum ein. Wir vermuten eine kompetitive Bromierung in Stellung 10).

*2) Keine Evidenz für Komplexbildung.

*3) Der zur Behandlung mit N-Bromsuccinimid analoge hypsochrome shift im UV-Spektrum erfolgt auf $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 300 \text{ nm}$.

Wir nehmen auch hier eine kompetitive C-10 Chlorierung an, welche die Verwendung von zwei Aequivalenten des Reagens erfordert. Vgl. Anm. *1).

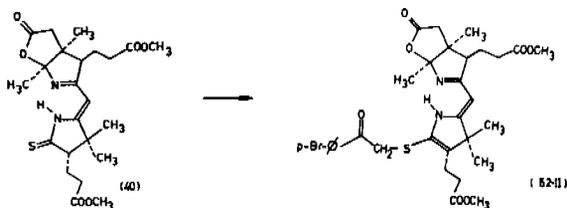
*4) Extinktionsverhältnis 468 nm / 375 nm = 0,6

- Methylenchlorid / TPP.BF₃ / BF₃.Methylätherat / 4 Std. / 65°
- Acetonitril / TPP.BF₃ / 90 Min. / 65° *1)

7) Desulfurierung nach Behandlung mit zwei Äquivalenten N-Chlorsuccinimid und Komplexierung des Chlorierungsproduktes mit Kobalt-II-perchlorat *2)

- Methanol / 130 Std. / 65°
- Acetonitril / 3 Std. / 60°
- Acetonitril / 13 Std. / 65°
- " / TPP / 3 Std. / 60°
- " / N,N-Diisopropyl-äthylamin / 4 Std. 65°

- 8) - Chlorierungsprodukt / Palladium-II-acetat / Acetonitril / 12 Std. / 65°
 - Chlorierungsprodukt / Palladium-II-acetat / Acetonitril /
 Kalium-tert.-butylat in tert.-Butanol / 14 Std. / 50°



20 mg (0,044 mMol) trizyklisches Thiolactam (40) und 12 mg (0,044 mMol) p-Bromphenacylbromid *3) wurden nach 3/4-stündigem Trocknen bei RT/10⁻³ Torr in 0,5 ml Acetonitril *4) gelöst und unter Stickstoff und Lichtausschluss 15 Std.

*1) Extinktionsverhältnis 472 nm / 362 nm = 0,75.

*2) Keine Evidenz für Komplexbildung.

*3) p-Bromphenacylbromid puriss., Fluka AG. Buchs SG.

*4) Acetonitril dest. 1 x P₂O₅/1 x K₂CO₃ w'frei/1 x 720 Torr/77 - 79°.

bei Raumtemperatur stehen gelassen ^{*1)}. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von 20 mg Dimethylaminopolymerbase ^{*2)}, kurzem Umschwenken und Stehenlassen während 1/2 Std., Filtration und Einengen des Filtrats bei RT/10⁻² Torr unter Lichtausschluss. Wir vermuteten, dass das auf diese Weise erhaltene Reaktionsprodukt das alkylierte Material (52-II) zum mindesten zum Teil noch als Hydrobromid enthielt [UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 348 \text{ nm}, 261 \text{ nm}$; sauer (+CF₃COOH): 375 nm, 264 nm; Extinktionsverhältnis 375 nm/348 nm = 1.5; IR(CHCl₃): u. a. Bande bei 1565^S cm⁻¹, Banden bei 1625 und 1495 cm⁻¹ nur sehr schwach; NMR (CDCl₃) schwer interpretierbar]. Man behandelte deshalb die Lösung des Reaktionsproduktes in Methylenchlorid ^{*3)} nochmals mit ca. 100 mg Dimethylaminopolymerbase, filtrierte, engte das Filtrat ein und erhielt insgesamt 22 mg (76%) eines gelblichen Reaktionsproduktes, welches im Dünnschichtchromatogramm (Silicagel PF₂₅₄ Merck, Aether) neben einem nicht und einem mit der Lösungsmittelfront wandernden Flecken einen gelben Hauptfleck (Rf 0.43) zeigte.

Das auf diese Weise erhaltene Reaktionsprodukt wies folgende spektralen Daten auf:

UV(CH₂Cl₂): $\lambda_{\text{max}} = 348 \text{ nm}, 261 \text{ nm}$
sauer (+CF₃COOH): $\lambda_{\text{max}} = 375 \text{ nm}, 264 \text{ nm}$

Die Extinktionen der kürzerwelligen und der längerwelligen Banden lagen etwa in der gleichen Größenordnung. Das Extinktionsverhältnis 375 nm (H⁺)/348 nm (neutral) betrug 1,5.

IR(CHCl₃): u. a. Banden bei 3220^{VW}, 1772^m, 1738/1732^S, 1680^m_{br},
1625^m, 1588^m, 1496^m cm⁻¹

14 mg dieses gelblichen Reaktionsproduktes wurden an einer Dickschichtplatte (Silicagel PF₂₅₄ Merck, 5 x 20 cm/0.5 mm, aktiviert 14 Std, 130⁰, deaktiviert

*1) UV-spektroskopische Kontrolle bei einem früheren Ansatz ergab folgendes Bild: Extinktionsverhältnisse 375 nm(sauer)/345 nm nach 80 Min.: 1.09, nach 3 Std.: 1.40, nach 12 Std.: 1.45. Das entsprechende Verhältnis bei reinem Alkylierungsprodukt beträgt 1.50. Das Erscheinen der Bande bei 345 nm (neutral) kann deshalb nur sehr schlecht als Indiz für den Verlauf der Reaktion herangezogen werden, weil das tricyclische Thioamid (40) bei 338 nm absorbiert.

*2) (Dimethylamino-methylen)-polystyrol, 2.91 meq (HCl/g) in Methylenchlorid. Für dieses Material danke ich Herrn Dr. J. Schreiber.

*3) Methylenchlorid wurde vor der Verwendung an Alox bas. Woelm, Akt. I, chromatographiert.

24 Std. RT, Laufmittel Aether) chromatographiert. Die intensiv gelbe Zone (Rf 0.13 - 0.27) wurde mit Methanol^{*1)} eluiert, bei 0° eingengt, in Chloroform^{*2)} aufgenommen, filtriert und nach Einengen des Filtrats bei RT/10⁻² Torr getrocknet. Das auf diese Weise erhaltene Oel war nach Dünnschichtchromatogramm (Silicagel PF₂₅₄ Merck, Aether) bis auf schwach sichtbare Flecken am Start, bei Rf 0.13 und an der Lösungsmittelfront einheitlich (Rf 0.43)^{*3)} und zeigte folgende charakteristischen Daten:

UV(EtOH): $\lambda_{\max} = 346 \text{ nm}, 259 \text{ nm}$

sauer (+ 1 Tropfen 1N HCl): $\lambda_{\max} = 374 \text{ nm}, 262 \text{ nm}$.

Die Extinktionswerte für die kürzer- und die längerwellige Bande liegen etwa in der gleichen Größenordnung.

Das Extinktionsverhältnis 374 nm (H⁺)/346 nm (neutral) betrug 1.50.

Unter den vorliegenden Hydrolysebedingungen nahm die Absorption $\lambda_{\max} = 374 \text{ nm}$ in 6 Stunden auf die Hälfte ab, in der gleichen Zeit nahm die Absorption bei $\lambda_{\max} = 292 \text{ nm}$ um ca. 30% zu ((52-II) → (38)).

IR(CHCl₃): u. a. Banden bei 3240^{vw}_{br}, 1768^s, 1735^s, 1680^m, 1625^s, 1588^s, 1495^m cm⁻¹

NMR(CDCl₃): komplex. Wir vermuten das Vorhandensein zweier Epimerer (C-8 α , C-8 β) in einem Verhältnis 2 : 1.

A: 1.01(s, 6H), 1.04(s, 3H), 1.60(s, 3H), 1.70 - 3.0 (m, 9H), 3.57(s, 3H), 3.64(s, 3H), 4.10(s, 2H), 4.73(s, 1H), 7.6(m, 4H) ppm (relative Intensität ca. 65 %).

B: 1.01(s, 6H), 1.22(s, 3H), 1.57(s_m, 3H), 1.70 - 3.0(m, 9H), 3.57(s, 3H), 3.64(s, 3H), 4.10(s, 2H), 4.69(s, 1H), 7.6(m, 4H) ppm (relative Intensität ca. 35 %).

*1) Methanol absolut, Fluka AG. Buchs SG.

*2) Chloroform wurde vor der Verwendung an Alox bas. Woelm, Akt. I, chromatographiert.

*3) Nachdem das chromatographierte Produkt im wesentlichen das gleiche dünn-schichtchromatographische Verhalten zeigt wie das Reaktionsprodukt vor der Chromatographie, vermuten wir, dass (52-II) sich bei der Chromatographie teilweise zersetzt.

Methylquecksilberkomplex des trizyklischen Thiolactams (40)

Die Lösung von 19.2 mg (0.0414 mMol) trizyklischem Thiolactam in wenigen Tropfen Methylenchlorid ^{*1)} wurde mit 0.27 ml (102%) einer 0.157 molaren Lösung von Methylquecksilber-iso-propylat in iso-Propanol ^{*2)} versetzt, kurz umgeschwenkt und die Lösung nach halbstündigem Stehen lassen bei Raumtemperatur am Hochvakuum (10^{-2} Torr) von den Lösungsmitteln befreit. Das auf diese Weise erhaltene gelbe Öl wurde in Methylenchlorid ^{*1)} aufgenommen und klarfiltriert, hierauf eingengt und in Aether ^{*3)} aufgenommen. Durch Kratzen an der Glaswand konnten 16 mg (57%) gelb-orangefarbene Kristalle erhalten werden, welche nach IR- und UV-Spektrum mit einer nochmals umkristallisierten Probe identisch waren. Smp. 89 - 95°.

UV(EtOH): $\lambda_{\text{max}} = 366_{\text{br}}$ (4.01), 302 (3.89), 295 (4.00) nm
sauer (+ 2 Tropfen 1 N HCl / 3 ml EtOH): sofortige Dekomplexierung zum Ausgangsthoamid (32), $\lambda_{\text{max}} = 340$ (4.32), 248 (4.07) nm

UV(CH₂Cl₂) ^{*1)}: $\lambda_{\text{max}} = 366$ nm, 299/293 nm
sauer (+CF₃COOH): $\lambda_{\text{max}} = 386, 300$ nm

IR(CHCl₃) ^{*1)}: u. a. Banden bei 3270^{vw}, 1770^s, 1735^s, 1632/1625^s, 1580^w, 1493^s cm⁻¹

NMR(CDCl₃/CHCl₃) ^{*4)}: komplex. Wir vermuten das Vorhandensein zweier Epimerer (C-8 α , C-8 β).

A: 0.96(s, HgCH₃, 90%), 1.06(s, 6H), 1.12(s, 3H), 1.60(s, 3H), 1.70-2.1(m, 2H), 2.10-3.00(m, 9H), 3.66(s, 3H), 3.68(s, 3H), 4.76(s, 1H) ppm
(relative Intensität 85%)

*1) Methylenchlorid, Chloroform und Deuteriochloroform wurden vor der Verwendung an Alox bas. Woelm, Akt. I, chromatographiert.

*2) Herstellung siehe S. 96.

*3) Diäthyläther absolut, über Natrium, Fluka AG, Buchs SG.

*4) Dieses Lösungsmittelsystem erlaubt die Beobachtung der Satellitenpeaks der Methylquecksilbergruppe. (vgl. früher). Beide Lösungsmittel wurden vor der Verwendung an Alox bas. Woelm, Akt. I, chromatographiert.

B: 0.96(s, HgCH₃, 90%), 1.06(s, 6H), 1.24(s, 3H), 1.54(s, 3H),
1.70-2.10(m, 2H), 2.10-3.00(m, 9H), 3.66(s, 3H), 3.68(s, 3H),
4.72(s, 1H) ppm
(relative Intensität 15 %)

Satellitendublett (¹⁹⁹Hg-CH₃), J = 164 cps; summierte Intensität ca. 10 % der Intensitätssumme der Signale der Methylquecksilbergruppe (vgl. dazu S. 95).

Die analoge Reaktion von Cyan-thioamid (32) *1) (Schema XXVI) mit Methylquecksilber-iso-propylat lieferte unter gleichen Bedingungen nach Kristallisation aus Aether *2) eine nahezu quantitative Ausbeute gelblicher Kristalle vom Smp. 145° (dec.). Diese zeigten folgende spektroskopischen Daten:

UV(CH₂Cl₂) *3): 324 (4.16) nm

sauer (+CF₃COOH) : 376 (4.30) nm

sauer (+CF₃COOH + Spur H₂O): 338 nm (sofortige Dekomplexierung zum Ursprungsthioamid (32).

IR(CHCl₃) *3): u. a. Banden bei 2215^w, 1636^s, 1563^s, 1495^s, 1420^m, 1322^m, 1308^m, 1288^s, 1150^m, 1113^s cm⁻¹

NMR(CDCl₃/CHCl₃) *3): 1.00(s, HgCH₃, 80%), 1.05(s, 3H), 1.21(s, 6H),
(HA-100) 1.31(s, 3H), 1.48(s, 3H), 2.69(s, 2H), 2.88(s, 2H), 5.45(s, 1H) ppm

Satellitendublett (¹⁹⁹Hg-CH₃), J = 177 cps; summierte Intensität ca. 20 % der Intensitätssumme der Signale der Methylquecksilbergruppe (vgl. dazu S. 95).

Wir vermuten das Vorliegen einer S-methylmerkurierten Verbindung, in welcher das Chromophorsystem dem "Typ I" (Schema XXXVI) entspricht *4) *5).

*1) Dieses kann als Modell für das trizyklische Thioamid (40) angesehen werden.

*2) Diäthyläther absolut, unter Natrium, Fluka AG. Buchs SG.

*3) Absolutiert an Alox bas. Woelm, Akt. I.

*4) Vgl. dazu auch den S-Aethyliminoester (33), S. 88.

*5) Der Unterschied der UV-Spektren deutet darauf hin, dass im Methylquecksilberkomplex des trizyklischen Thiolactams (40) (vgl. oben) möglicherweise ein anderer Chromophortyp vorliegt (Typ II ?).

Aequimolare Mengen dieses Methylquecksilberkomplexes und p-Bromphenacylbromid *1) zeigten in Chloroform *2) (Konzentration $2 \cdot 10^{-2}$ molar, RT, 18Std. unter Stickstoff) keine Reaktion (IR-Kontrolle). (P. Dubs)

*1) p-Bromphenacylbromid puriss. Fluka AG. Buchs SG.

*2) Absolutiert an Alox bas. Woelm, Akt. I.

ZUSAMMENFASSUNG

- A1. Die Eigenschaften eines monozyklischen Enamids wurden vor allem bezüglich der Reaktionen mit elektrophilen Reaktionspartnern untersucht und diskutiert. Dabei wird festgestellt, dass Reaktionen mit vorwiegend elektrostatisch beeinflusstem Uebergangszustand zu N- resp. O-Alkylierung resp. Acylierung führen, solche mit geringem elektrostatischem Charakter auf Grund des überwiegenden Einflusses der bindenden Wechselwirkung im Uebergangszustand mehrheitlich C-substituierte Produkte ergeben.
2. Die Synthese eines Ring D - Modells für Corrinssysteme wird beschrieben.
 3. Die Eigenschaften des bityklischen, vinyl-iminologen Enamids (3), sowie der entsprechenden in Stellung 5 und 10 bromierten Derivate wurden vor allem im Hinblick auf mögliche Isomerisierungen der Doppelbindungen (exo \rightleftharpoons endo) untersucht, und die Lage der Isomerengleichgewichte präparativ und NMR-spektroskopisch festgestellt.
- B1. Die Kondensationen eines die Ringe B und C umfassenden Modells der östlichen Hälfte des Vitamins B₁₂ mit zwei Modellen der Ringe D werden beschrieben.
2. Eine leicht verbesserte Reaktionsfolge für die Herstellung der östlichen Partialstruktur des Vitamins B₁₂ wurde ausgearbeitet.
 3. Die Kondensation der östlichen und westlichen Partialstrukturen des Vitamins B₁₂ zu einem S-verbrückten Derivat wird beschrieben. Dabei wird die erstaunliche Resistenz desselben bei verschiedenen Desulfurierungsbedingungen auf das Vorliegen eines Chromophortyps zurückgeführt, in welchem Ring C enolisiert ist. Abschliessend wird auf die Lösung dieses Problems und die erfolgreiche Herstellung eines (C-D)-verknüpften Vorläufers des Vitamins B₁₂ hingewiesen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) D. C. Hodgkins, J. Pickworth, J. H. Robertson,
K. N. Trueblood, R. J. Prosen, I. G. White, *Nature* 176, 325
(1955)
D. C. Hodgkins, J. Kamper, J. Lindsey, M. Mekay,
J. Pickworth, J. H. Robertson et al., *Proc. Royal Soc., Ser. A* 242,
228 (1957)
- 2) E. L. Rickers, N. G. Brink, F. R. Koniuszy, T. R. Wood,
K. Folkers, *Science* 107, 396 (1948)
E. L. Smith, L. F. J. Parker, *Biochem. J.* 43, *Proc. VIII* (1948)
- 3) A. Todd, R. Bonnett et al., *J. Chem. Soc.* 1965, 2337 und frühere.
- 4) J. W. Cornforth, P. B. de la Mare, *Nature* 195, 441 (1962),
Symp. on Corrin Chemistry, Nottingham (Engl.) (1967)
- 5) A. W. Johnson, R. Grigg, P. van den Broek, *Symp. B₁₂ and
intrinsic factor 82* (1962),
A. W. Johnson et al., *Chem. Comm.* 1967, 502 und frühere.
- 6) Nützliche Zusammenfassung: E. L. Smith, *Vitamin B₁₂* (1965)
- 7) A. Eschenmoser, *Pure appl. Chem.* 7, 297 (1963)
- 8) E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. E. Elsinger,
A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribi, H. Gschwend,
E. F. Meyer, M. Pesaro, R. Scheffold, *Ang. Chem.* 76, 393 (1964)
- 9) A. Eschenmoser, R. Scheffold, E. Bertele, M. Pesaro,
H. Gschwend, *Proc. Royal Soc. Ser. A*, 288, 306 (1965)
- 10) A. Eschenmoser, I. Felner, A. Fischli, A. Wick, M. Pesaro,
D. Bormann, *Ang. Chem.* 79, 863 (1967)
- 11) A. Eschenmoser, A. Fischli, *Ang. Chem.* 79, 865 (1967)
- 12) A. Eschenmoser, A. Fischli, R. Keese, D. Bormann, *Ang.
Chem.* 79, 867 (1967)
- 13) J. Wild, *Diss. ETH* 3492 (1964)
- 14) U. Locher, *Diss. ETH* 3611 (1964)
- 15) A. Wick, *Diss. ETH* 3617 (1964)
- 16) P. Loeliger, *Diss. ETH* 4074 (1968)
- 17) W. Friedrich, G. Gross, K. Bernauer, P. Zeller, *Helv.* 43,
704 (1960)

- 18) E. Bertele, Diss. ETH 3357 (1963)
- 19) W. Häusermann, Diss. ETH 3754 (1966)
- 20) P. Wehrli, Diss. ETH 4043 (1967)
- 21) P. Dubs, Diss. ETH in Vorbereitung.
- 22) R. Scheffold, Diss. ETH 3356 (1963)
- 23) A. Eschenmoser, P. Wehrli, R. Fletcher, A. P. Johnson, *Ang. Chem.* 80, 622 (1968)
- 24) W. Kornblum, *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 6269 (1955)
- 25) R. Gompper, *Ang. Chem.* 76, 412 (1964)
- 26) R. F. Hudson, *Coordination Chemistry Reviews* 1, 89 (1966)
Structure and Mechanism in Organophosphorous Chemistry (New York: Academic Press) (1963)
- 27) R. G. Pearson, *Chem. in Britain* 1967, 103
- 28) G. Klopmann, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 223 (1968)
- 29) J. S. H. Davies, W. H. Hook, *J. Chem. Soc.* 1950, 30
- 30) R. F. Rekker, H. Verleur, W. Th. Nauta, *Rec. trav. chim. Pays-Bas* 70, 5 (1951)
- 31) F. Möller, Houben Weyl, *Methoden der org. Chemie* XI (1), 910 (1957);
J. Schulenberg, *Org. react.* XIV, 1 (1965)
- 32) T. Taguchi, Y. Kawazoe, K. Yoshihira, H. Kanayama,
M. Mori, K. Tabata, K. Harano, *Tetr. lett.* 1965, 2717
- 33) R. Barclay, *J. Canad. Chem.* 43, 2125 (1965)
- 34) H. A. Hagemann, *Org. react.* 7, 198 (1953)
- 35) E. Gross, B. Witkop, *J. biol. Chem.* 237, 1856 (1962)
E. Gross, B. Witkop, *J. Amer. Chem. Soc.* 83, 1510 (1961)
- 36) I. Hori, *Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Research (Tokyo)*, 56 (2), 181 (1962)
- 37) A. M. van Leusen, A. J. W. Jedema, J. Stratny, *Chem. Comm.* 1968, 440
- 38) a) A. Dornow, H. Grabhöfer, *Chem. Ber.* 91, 1824 (1951)
b) A. Dornow, H. Theidl, *Ang. Chem.* 66, 605 (1954)
- 39) M. Kuehne, *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 5400 (1959)
- 40) R. Graf, G. Lohaus, *DRP* 1'218'448 (1963)
- 41) G. Lohaus, *Chem. Ber.* 100, 2719 (1967)

- 42) W. Walter, K.-D. Brode, *Ang. Chem.* 78, 517 (1966)
- 43) G. R. Pettit, E. E. van Tamelen, *Org. react.* XII, 356 (1962)
- 44) H. Gschwend, *Diss. ETH* 3618 (1964)
- 45) B. Roth, *Nachr. Chem. Techn.* 15, 320 (1967)
- 46) A. G. Long, A. Tulley, *J. Chem. Soc.* 1964, 1190
- 47) R. Scheffold, *Helv.* 50, 1419 (1967)
- 48) Jun-ichi Hayami, N. Ono, A. Kaji, *Tetr. lett.* 1968, 1385
- 49) W. Simon, *Helv.* 41, 1835 (1958)
- 50) M. Meerwein et al., *J. pract. Chem.* 147, 17 (1937), *ibid.* 154, 143 (1939), *Org. Synth.* 46, 113, 120 (1966)

LEBENS LAUF

Am 15. Juli 1941 wurde ich als Sohn von Ernst Huber, Dr. dipl. Ing.-Chem. ETH, und seiner Frau Emma, geb. Korten in Zürich geboren. Nach sechsjährigem Besuch der Primarschule trat ich in das kantonale Realgymnasium Zürich ein, wo ich im Frühjahr 1960 die Maturitätsprüfung (Typus B) ablegte. Im gleichen Jahr begann ich das Studium an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich, welches ich im Frühjahr 1965 mit dem Diplom als Ingenieur-Chemiker abschloss. Seit August 1965 arbeitete ich am Organisch-Chemischen Institut im Laboratorium von Prof. Dr. A. Eschenmoser an der vorliegenden Promotionsarbeit.

Dezember 1968

Willy Huber

Seite Leer /
Blank leaf