

Diss. Nr. 4297

Beiträge zur Synthese von Vitamin B₁₂

- A) Überführung eines Ring B-Vorläufers in den Vorläufer von Ring C**
B) Darstellung vinyloger Amidine mit der Sulfidkontraktions-Methode

ABHANDLUNG

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Naturwissenschaften
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

PAUL DUBS

dipl. Naturwissenschaftler ETH

geboren am 5. August 1941
von Knutwil (Kt. Luzern)

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. A. Eschenmoser, Referent
Prof. Dr. O. Jeger, Korreferent

Juris Druck + Verlag Zürich
1969

Leer - Vide - Empty

Meinen Eltern
und
Anne-Christine
in **Dankbarkeit** gewidmet

Leer - Vide - Empty

Meinem sehr verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. A. Eschenmoser,

unter dessen aufmunternder Führung ich die vorliegenden zwei interessanten Kapitel moderner, organischer Chemie bearbeiten durfte, möchte ich für die vielen anspornenden Anregungen und Ratschläge herzlich danken.

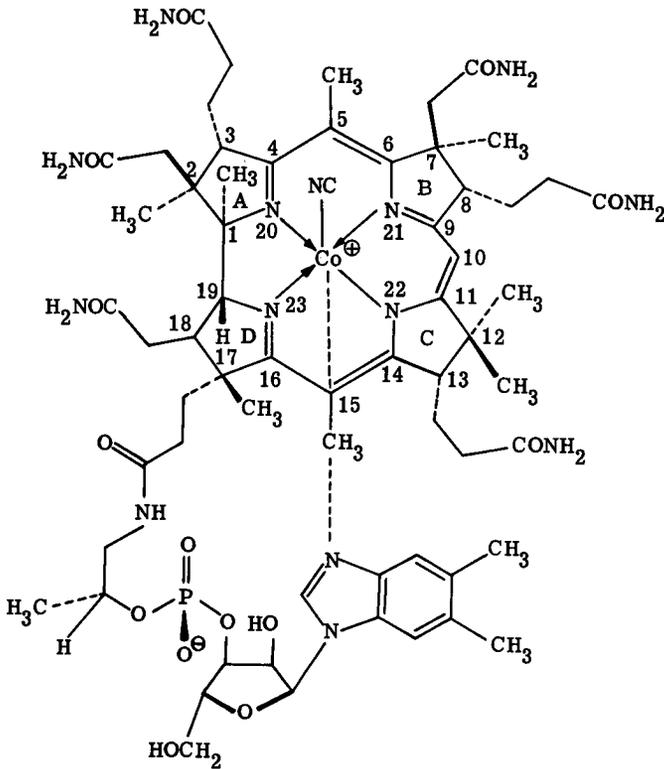
Leer - Vide - Empty

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	9
Theoretischer Teil A	
Ueberführung eines Ring B-Vorläufers in den Vorläufer von Ring C	15
Theoretischer Teil B	
Darstellung vinyloger Amidine mit der Sulfidkontraktions- Methode	41
Experimenteller Teil A	53
Experimenteller Teil B	94
Literaturverzeichnis	120

Leer - Vide - Empty

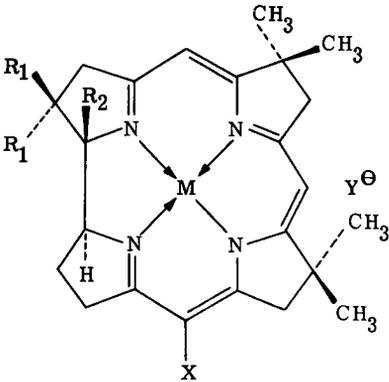
Einleitung



(1)

Die Struktur (1) von Vitamin B₁₂ wurde auf röntgenographischem Wege durch das Forscherteam um D. C. Hodgkin^{1, 2)} bestimmt. Ueber die Chemie dieses komplizierten, makrocyclischen Systems war bis zu jenem Zeitpunkt wenig bekannt geworden. - In der ersten Etappe der Arbeiten unseres Laboratoriums wurde eine Modellverbindung (2) mit dem für das Vitamin typischen, Corrin genannten, Grundgerüst (Zentren 1 - 23 umfassend; s. Numerierung in Strukturformel (1))

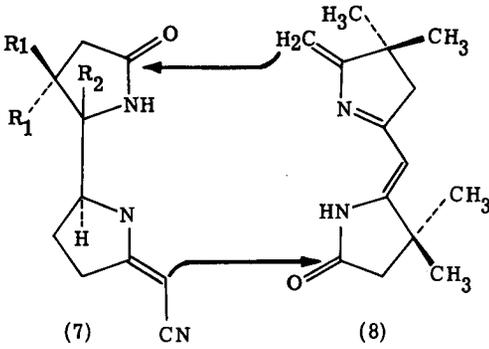
dargestellt³⁾. Auch andere Institute arbeiteten mit ähnlicher Thematik an strukturell nahe verwandten Systemen^{4,5)}.



	R ₁	R ₂	M	Y [⊖]	X
(1')	-H	-CH ₃	Ni [⊕]	ClO ₄ [⊖]	-C≡N
(2)	-H	-H	$\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{Co} \\ \\ \text{CN} \end{array}$		-C≡N
(3)	-H	-H	$\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{Co} \\ \\ \text{CN} \end{array}$		-H
(4)	-CH ₃	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{Co} \\ \\ \text{CN} \end{array}$		-C≡N
(5)	-CH ₃	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{Zn} \end{array}$		-C≡N
(6)	-CH ₃	-CH ₃	H [⊕]	Cl [⊖]	-C≡N

Schema (A)

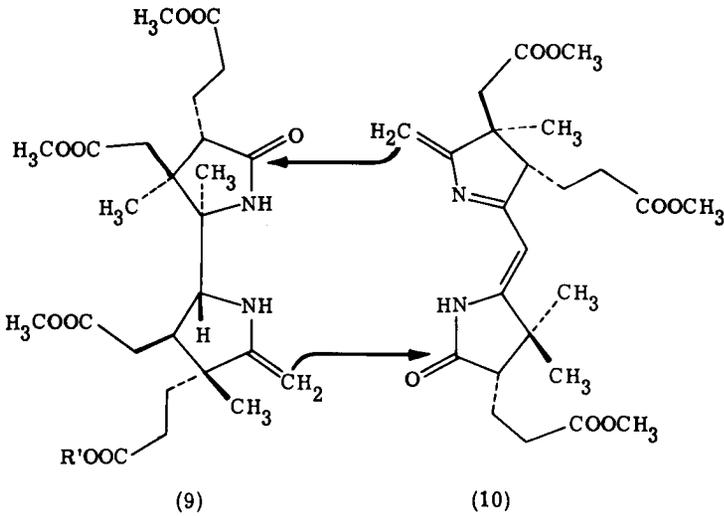
In den folgenden Jahren konnte eine Anzahl weiterer Corrin-Komplexe (1'), (3), (4), (5), (6) an unserem Laboratorium synthetisiert werden⁶⁻⁹⁾. Dabei wurde das Corrin-Gerüst über verschiedene Zwischenschritte durchwegs aus Teilstrukturen der Typen (7) und (8) aufgebaut.



(R₁ und R₂ haben für die einzelnen Corrine die in Schema (A) angegebene Bedeutung)

Schema (B)

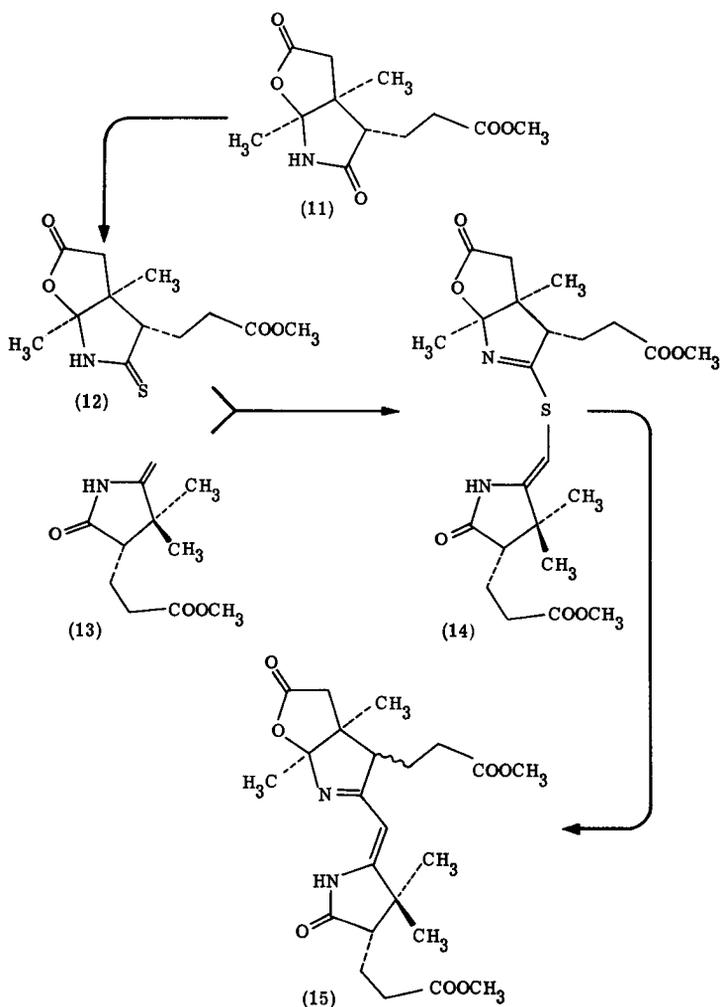
Das gleiche Synthese-Konzept sollte auch auf das Vitamin B₁₂ selbst übertragen werden und es erlauben, die zwei Hälften (9) und (10) zu einem Vorläufer des Vitamins zu kondensieren.



Schema (C)

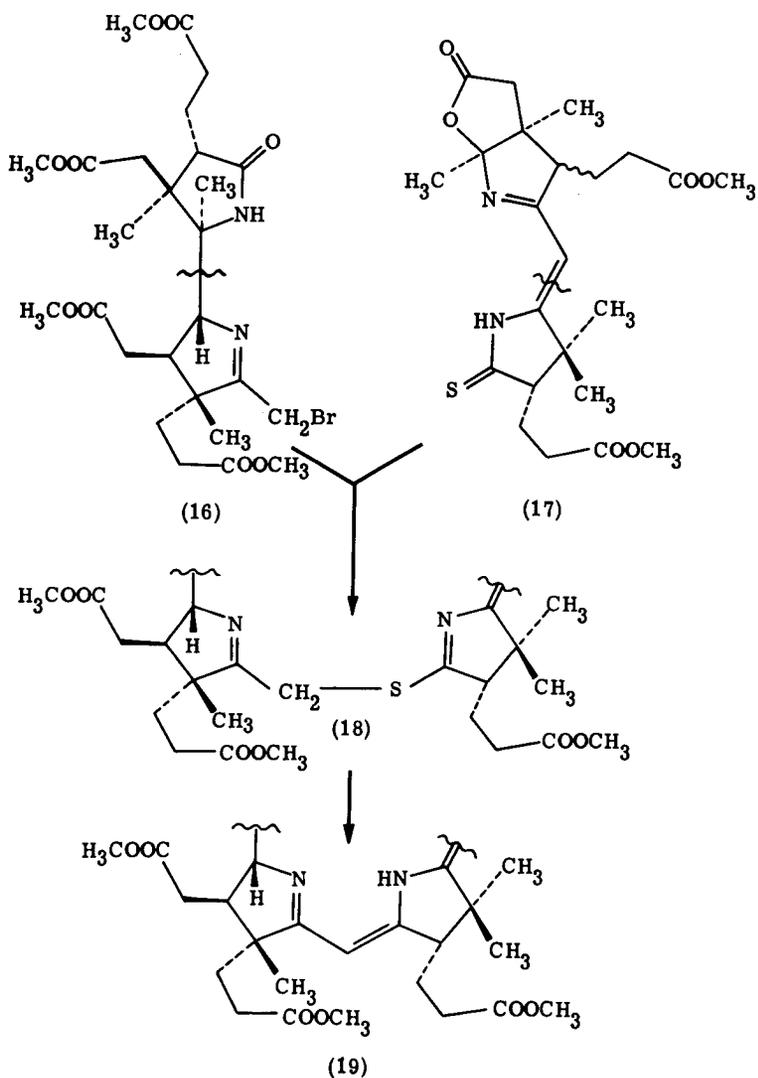
Das Laboratorium von Prof. Dr. R. B. Woodward (Harvard Universität, Cambridge/Mass.) machte sich zur Aufgabe, die sog. linke Hälfte (9) zu synthetisieren, währenddem sich unser Institut mit der Herstellung von (10) beschäftigte (vgl. Schema (C)).

Inzwischen konnte von unserer Gruppe¹⁰⁻¹²⁾ über die Verbindungen (11), (12), (13) und (14) ein zur Kondensation befähigtes System (15)¹³⁾ erhalten werden (vgl. Schema (D)).



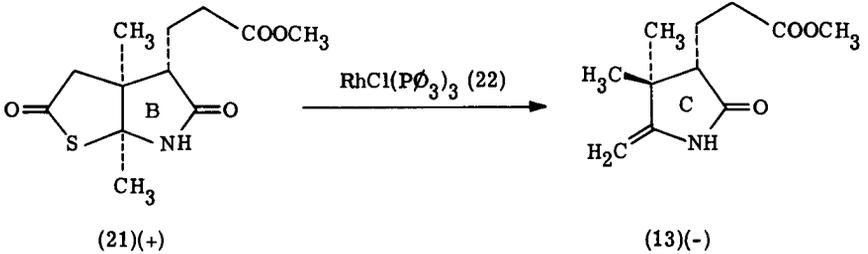
Schema (D)

In neuester Zeit ist es gelungen, die an der Harvard-Universität bereitete Teilstruktur (16) mit der Struktur (17) über eine Stufe (18) zum Tetracyclus (19) zu kondensieren. Dabei wurde eine Sequenz von Reaktionen angewandt, die in ähnlicher Weise schon mit Erfolg zur Verknüpfung von (12) mit (13) herangezogen worden war (vgl. Schema (E)).



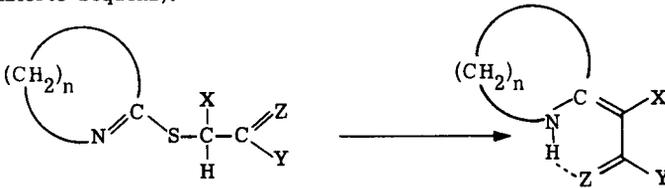
Schema (E)

Teil A der vorliegenden Arbeit behandelt die reduktive Decarbonylierung des Ring-B-Vorläufers (21)(+) zum Ring-C-Vorläufer (13)(-) mit Hilfe des Rhodium(I)-Komplexes (22):



Damit ist die Möglichkeit gegeben, innerhalb des ursprünglichen Vitamin B₁₂-Synthese-Konzeptes, das die Gewinnung der Ringe A, B, C und D aus dem zentralen Zwischenprodukt (30a) (vgl. Schema (F)) vorsieht, Ring C herzustellen.

Teil B befasst sich mit der reduktiven Entschwefelung von Thioiminoester-Systemen des nachstehenden Typs zu den entsprechenden vinylogenen Amidin- bzw. Amid-Derivaten (in diese Kategorie von Reaktionen gehört auch die in Schema (E) explizierte Sequenz):



Z = O
N - R

(Bedeutung von X, Y, n: vgl. Tabelle (A)
theor. Teil B Kap. II)

THEORETISCHER TEIL A

Ueberführung eines Ring B-Vorläufers in den Vorläufer von Ring C

Einleitende Bemerkungen

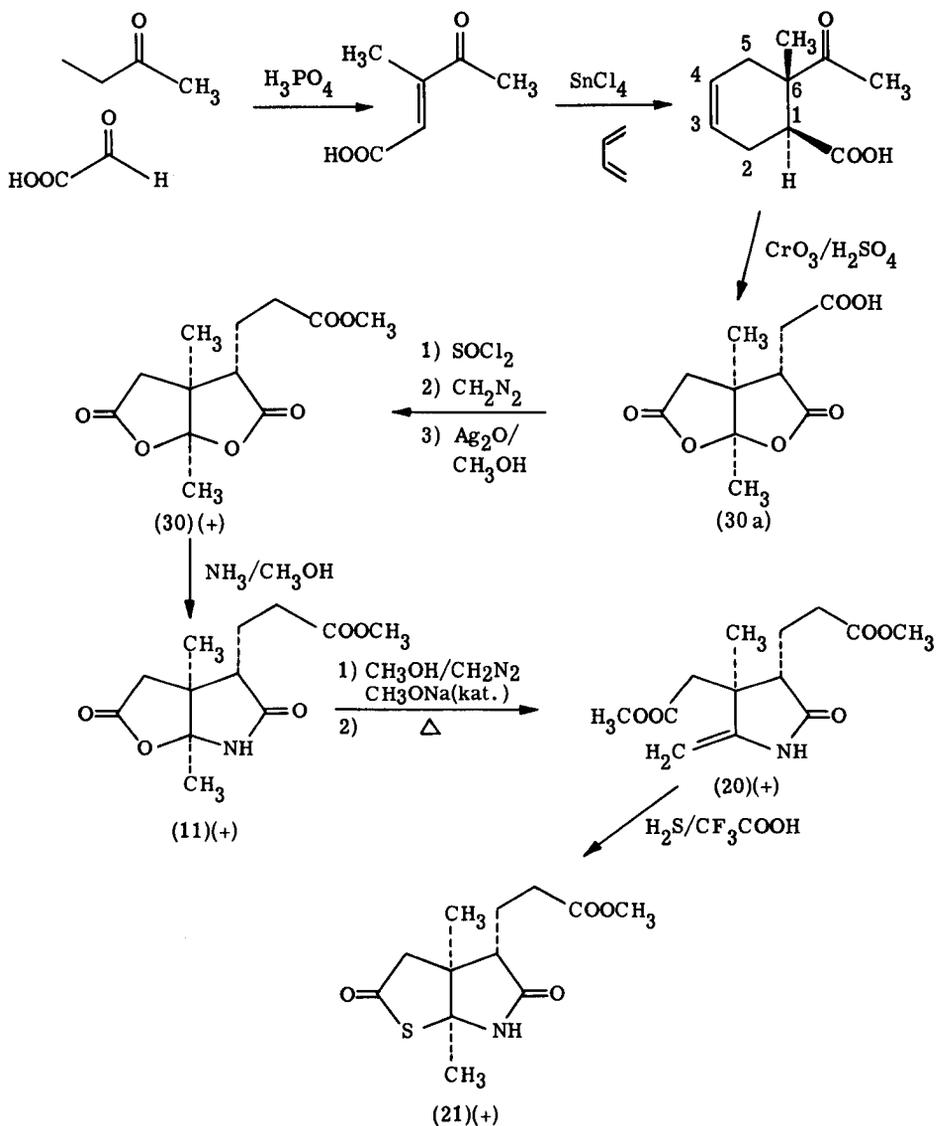
Sämtliche in diesem Teil der Arbeit gemachten Untersuchungen wurden an optisch aktivem Material vollzogen. Im Text des theoretischen und insbesondere des experimentellen Teils wird ausdrücklich darauf hingewiesen, wo Experimente mit enantiomeren Formen vorgenommen wurden. Das den Formeln beigegefügte Vorzeichen gibt den optischen Drehsinn des entsprechenden Materials wieder.

α und β haben, wenn damit eine strukturelle Aussage verbunden ist, die gleiche Bedeutung wie in der Steroidchemie (α = unterhalb, β = oberhalb der Zeichenebene).

I. Rekapitulation der Synthese eines optisch aktiven Vorläufers (11)(+) von Ring B und dessen Konversion in ein für die Ring C-Synthese geeignetes Edukt (21)(+)

In dem von U. Locher¹⁰⁾ in Zusammenarbeit mit J. Wild¹¹⁾ entwickelten, heute in präparativem Masstab begangenen Syntheseweg zu Produkt (11)(+) (vgl. Schema (F)) wurde auf der Stufe der trans-6-Methyl-6-acetyl-3-cyclohexen-1-carbonsäure eine Racematspaltung durchgeführt. Die Gesamtausbeute dieser Reaktionsfolge beträgt bis (11)(+) ungefähr 23 %. Gleichzeitig wurde an unserem Institut durch A. Wick¹²⁾ ein weiterer, unabhängiger Zugang zum zentralen Zwischenprodukt (11) eröffnet.

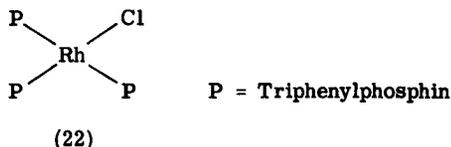
R. Wiederkehr¹⁶⁾ hat in seiner Dissertation die Herstellung des zu (21)(+) enantiomeren Produktes (21)(-) aus dem entsprechenden Edukt (11)(-) beschrieben (vgl. Schema (F)). Die von mir in 78 bis 85 % bezüglich (11)(+) erhaltene Verbindung (21)(+) stimmt in allen spektroskopischen Daten mit der von ihm gewonnenen (21)(-) überein.



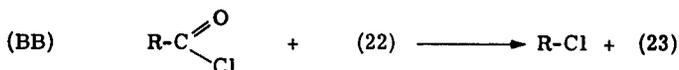
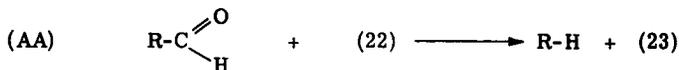
Schema (F)

II. Chlorotris(triphenylphosphin)rhodium(I) (22) als Decarbonylierungsreagenz

Chlorotris(triphenylphosphin)rhodium(I) (22), das sehr leicht durch Verwendung

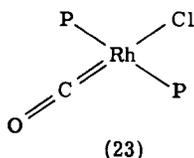


eines Ueberschusses von Triphenylphosphin aus Rhodiumtrichloridtrihydrat in Aethanol hergestellt werden kann (vgl. Versuch I), hat sich in den letzten Jahren als Reagenz für die milde Decarbonylierung von Aldehyden (AA) und Acylhalogeniden (BB) vielfach bewährt¹⁷⁻²⁶.



wobei R = Alkyl, Aryl

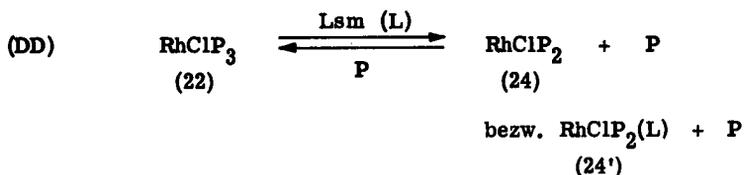
Dabei wurde das in den Reaktionen (AA) und (BB) formal abstrahierte Kohlenmonoxid in komplex gebundener Form im Produkt (23) vorgefunden.



Durch Einleiten von Kohlenmonoxid-Gas in eine Lösung von (22) konnte (23) auch direkt und quantitativ erhalten werden (vgl. Versuch II)^{19, 27}:



(22), im Festkörper sehr wahrscheinlich durch drei Triphenylphosphinmoleküle koordiniert, scheint in Lösung nach Gleichung (DD) zu dissoziieren²⁷⁻²⁹:

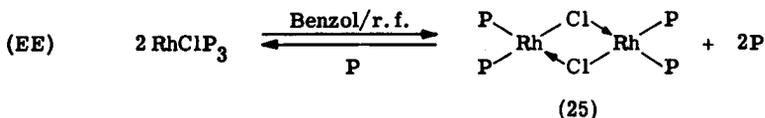


Aus Molekulargewichts-Studien²⁷⁾ wurde geschlossen, dass das Gleichgewicht (DD) in Chloroform- bzw. Benzol-Lösung vollkommen auf der rechten Seite liegen muss. Ob die gelöste Spezies ein wirklich dreifach koordiniertes Zentralatom enthält, oder ob ein Lösungsmittelmolekül (L) in bindende Wechselwirkung (s. (24')) tritt, ist schwierig zu entscheiden und hängt wahrscheinlich vom gewählten Lösungsmittelsystem ab.

Die durch Gleichung (DD) demonstrierte Labilität eines Triphenylphosphin-Liganden kann durch die folgenden, weiteren experimentellen Beobachtungen gestützt werden²⁷⁾:

α) Donor-Lösungsmittel (L) (Lewis-Basen) wie z.B. Pyridin, Acetonitril oder Dimethylsulfoxid lösen (22) unter Reaktion zu einem relativ stabilen Produkt (24').

β) (22) lässt sich bei höheren Temperaturen (Kochen von Benzol- oder Toluol-Lösungen am Rückfluss während längerer Zeit) gemäss Gleichung (EE) in eine in organischen Lösungsmitteln praktisch unlösliche, dimere, Halogen-Brücken aufweisende Form (25) überführen.



γ) Affinität gegenüber Kohlenmonoxid gemäss Gleichung (CC).

Auf Grund der auf quadratisch-planare Systeme mit d^8 -Elektronenkonfiguration anwendbaren trans-Effekt-Serie³⁰⁾ kann die Labilität eines P-Liganden in (22) erwartet werden. Es scheint jedoch unwahrscheinlich, dass allein der trans-Effekt für dieses Phänomen verantwortlich ist. Sterische Repulsionen, bedingt durch die Häufung von Phenylgruppen dürften den entscheidenden Beitrag liefern.

- Das vorgängig Gesagte wird durch die folgenden Fakten in schöner Weise do-

kumentiert: Phosphit-Komplex³¹⁾ $\text{RhCl}[\text{P}(\text{OPh})_3]_3$ und Diphenylphosphin-Komplex³²⁾ $\text{RhCl}(\text{PPh}_2)_3$ weisen normale Molekulargewichte auf, was eine Dissoziation nach Gleichung (DD) ausschliesst.

Folgende Eigenschaften machen Komplex (22) bzw. (24) oder (24') zu einem sehr gut für Decarbonylierungen geeigneten Reagenz:

- α) niedrige Wertigkeit des Zentralatoms (+I) und entsprechend hohe Nucleophilie desselben.
- β) Labilität eines P-Liganden. Durch Verlust dieses Liganden entstehen Spezies (24) bzw. (24'). Nur die Dissoziationsprodukte (24) bzw. (24') sind aktive Decarbonylierungspartner. Lewis-Basen (z. B. Pyridin, grosser Ueberschuss an P), die stark an das +I-wertige Zentralatom gebunden werden, verhindern sehr wirksam die unter (AA) und (BB) genannten Decarbonylierungsreaktionen.
- γ) Koordinative Ungesättigkeit der Rh(I)-Komplexe. - Auch können sie sehr leicht durch oxidative Addition³³⁾ geeigneter Substrate in die entsprechenden Rh(III)-Komplexe übergeführt werden. Im Allgemeinen sind vierfach koordinierte d^8 -Komplexe sehr geeignete Edukte für die oxidative Addition von z. B. Chlorwasserstoff, Halogenen, Alkylhalogeniden, Alkenen, Alkinen, O_2 , N_2 , H_2 .
- δ) Fähigkeit Kohlenmonoxid zu binden.
- ϵ) Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln.

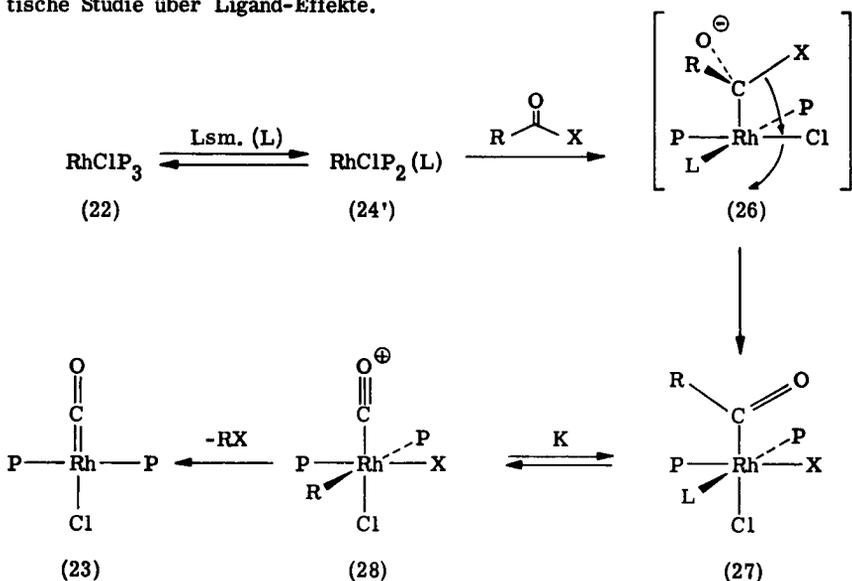
Decarbonylierung von Acyl(Aroyl)- zu Alkyl(Aryl)-Halogeniden

In experimentell brillanter Weise ist es Wilkinson²⁴⁾ und Mitarbeitern gelungen, für die Decarbonylierung (BB) den Mechanismus klärende Zwischenprodukte zu charakterisieren.

Rhodiumkomplex (22) bzw. (24') reagiert mit Acyl- und Aroyl-Halogeniden im Additions-Schritt als Nucleophil. Rhodium(I) wird zu Rhodium(III) oxidiert, wobei ein fünffach koordinierter Komplex (26) resultieren dürfte.

Auch andere Rhodium(I)-Phosphin-Komplexe wurden auf ihre Additionsfreudigkeit bezüglich eines bestimmten, gleichbleibenden Acylsubstrates geprüft. Durch Va-

riation des Ligand-Halogenatoms konnte eine Zunahme der Additions-Geschwindigkeit in der Sequenz $\text{Cl} < \text{Br} < \text{J}$ festgestellt werden. In sehr empfindlicher Weise lässt sich diese Geschwindigkeit auch durch strukturelle Aenderungen am koordinierten Phosphin beeinflussen. Es besteht allerdings noch keine systematische Studie über Ligand-Effekte.



Schema (G)

Bisher ist eine cis-Halogen-Verschiebung von (26) zu (27) angenommen worden, wobei aber für diesen Schritt ein stichhaltiger Beweis fehlte²⁴. Auch die Aldehyd-Decarbonylierungen (AA) mit Komplex (22) können diesen strittigen Punkt nicht beantworten. Auf Grund der von uns durchgeführten Decarbonylierungen am cyclischen 5-Ring-Thiolacton-System (21)(+) kann die Wilkinson'sche Annahme der cis-Addition zu (27) jedoch bekräftigt werden - eine trans-Addition ist aus geometrischen Gründen in unserem Falle nicht möglich (vgl. weiter unten).

Das fassbare, koordinativ ungesättigte, in mehreren Fällen ($\text{R} = \text{Methyl, Aethyl, Phenyl}$) IR- und NMR-spektroskopisch untersuchte System (27) unterliegt einer Alkyl- bzw. Arylverschiebung zum oktaedrischen Carbonylkomplex (28). (27) und (28) stehen, wie gezeigt werden konnte, miteinander in einem Gleichgewicht,

dessen Lage von verschiedenen Faktoren (z.B. Stärke der Alkyl-Metall-Bindung; Wanderungsfähigkeit von R) abhängt. Die Gleichgewichtskonstante K der Reaktion (27) \rightleftharpoons (28) ist für Propionylchlorid kleiner als für Acetylchlorid; für Benzoylchlorid ist K sehr gross.

Für die in Schema (G) erwähnten Zwischenprodukte sind im Allgemeinen verschiedene Isomere möglich, deren experimentelle Erfassbarkeit sowohl von den gewählten Reaktionsbedingungen (Natur des Lösungsmittels, Temperatur) als auch von ihren thermodynamischen Stabilitäten abhängen. - Normalerweise ist der trans-konfigurierte Carbonylkomplex (23) das Endprodukt einer Reaktionssequenz nach Schema (G). Bei der Decarbonylierung von 9-Anthroylchlorid bei 310°C ist jedoch reiner cis-Carbonylkomplex isoliert worden²²⁾. Die beiden Isomeren³⁴⁻³⁶⁾ unterscheiden sich charakteristisch in der Lage der Carbonylabsorption ihrer IR-Spektren.

Decarbonylierung von Aldehyden

Bei der Decarbonylierung von Aldehyden nach Gleichung (AA) konnten keine Zwischenprodukte der Typen (27) und (28) (X = H) gefasst werden. Eine von Wilkinson²⁶⁾ durchgeführte kinetische Studie der Decarbonylierung von n-Valeraldehyd mit Komplex (22) und dem analogen Brom-Komplex RhBrP₃ zeigte, dass die Reaktion mit dem zweiten Reagenz beträchtlich schneller abläuft. Wechselte man das Aldehyd-Substrat, indem man an Stelle von n-Valeraldehyd Pentafluorbenzaldehyd mit (22) zur Reaktion brachte, beobachtete man abermals eine beachtliche Vergrößerung der Reaktionsgeschwindigkeit. Zehnfacher Ueberschuss von Aethylen, Pyridin oder Triphenylphosphin verlangsamte die Decarbonylierungsreaktion sehr wirkungsvoll. Die gefundenen Beziehungen stehen im Einklang mit den folgenden kinetischen Vorstellungen:

wesenheit eines zusätzlichen π -aciden Liganden am Rhodium(I), um die Oxidierbarkeit des Metalls stark herabzusetzen. Zudem ist es auch möglich, dass die Annäherung des Aldehyds an den dreifach mit Triphenylphosphin koordinierten Rhodiumkomplex (22) sterisch viel ungünstiger ist.

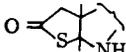
In einer interessanten Arbeit von Tsuji und Ohno²⁵⁾ werden trans-Zimtaldehyde unter Konfigurationserhaltung mit katalytischen Mengen Carbonylkomplex (23) zu den entsprechenden Styrolen decarbonyliert. Die bei Temperaturen von 250 - 260°C durchgeführte Reaktion läuft vermutlich über die intermediär gebildete, aktive Spezies (24) ab.

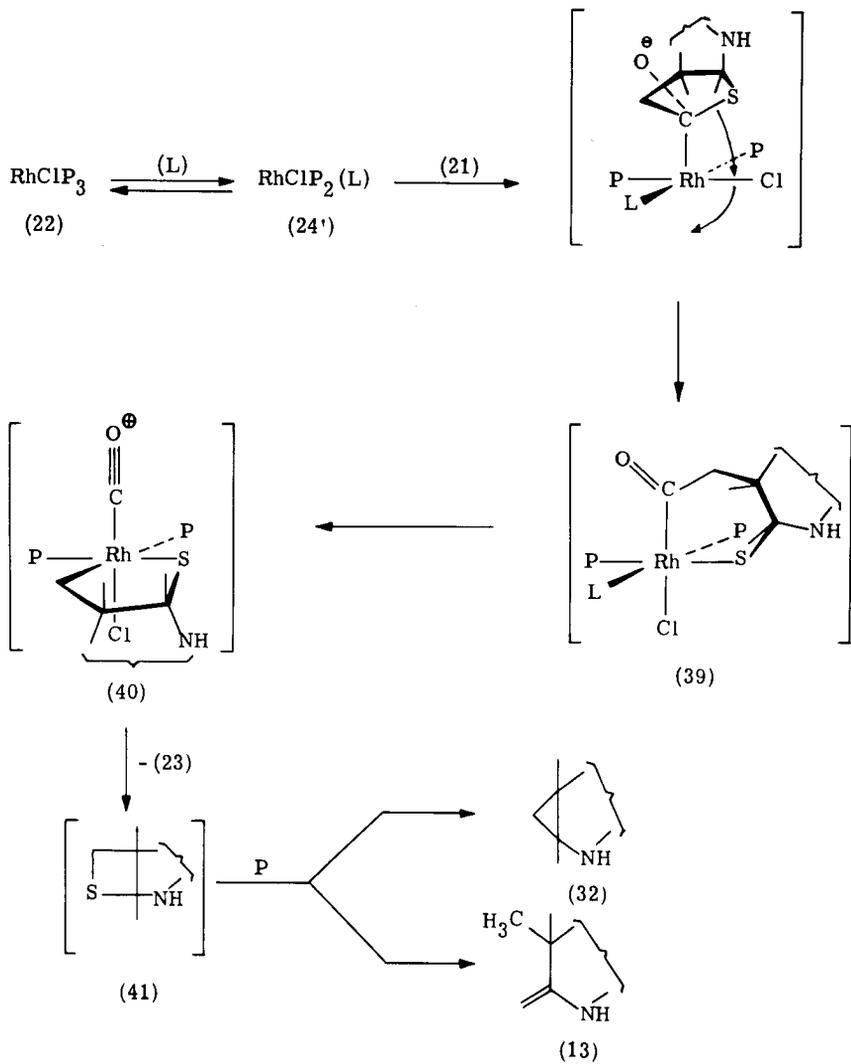
Die hier erwähnten, experimentell gestützten Mechanismen für die Decarbonylierung von Acylchloriden und Aldehyden mit Rhodiumkomplex (22) werden heute auch sinngemäss auf die entsprechenden Decarbonylierungsreaktionen mit Palladium-Metall bei hohen Temperaturen übertragen³⁷⁾.

Einige mechanistische Bemerkungen zu der mit Rhodium(I)-Komplex (22) durchgeführten, reduktiven Decarbonylierung von Thiolacton (21)

Der bei den Aldehyd- und Acylchlorid-Decarbonylierungen realisierte, oxidative Additions-Schritt (vergl. Schemata (G) und (H)) an das Zentralatom des Komplexes dürfte auch mit dem Thiolacton (21) eintreten. Hier kann jedoch mit grosser Wahrscheinlichkeit eine die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmende cis-Addition zum oktaedrischen Zwischenprodukt (39) angenommen werden - eine trans-Addition ist aus geometrischen Gründen auszuschliessen. Die Isolierung von Zwischenprodukten der Typen (39), (40) und (41) ist uns nicht gelungen. Es ist möglich, dass auf Stufe (39) oder (40) ein an das Metall koordinierter Phosphinligand oder eventuell auch ein freies Triphenylphosphin-Molekül eine Entschwefelung vollzieht.

Der in Schema (J) wiedergegebene Reaktionsweg scheint jedoch vernünftiger, da sehr wohl bekannt ist, dass aliphatische Thioäther sehr milde mit Triphenylphosphin entschwefelt werden können⁴⁷⁻⁵⁰⁾. Die unter diesen Bedingungen radikalisch verlaufenden Desulfurierungen lassen (41) als hypothetische Vorstufe der isolierten Produkte (32) und (13) recht plausibel erscheinen.

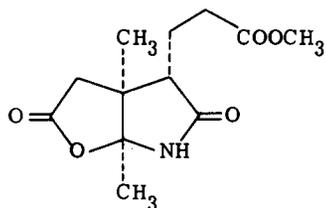
Abkürzung: (21) \equiv 



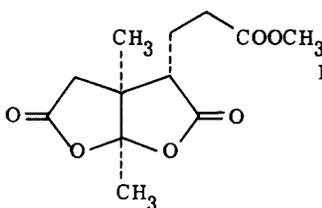
Schema (J)

III. Reduktive Decarbonylierung von Thiolacton (21) mit Chlorotris(triphenylphosphin)rhodium(I) (22)

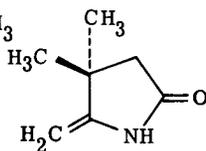
Um experimentell die Nucleophilie von Rhodium(I)-Komplex (22) bzw. (24') abschätzen zu können, wurden von uns verschiedene mono- und polyfunktionelle Carbonyl-Systeme (11)(+), (30)(+), (31) mit einem Ueberschuss an Komplex (22) in Toluol, am Rückfluss, während 22 Stunden gekocht (vergl. Versuch (VI)).



(11)(+)

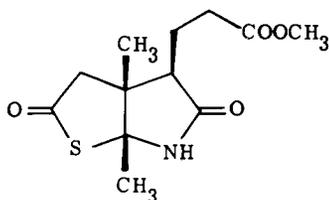


(30)(+)



(31)

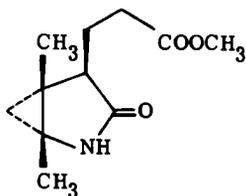
Dabei konnte mit keiner der drei obigen Verbindungen die Entstehung des komplexen Decarbonylierungsendproduktes (23) festgestellt werden. Hingegen lieferte das substituierte Thiolacton (21)(-) schon in den ersten, ebenfalls unter den oben erwähnten Bedingungen durchgeführten Decarbonylierungsversuchen den IR-spektroskopisch leicht diagnostizierbaren (Carbonylabsorption bei 1975 cm^{-1} ; vergl. Versuch (II)) Carbonylkomplex (23).



(21)(-)

Damit war gezeigt, dass Verbindung (22) bzw. (24') ein ausserordentlich selektives Reagenz ist, das wohl Aldehyde, Acylchloride, Thiol-Ester (es wurde auch ein Vorversuch mit p-Nitro-thiolbenzoesäuremethylester durchgeführt, wobei ebenfalls Komplex (23) IR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnte) nicht aber Ester, Lactone und Lactame zu decarboxylieren vermag. Diese unterschiedliche Reaktivität steht in Relation mit der grösseren Elektrophilie der Carbonyl-systeme der ersten verglichen mit derjenigen der zweitgenannten Verbindungs-gruppe.

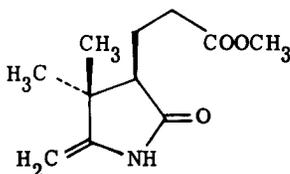
In der ersten mit (21)(-) durchgeführten Decarboxylierung (vergl. Versuch (VII a)) konnte neben grösseren Mengen Triphenylphosphinoxid, deren Entstehung über das intermediäre Auftreten eines oxidierend wirkenden Rhodium-Sauerstoff-Komplexes^{27,38} zu erklären ist, auch in 28 % Ausbeute (bezüglich Thiolacton (21)(-)) Triphenylphosphinsulfid erhalten werden. Gleichzeitig wurde 31,5 % (in Bezug auf (21)(-)) Carbonylkomplex (23) chromatographisch abgetrennt. In einem analogen Experiment konnte durch Destillation des Reaktionsrohproduktes und nachfolgende Chromatographie des Destillats in geringer Menge das stabile Cyclopropanderivat (32)(+) isoliert und charakterisiert werden. Im Kernresonanzspektrum (Lösungsmittel: Aceton-d₆) zeigt es zwei signifikante, von der Methylengruppe des Cyclopropans herrührende Dubletts ($J = 4,7$ cps) bei 0,49 bzw. 0,60 ppm (in Deuteriochloroform-Lösung wurde ein den beiden Protonen entsprechendes Singlett-Signal bei 0,55 ppm beobachtet; die den beiden angulären Methylgruppen zuzuordnenden Signale erscheinen bei 1,19 bzw. 1,39 ppm. Das IR-Spektrum von (32)(+) ist durch eine charakteristische Doppelbande bei 1730 (Ester-Carbonyl) und 1690 cm^{-1} (Lactam-Carbonyl) ausgezeichnet.



(32)(+)

Die Auffindung und Reindarstellung der erwähnten Verbindung (32)(+) und des im Folgenden beschriebenen, weiteren, relativ instabilen Produktes (13)(+) gestaltete sich besonders schwierig, da sie sich in ihren chromatographischen Eigenschaften kaum von dem im Rohprodukt immer anwesenden Triphenylphosphinoxid unterscheiden.

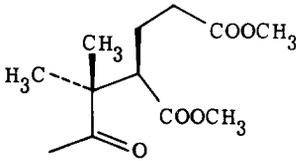
Ein modifiziertes Aufarbeitsverfahren (vergl. Versuch (VIIc)) (Zerstörung des im Rohprodukt vorhandenen, nicht umgesetzten Komplexes (22) mit Kohlenmonoxid-Gas, Fällung der anorganischen Materialien mit Methylenchlorid bzw. Aether, Chromatographie der so erhaltenen Lösung sowie nachfolgende Destillation der Triphenylphosphinoxid enthaltenden Fraktionen) erlaubte Isolierung und Charakterisierung eines leicht verunreinigten Produktes (13)(+), das in IR- und NMR-Spektrum mit dem zu jenem Zeitpunkt in unserem Laboratorium bereits verwendeten (vergl. Schema (D)), auf anderem Wege gewonnenen (cf. Kapitel IV) Ring-C-Vorläufer (13)(-) übereinstimmte.



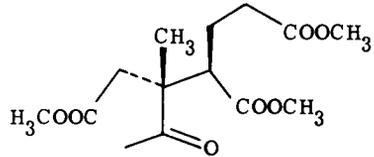
(13)(+)

Eine alternative Folge von Trenn- und Reinigungsoperationen (vergl. Versuch (VIII)) (Einleiten von Kohlenmonoxid-Gas in die Rohprodukts-Lösung und Fällung des nicht umgesetzten Komplexes (22) mit Methylenchlorid; Verseifung des Carbonylkomplex-freien Materials mit einer wässrig-aethanolischen Kaliumcarbonatlösung bei 53°C, extraktive Abtrennung der Verseifungsprodukte, Veresterung derselben, sowie anschließende Destillation und Chromatographie) führte ebenfalls zu keinem befriedigenden Ziel. Zwar konnte an Verbindung (32)(+) unter diesen Bedingungen die Ester-Gruppierung selektiv verseift werden; dahingegen wurde das erwünschte Produkt (13)(+) zu einem Ketodicarboxylat verseift. Die entsprechende Disäure ging beim Verestern mit Diazomethan in den Ketodiester (33) über. Verbindung (33) konnte durch kombinierte Säulen- und Dickschicht-

chromatographie von einem Ketotriester-Derivat (36) des Eduktes (21)(-) und von Verbindung (32)(+) abgetrennt werden.



(33)



(36)

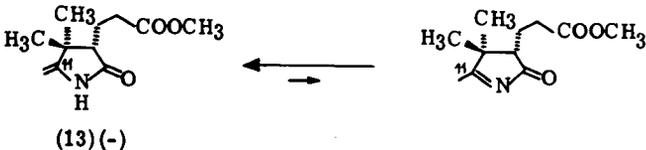
Die unterschiedliche Reaktivität der Lactam-Gruppierungen der Verbindungen (13) und (32) gegenüber basischer Hydrolyse ist verständlich. Folgende Faktoren dürften dabei bestimmend sein:

- α) Der basische Angriff kann im Falle (13) am elektrophilen ^{*1)} Kohlenstoffatom 11 des Enaminsystems stattfinden; Verbindung (32) besitzt keine entsprechende Reaktionsmöglichkeit.
- β) Durch den sterischen Effekt des Cyclopropanringes wird eine Reaktion an das Carbonyl-System des Lactams (32) ebenfalls verschlechtert.

Cyanidierung des Enamin-Systems von Verbindung (13) ^{*2)}

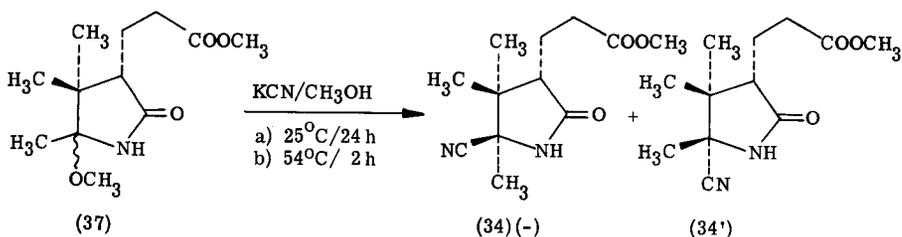
In den folgenden Vorversuchen (vergl. Versuche (IV) - (V)) konnte mittels einer methanolischen Kaliumcyanid-Lösung das Enamin-System der als Modell dienen-

- *1) Die elektrophile Reaktivität des Kohlenstoffatoms 11 des Enamin-Systems ist durch ein vorgelagertes Tautomerengleichgewicht der folgenden Art erklärbar:



- *2) Ähnliche Cyanidierungen wurden an unserem Institut von den Herren Dr. D. Miljković und Dr. P. Wehrli durchgeführt (vergl. z.B. Diss. Wehrli, p. 105).

den, ausgehend von (+)-Campher (cf. Kapitel IV) gewonnenen Verbindung (13)(-) in ein Diastereomeregemisch von (34)(-) und (34') übergeführt werden. Die tiefste Temperatur, die eine Cyanidierung des Synthese-Vorläufers (37) von (13)(-) eben noch erlaubte, lag bei +25°C. - Durch Elimination von Methanol in einem Primärschritt dürfte sich auch hier das bereits erwähnte Enamin-



Imin-Gleichgewicht einstellen. Der auf das Kohlenstoffatom 11 des Imins formulierbare Angriff des nucleophilen Cyanidions ist im Falle (13)(-) von der β -Seite des 5-Rings her begünstigt. Den Grund dafür bildet die wegfallende sterische 1,3-Abstossung der eintretenden Gruppe mit der α -Propionester-Seitenkette. Die bei den folgenden zwei Reaktionstemperaturen NMR-spektroskopisch ermittelten Produktverteilungen bestätigen diese Annahmen:

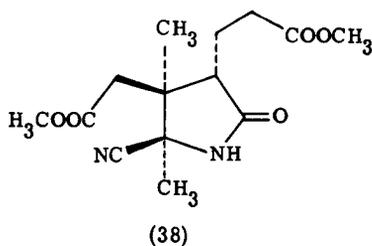
54°C (cf. Vers. (IV)): 74,5% (34)(-) + 25,5% (34')

25°C (cf. Vers. (XII)): 90,2% (34)(-) + 9,8% (34')

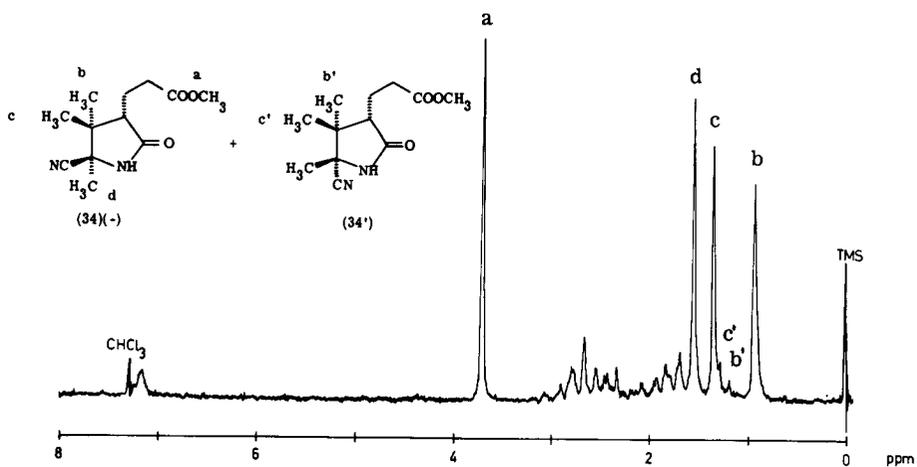
Die Ausbeuten an dünn-schichtchromatographisch einheitlichem Diastereomeregemisch (34)(-) + (34') betragen in den Modellreaktionen 80 - 90% bezüglich (13)(-) bzw. (37). Die eindeutige Zuordnung der Methylgruppen-Signale des NMR-Spektrums, insbesondere derjenigen der geminalen Methylgruppen, erfolgte auf Grund eines später ausgeführten und beschriebenen Deuterierungsexperiments. Obwohl im Dünn-schichtchromatogramm die beiden diastereomeren Verbindungen (34)(-) und (34') nicht voneinander differenziert werden konnten, gelang es, durch Chromatographie an einer Stufensäule, aus dem bei 54°C cyanidierten Material (cf. Vers. (V)), das Diastereomere (34)(-) NMR-spektroskopisch rein zu erhalten.

Damit war ein Weg eröffnet, der es erlaubte, die bei der reduktiven Decarbonylierung von Verbindung (21)(+) entstehende, instabile Ring-C-Komponente (13)(-)

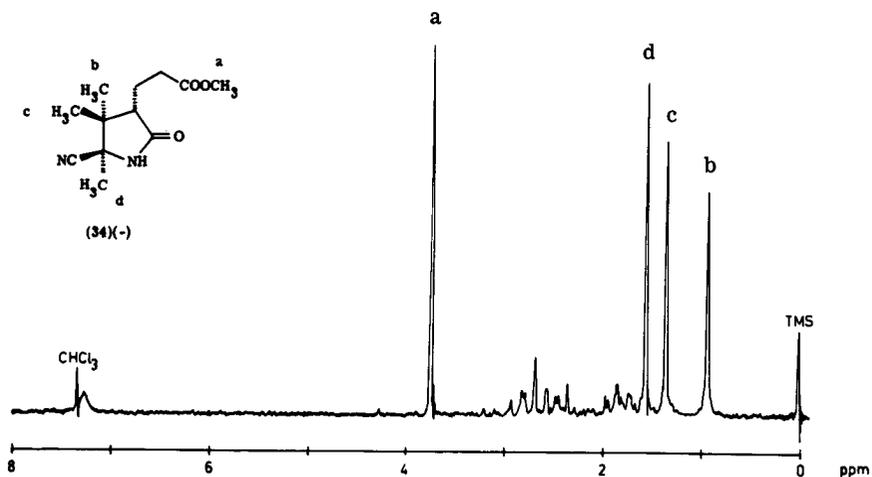
in ein gut handhabbares Derivat (34) umzuwandeln. Die nachfolgenden Decarboxylierungsansätze (Versuche (XI), (XII), (XIII)) wurden daher unter Cyanidierung des vom Carbonylkomplex (23) befreiten Rohproduktes aufgearbeitet. Das Gemisch der so gewonnenen, diastereomeren Nitrile (34)(-) und (34') konnte zudem sehr leicht durch Säulenchromatographie von den anderen Komponenten (Triphenylphosphin, Triphenylphosphinsulfid, Triphenylphosphinoxid und Lactam (32)(-)) abgetrennt werden. Die den Anteil an Lactam (32)(-) begleitende Triphenylphosphinoxid-Verunreinigung wurde durch Destillation separiert. Das Decarboxylierungsrohprodukt zeigte immer auch einen IR-spektroskopisch leicht feststellbaren, geringen Anteil an (11)(+), dessen Entstehung unklar blieb, da immer unter streng wasserfreien Bedingungen gearbeitet wurde. Dieser Rohprodukt-Bestandteil (11)(+) wurde im Cyanidionen-haltigen Reaktionsmedium unter Oeffnung des Lactonringes ebenfalls angegriffen; dabei wurde eine Säure gefasst, die durch Veresterung mit Diazomethan in ein gleichzeitig auch von A. Wick³⁹⁾ an der Harvard-Universität charakterisiertes Derivat (38) übergeführt werden konnte. Die von uns erhaltene Verbindung (38) stimmt in IR- und NMR-Spektrum mit der von Wick isolierten überein (allerdings enthielt unsere Probe ca. 10% der am C-6-Atom epimeren Verbindung).



Das dünnschichtchromatographisch einheitliche, gemäss NMR-Spektrum (cf. Figur 1) 90,2% (34)(-) und 9,8% (34') enthaltende Diastereomergemisch zeigte eine optische Drehung $[\alpha]_D^{25^\circ} = -87,2^\circ$ (CHCl_3). Durch Chromatographie an einer gestuften Säule konnte (34)(-) NMR-spektroskopisch rein (cf. Figur 2) gewonnen werden und zeigte hierauf einen optischen Drehwert $[\alpha]_D^{25^\circ} = -94,5^\circ$ (CHCl_3). A. Wick³⁹⁾ gibt für die gleiche, ausgehend von (+)-Campher erhaltene Verbindung eine Drehung $[\alpha]_D^{25^\circ} = -93^\circ$ (CHCl_3) an.



Figur 1 NMR des Diastereomergemisches (34)(-) und (34')



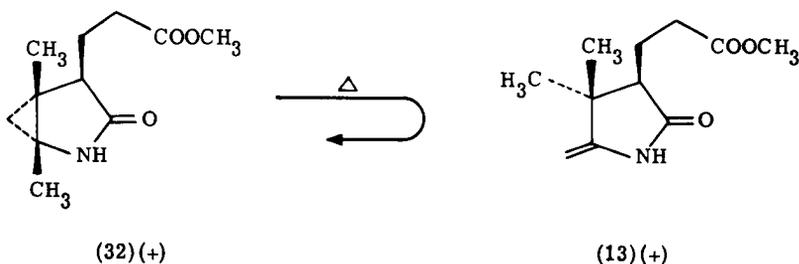
Figur 2 NMR des Diastereomeren (34)(-)

Abhängigkeit des Produkteverhältnisses (13)(-) / (32)(-) von der Decarboxylierungstemperatur

Die in siedendem Toluol (110°C) durchgeführten reduktiven Decarboxylierungen von (21)(+) ergaben ein ziemlich konstantes Produktverhältnis von 75% (13)(-) und 25% (32)(-). Es war interessant, festzustellen, dass sich beim Uebergang zu siedendem Mesitylen (165°C) auch die relativen Anteile der Produkte [(13)(-) = 35%; (32)(-) = 65%] drastisch änderten (cf. Versuch (XIII)).

Thermische Stabilität des Cyclopropanderivates (32)

Um eine thermische Isomerisierung von (32) zu (13) unter den Versuchsbedingungen ausschliessen zu können, wurde Verbindung (32) bei Temperaturen bis zu 400°C pyrolysiert. Dabei konnte stets quantitativ die Verbindung (32) zurückgewonnen werden (vergl. Versuch (IX)).



Stabilität des Thiolactons (21) gegenüber Triphenylphosphin

Im weiteren sollte abgeklärt werden, ob in siedendem Toluol das Thiolacton-System (21)(+) mit Triphenylphosphin in Reaktion treten würde (vergl. Versuch (X)). Diese Möglichkeit konnte experimentell ausgeschlossen werden.

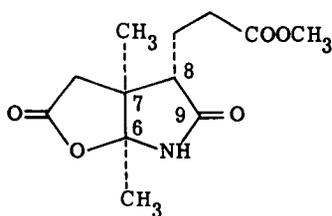
T. Bogard⁴²⁾ hatte in unserem Laboratorium aus den Ozonisierungsprodukten des von R. Keese⁴³⁾ erstmals aus natürlichem Vitamin B₁₂ hergestellten Cobyrynsäure-heptamethylesters ebenfalls ein Produkt (35)(-) isolieren können, das jedoch beträchtlich geringere Drehwerte lieferte.

Optische Reinheit und Schmelzpunkt der aus verschiedenen Quellen stammenden Produkte (35)(-) seien in der folgenden Tabelle verglichen:

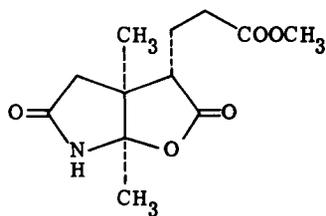
<u>Ursprung der Verbindung (35)(-):</u>	<u>Schmelzpunkt:</u>	<u>$[\alpha]_D$:</u>
a) Ozonolyse v. Cobyrynsäure-heptamethylester	71-72°C	-43° (CHCl ₃)
b) Ozonolyse v. aus (+)-Campher hergest. Methylenlactam(13)(-) ⁴¹⁾	70-71,5°C	-50,1 bis -56,5°
c) Ozonolyse v. Verbindung (10) ¹³⁾	74-76°C	-52,5° (CHCl ₃)
d) Ozonolyse v. aus (21)(+) erhaltenem Methylenlactam (13)(-)	83-84°C	-62,0° (CHCl ₃)

Durch die Identität der Ozonolyse-Produkte a) und b) mit d) sind die folgenden Punkte bewiesen bzw. erreicht worden:

- α) Die Stereochemie am Zentrum 8 des synthetischen Ring-B-Vorläufers (11)(+) bzw. des natürlichen Ringes B selbst ist mit derjenigen des Zentrums 13 des natürlichen Ringes C bzw. des synthetischen Vorläufers (13)(-) identisch. Somit lässt sich automatisch auch die Stereochemie des Zentrums 7 der Verbindung (11)(+) (vergl. deren Synthese in Schema (F)) bestimmen.
- β) Der endgültige, chemische Strukturbeweis für Verbindung (11)(+) ist damit erbracht. Die Alternativstruktur (11') fällt für den Ring B-Vorläufer eindeutig ausser Betracht.



(11)(+)

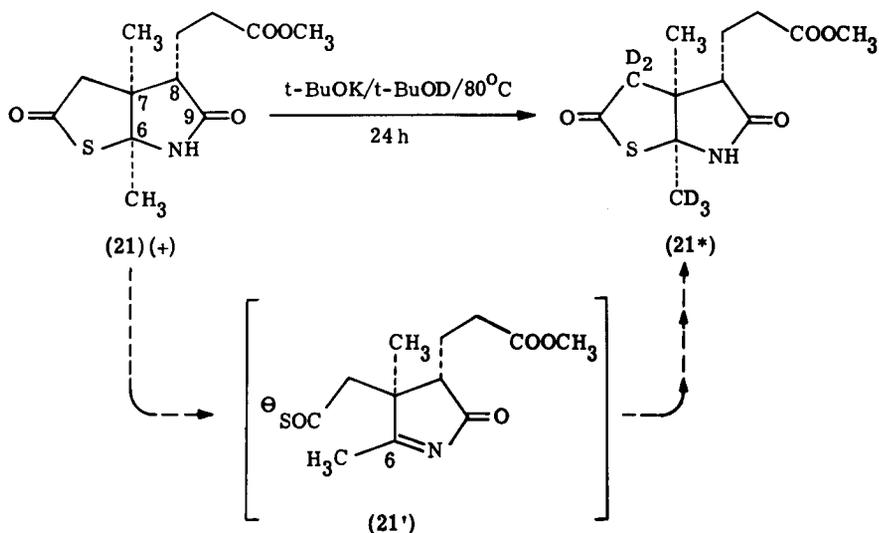


(11')

γ) Es ist eine Möglichkeit geschaffen, die optische Reinheit des auf dem (+)-Campher-Weg gewonnenen Methylene lactams (13)(-) zu kontrollieren.

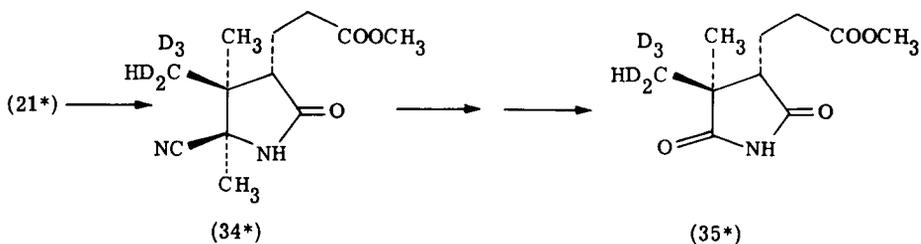
Gewinnung von in α -Stellung zum Thiolacton-System deuteriertem (21*) und dessen Abbau zu einem Produkt (35*) mit differenzierten, geminalen Methylgruppen am C-12-Atom

Unter basischen Bedingungen konnte Thiolacton (21)(+) in ein Deuterium-markiertes Produkt (21*) übergeführt werden.

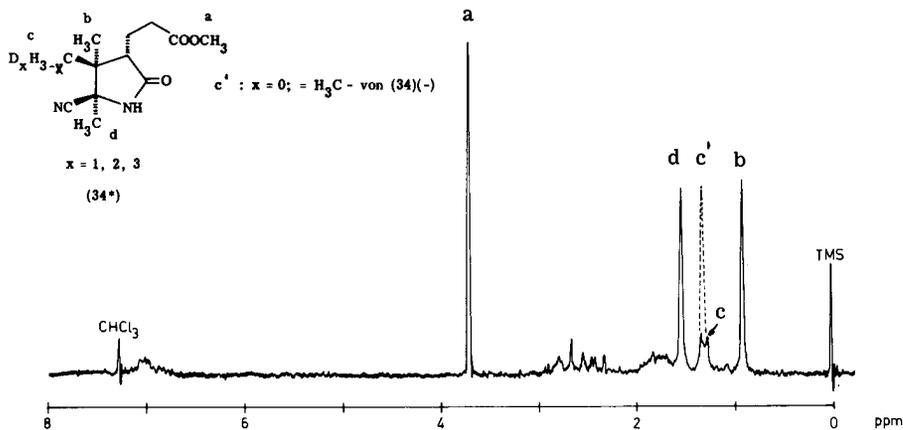


In einer Reihe von Untersuchungen ist aufgezeigt worden, dass beträchtliche Aciditätsdifferenzen zwischen den α -Protonen eines Thiocarbonylsystems und denjenigen eines normalen Esters bestehen⁴⁴⁻⁴⁶. So liegt z.B. der pK-Wert von Thiolacetessigsäureestern (pK = 8,5) um 2 Einheiten tiefer als derjenige von Acetessigsäureaethylester (pK = 10,7)⁴⁴. - Es konnten daher ohne weiteres Bedingungen gefunden werden, die einen selektiven (kein Austausch der α -Protonen des Esters; sehr wenig Austausch in Stellung 8) Austausch der α -Protonen des Thiolacton-Systems gestatteten. Die dabei vollständig verlaufende Deuterierung der Methylgruppe am C-6 ist verständlich, da unter den angewandten, basischen Bedingungen eine reversible Oeffnung des Thiolactons zum an dieser Stelle Austauschbefähigten Iminsystem (21') eintreten dürfte.

Die Pentadeutero-Verbindung (21*) wurde der reduktiven Decarbonylierung mit Komplex (22) unterworfen und unter den standardisierten Bedingungen cyanidierend aufgearbeitet, wobei die ursprünglich am C-11-Methyl vorhandene Deuterium-Markierung verschwand. Es konnte Verbindung (34*) isoliert werden,

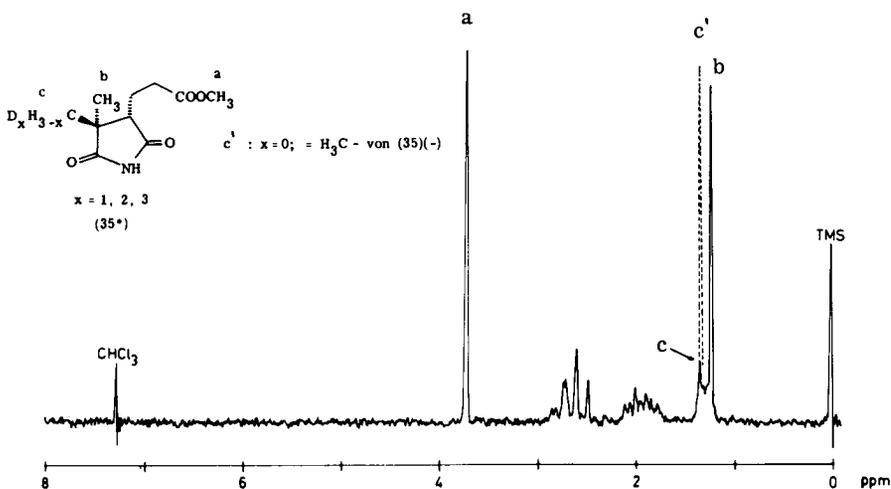


deren NMR-Spektrum im folgenden mit demjenigen der nichtdeuterierten Verbindung (34)(-) verglichen sei:



Figur 3 NMR-Spektrum von (34*); darüber NMR-Spektrum von (34) punktiert

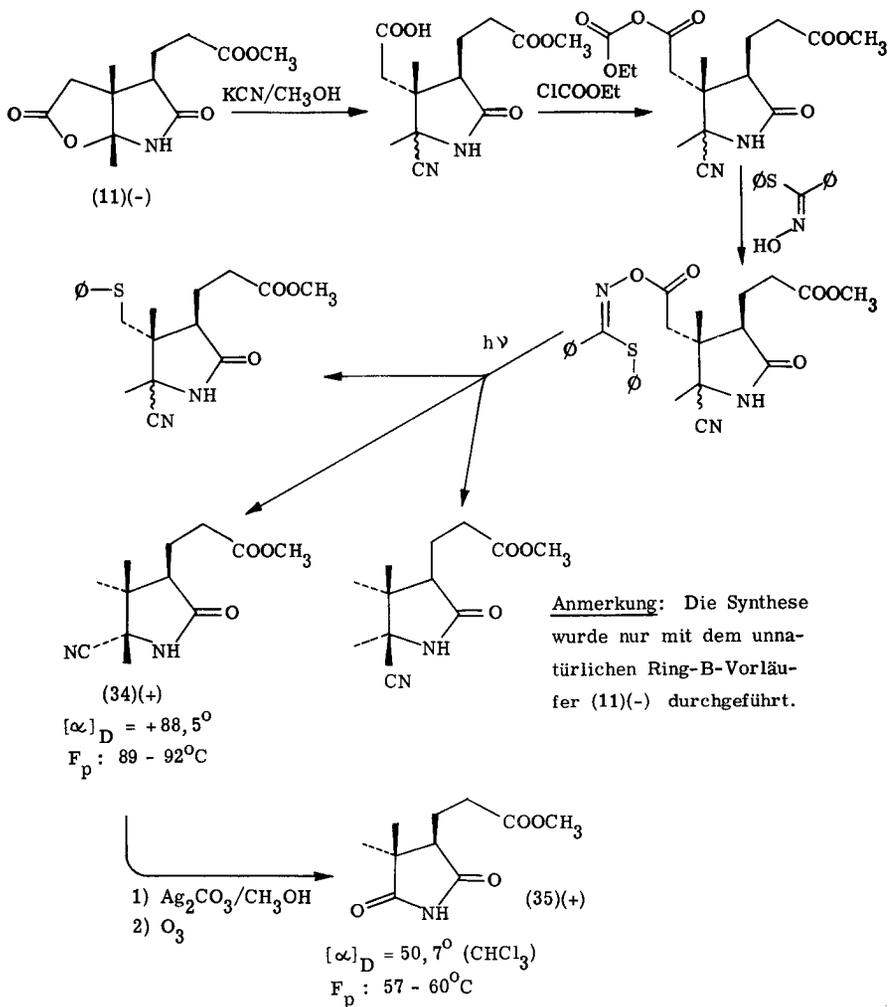
Damit war auch für das ozonolytisch hergestellte Succinimid (35*) die Möglichkeit gegeben, die beiden genetisch verschiedenen, geminalen Methylgruppen NMR-spektroskopisch ihrem Ursprung entsprechend zu differenzieren und zuzuordnen:



Figur 4 NMR von (35*); darüber NMR von (35) punktiert

Die strukturelle Zuordnung der beiden NMR-Singletts von (35*) war auch von biochemischem Interesse. B. T. Golding⁶⁴⁾ hatte nämlich eine ebenfalls selektiv in einer der beiden Methylgruppen Deuterium-markierte Verbindung (35) durch Abbau von entsprechend markiertem Coenzym-B₁₂ erhalten, wobei aber nicht entschieden werden konnte, ob dabei eine Deuterierung der Methylgruppe in α - (unterhalb der Tafelenebene) oder in β -Stellung (oberhalb der Tafelenebene) von Ring C des Vitamin B₁₂ erfolgt war (vgl. (1)). Da die von uns in (35*) eingeführte Markierung eindeutig einer solchen der β -Methylgruppe von Ring C in Vitamin B₁₂ entspricht, wird dadurch auf NMR-spektroskopischem Wege eine Bestimmung der Deuterierungsposition im Material biogenetischen Ursprunges möglich sein.

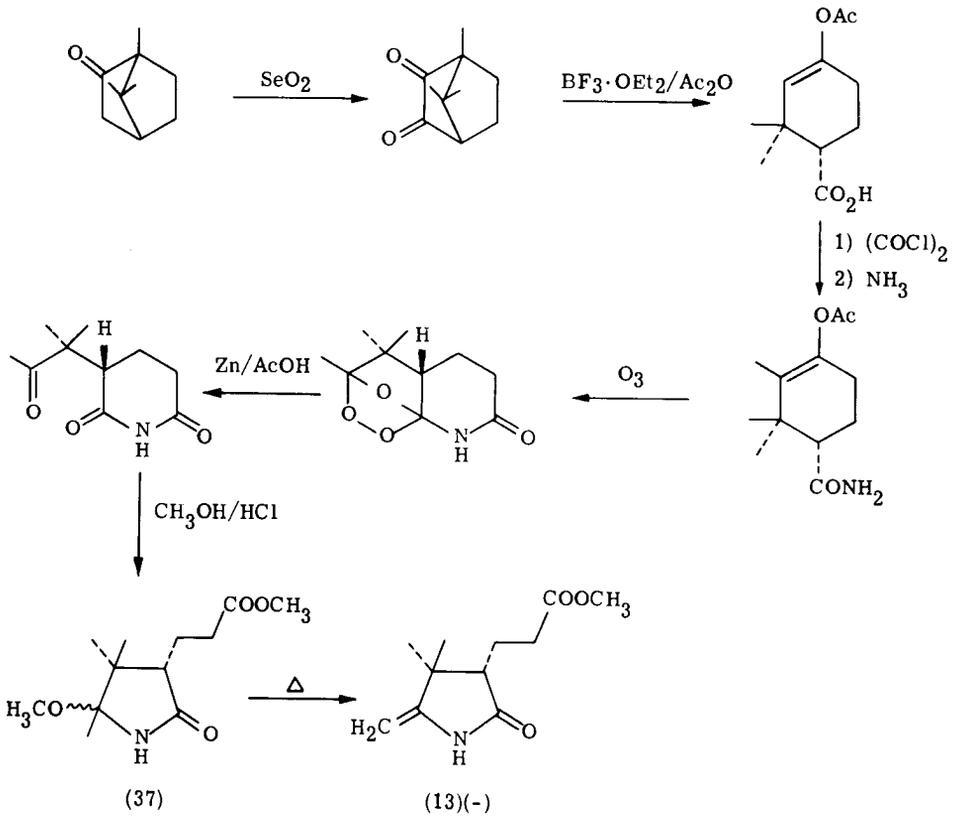
Gleichzeitig mit den an der ETH laufenden Untersuchungen wurde von A. Wick³⁹⁾ an der Harvard-Universität mit Erfolg der folgende Weg von Verbindung (11)(-) zu Succinimid (35)(+) beschritten:



Schema (K)

IV. Ein präparativ ergiebiger, von (+)-Campher ausgehender Zugang zum natürlichen Ring-C-Vorläufer (13)(-)⁴¹

Die im folgenden erwähnte Synthese wurde von K. Hohenlohe-Oehringen und D. J. Faulkner an der Harvard-Universität ausgearbeitet. Es handelt sich dabei um den heute praktisch genutzten Weg zum En-Lactam (13)(-).



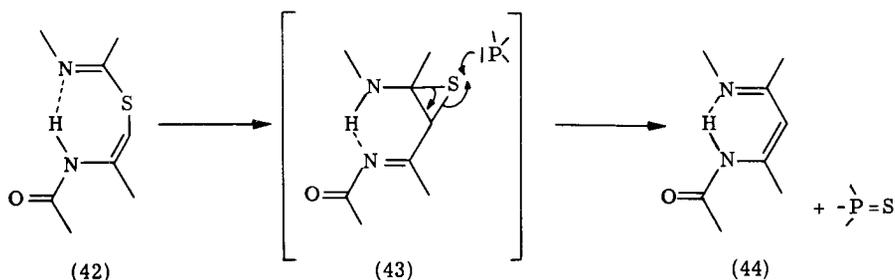
Schema (L)

THEORETISCHER TEIL B

Darstellung vinyloger Amidine mit der Sulfidkontraktions-Methode

I. Uebersicht über bereits bekannte Arbeiten

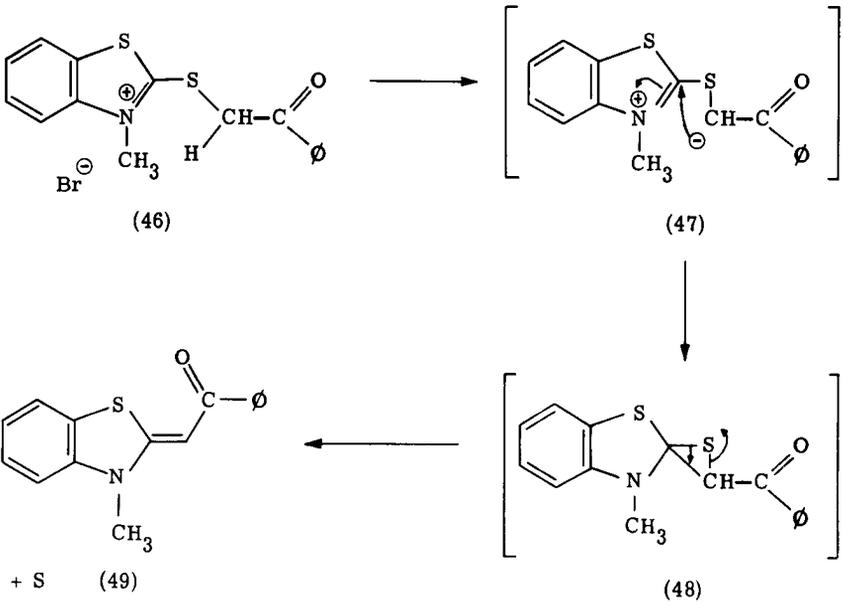
In einer Reihe von Arbeiten ist es an unserem Institut in letzter Zeit gelungen, Systeme vom Typus (42)^{13,51)} (siehe auch Schema (D)) herzustellen, und sie unter der Einwirkung von Triphenylphosphin bezw. von Triäthylphosphit zu desulfurieren.



Dabei wurde als wahrscheinlichster Mechanismus die intermediäre Bildung von Episulfiden (43) in Betracht gezogen, die, wie schon seit längerem bekannt⁵³⁻⁵⁶⁾, befähigt sind, in einem synchronen⁵²⁾ Schritt mit dem dreiwertigen Phosphor von Phosphinen bezw. von Phosphiten unter Elimination zu reagieren. Auf diese Weise erhielt man die vinylogenen Amidine (44) unter gleichzeitiger Bildung eines Phosphinsulfids bezw. eines Thiono-phosphats. Allerdings konnte in keinem der Fälle das Thiiran (43) beobachtet werden.

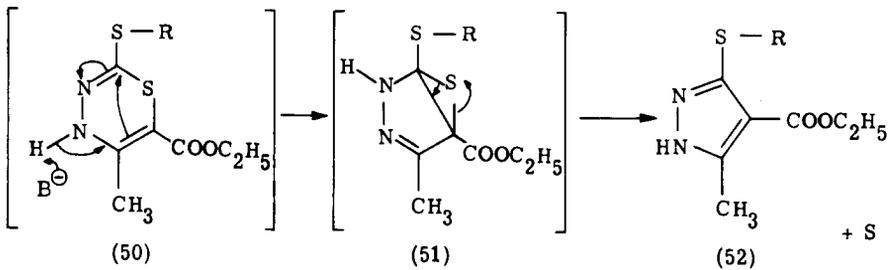
Drei weitere Autoren haben Arbeiten veröffentlicht, die ähnlich geartete Reaktionstypen behandeln:

Knott⁵⁷⁾ gelangte beim Versuch, eine zwitterionische Molekel (47) durch basische Behandlung von (46) aufzubauen, direkt zum entschwefelten Produkt (49).



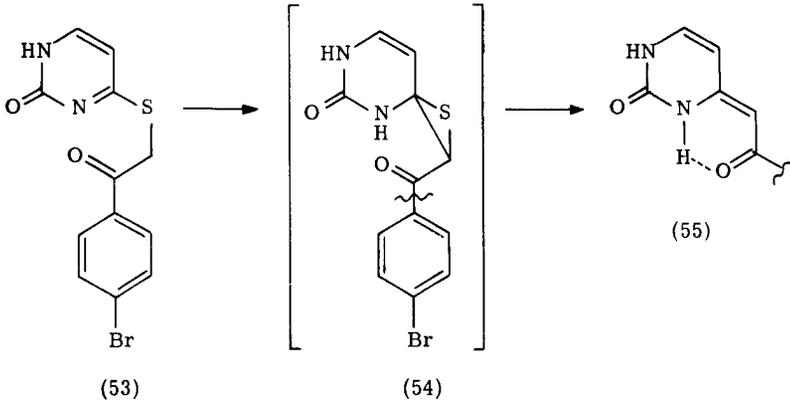
Dabei wurde von ihm eine Episulfid-Zwischenstufe (48) postuliert, die unter spontaner Elimination elementaren Schwefels (49) bilden sollte.

Sandströms⁵⁸⁾ auf eine Synthese von (50) gerichteten Experimente verliefen in basischem Milieu unter Weiterreaktion der wahrscheinlich intermediär gebildeten Verbindung (50) über das Thiiran (51) zum Pyrazol (52). Zwischenprodukt (51) und der dazu führende Reaktionsmodus werden vom Autor zwar nicht erwähnt, erscheinen aber sehr plausibel.



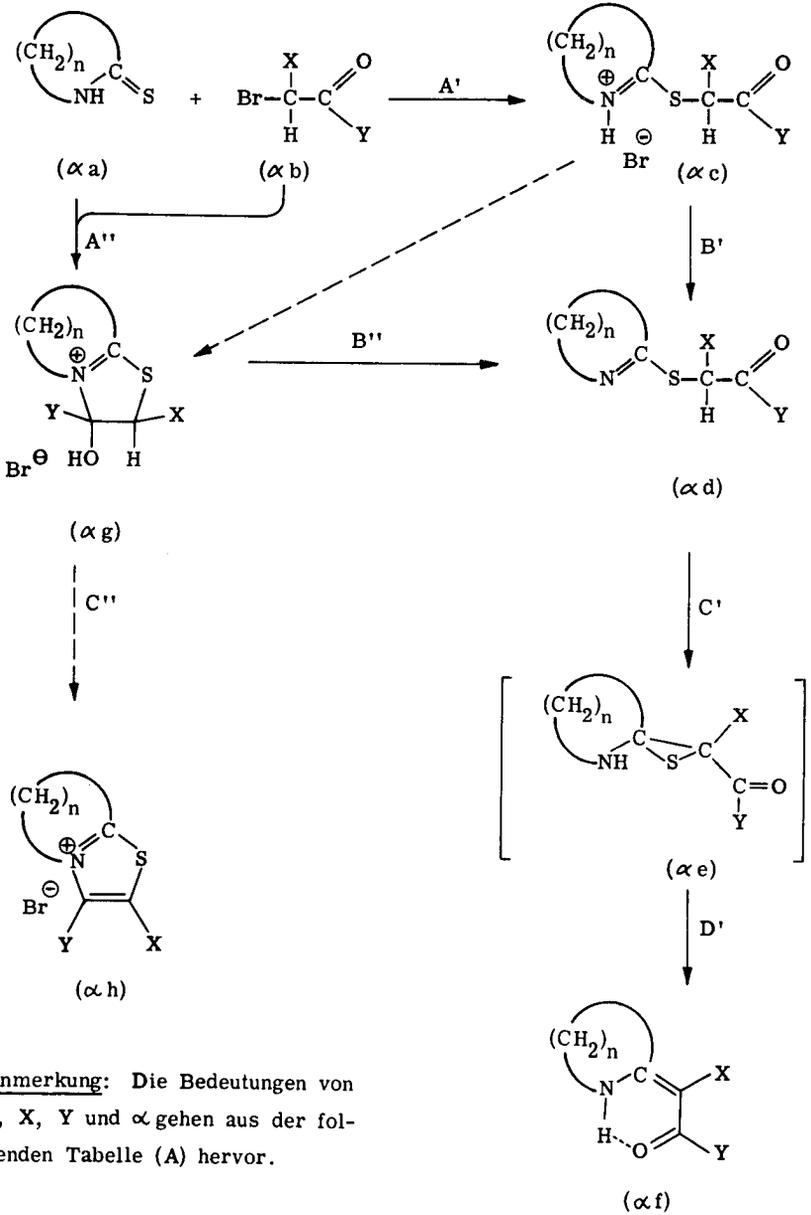
Eine interessante Schwefelelimination fand B. Roth⁵⁹⁾ beim Versuch, das Pyrimidon-Derivat (53) zu cyclisieren. Schon beim Umkristallisieren der Verbind-

ung (53) aus Methylcellosolve wurde (55) unter Schwefelabspaltung wahrscheinlich über (54) gebildet.



II. Kondensation von α -Brom-Carbonylsystemen mit Thiolactamen und reduktive Entschwefelung der Kondensationsprodukte

Der zweite Teil dieser Promotionsarbeit verfolgte den Zweck, den präparativen Anwendungsbereich des durch Schema (M) wiedergegebenen, allgemeinen Kondensationsprinzips abzugrenzen.



Anmerkung: Die Bedeutungen von n, X, Y und α gehen aus der folgenden Tabelle (A) hervor.

Schema (M)

Folgende Systeme wurden dabei nach Schema (M) kondensiert und entschwefelt:

Tabelle (A)

Fall (α)	Edukt (α a)	Edukt (α b)	Reaktion über Weg A', B', C', D'	Reaktion über Weg A'', B'', C', D'	Desulfurierungsbedingung für Schritt D'	Reinausbeute (over all)
(55)	n=3	-X = -H -Y = 	+		I	95 %
(56)	n=3	-X = -H -Y = -CH ₃		+	II	69 %
(57)	n=3	-X = -H -Y = -O +	+		III	55,5 %
(58)	n=3	-X = COOMe -Y = OMe	+		IV	91,1 %
(59)	n=5	-X = COOMe -Y = OMe	+		IV	90 %
(60)	n=3	-X = COCH ₃ -Y = -O +		+	V	50,6 % an Verbindung (57f)

Legende:

- I : Triäthylphosphit/60°C/20 h
- II : Triphenylphosphin/Benzol/Kalium-t-Butanolat, kat./r. f./20 h
- III : Triphenylphosphin/Xylol/Kalium-t-Butanolat, kat./r. f./24 h
- IV : Entschwefelung erfolgt ohne externes Desulfurierungsmittel spontan (wahrscheinlich Autokatalyse durch entstehenden Schwefel)
- V : Triphenylphosphin/Benzol/Kalium-t-Butanolat, 1 Mol/r. f./20 h

Diskussion der Fälle (α) = (55) - (60)

Da α -Halogen-Carbonyl-Verbindungen (αb) mit Thioamiden bzw. Thiolactamen (αa) zur Ausbildung von Thiazolen bzw. Thiazoliumsalzen (αh) neigen⁶⁰, galt es Bedingungen zu finden, die den Reaktionsweg C'' zu den Systemen (αh) verunmöglichten.

Seit langem war bekannt⁶¹, dass Thiolactame sehr leicht mit Alkylhalogeniden am Schwefel alkyliert werden können. (55), (57), (58) und (59) erlaubten eine Isolierung von Zwischenprodukten (αc); (55c) wurde charakterisiert und analysiert. Das für den über (αg) laufenden Weg vollkommen untersuchte Standard-Beispiel ist (56).

Die Alkylierungen A' bzw. A'' wurden in Solventien wie Methylenchlorid oder Aether bei Raumtemperatur durchgeführt, währenddem die Dehydrobromierungen (B' bzw. B'') entweder durch Einwirkung einer milden polymeren Aminbase (Diisopropylamino-Polystyrol) oder durch Extraktion mit gesättigter Kaliumbicarbonatlösung in Methylenchlorid vollzogen wurden. Die Entschwefelungen (C', D') erfolgten unter den in Tabelle (A) genannten Bedingungen.

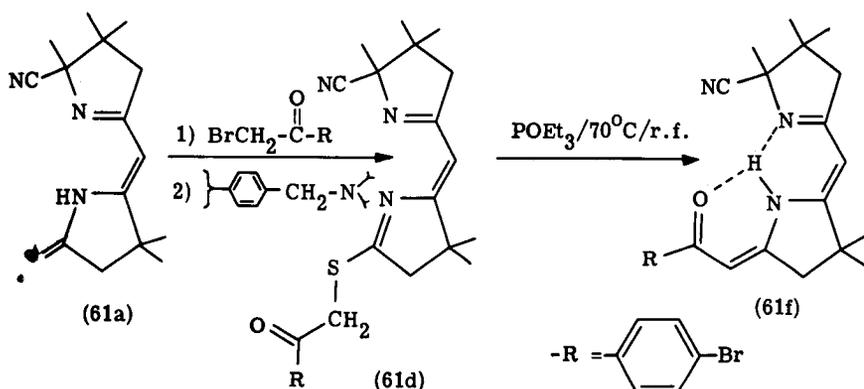
Es ist von erheblicher Bedeutung, dass Schritt A' bzw. A'' in einem apolaren Medium durchgeführt wird. Nur so konnte z.B. die Weiterreaktion von (55c) über (55g) nach dem Thiazoliumbromid (55h) unterdrückt werden. Das von uns auf dem Weg C'', durch Umkristallisation von (55c) aus Aethanol, erhaltene (55h) zeigt in recht charakteristischer Weise im NMR-Spektrum bei $\delta = 8,14$ ppm das Signal des an den Thiazolring gebundenen Protons. Durch Zugabe von wenig Trifluoressigsäure zu einer in Aethanol gelösten, anfänglich optisch (200 - 400 nm) leeren UV-Probe von (56g) konnte auch für diesen Fall ein Spektrum erzeugt werden ($\lambda_{\text{Max}} = 252,5$ nm (3410)), das dem für das Thiazol (56h) zu erwartenden entspricht⁶²). Die Dehydratisierung von (56g) zu (56h) ist hier unter saurer Katalyse ebenfalls eingetreten.

Unsere Versuche, ein Aldehyd-Derivat (αg) (Y = H, X = CH₃) in ein Derivat (αd) überzuführen, scheiterten an der sehr leicht zu (αh) führenden Elimination C''.

Die Verbindungen (55f) - (59f) liegen, was in jedem Falle durch IR-spektroskopische Untersuchungen abgeklärt wurde, als vollkommen enolisierte, vinyloge Amid-Systeme vor.

In recht unerwarteter Weise reagierte der vollkommen enolisierte Acetessigsäure-*t*-Butylester-Abkömmling (60d). Unter milden Bedingungen (Triphenylphosphin/ Xylol/r. f./24 h) konnte keine Entschwefelung beobachtet werden. Erst die Anwendung sehr drastischer Methoden (Triphenylphosphin/Benzol/Kalium-*t*-Butanolat, 1 Mol/r. f./20 h) führte unter Säure-Spaltung der Acetessigester-Hälfte und Desulfurierung zum bereits auf anderem Wege, im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Ester-Derivat (57f).

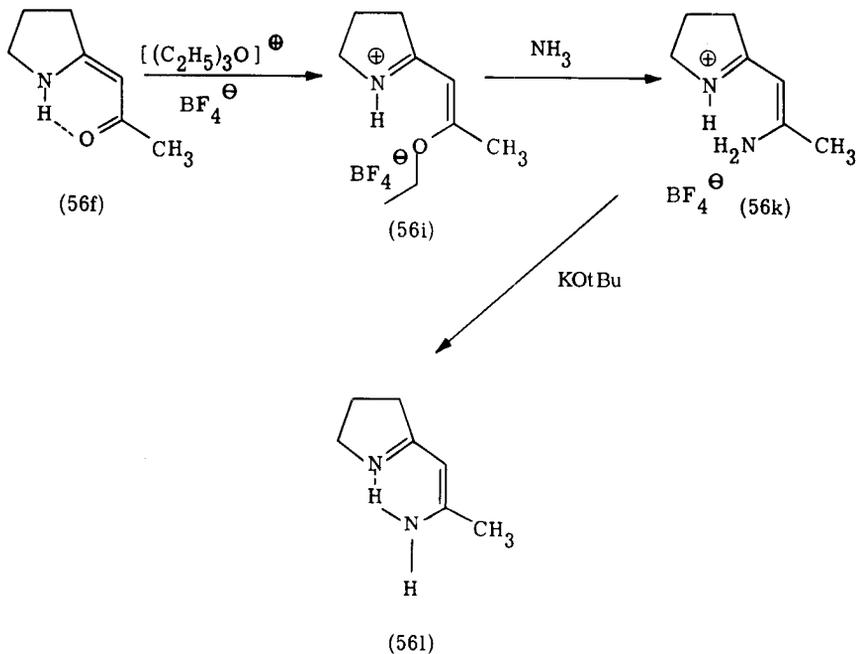
In einem Modell-Versuch für die Kondensation der beiden Vitamin-B₁₂-Hälften (16) und (17) konnte die Modellschubstanz (61a) mit *p*-Brom-phenacylbromid zu einem Thioiminoester (61d) verknüpft werden.



Die anschließende Desulfurierung, unter neutralen Bedingungen mit Triäthylphosphit, lieferte in 51 % Ausbeute (over all) das hoch Wasserstoff-gebrückte System (61f). Das dem H-Brücken-Proton zuzuordnende Signal erscheint im NMR-Spektrum bei ausserordentlich tiefem Feld ($\delta = 13,2$ ppm). Die strukturell ähnliche Verbindung (55f) gibt Anlass zu einer entsprechenden Absorption bei $\delta = 10,25$ ppm.

Synthese eines vinylogenen Amidins (56l) aus Verbindung (56f)

Als weitere präparative Möglichkeit konnte, ausgehend von (56f), die Herstellung des vinylogenen Amidins (56l) auf dem folgenden Wege realisiert werden:

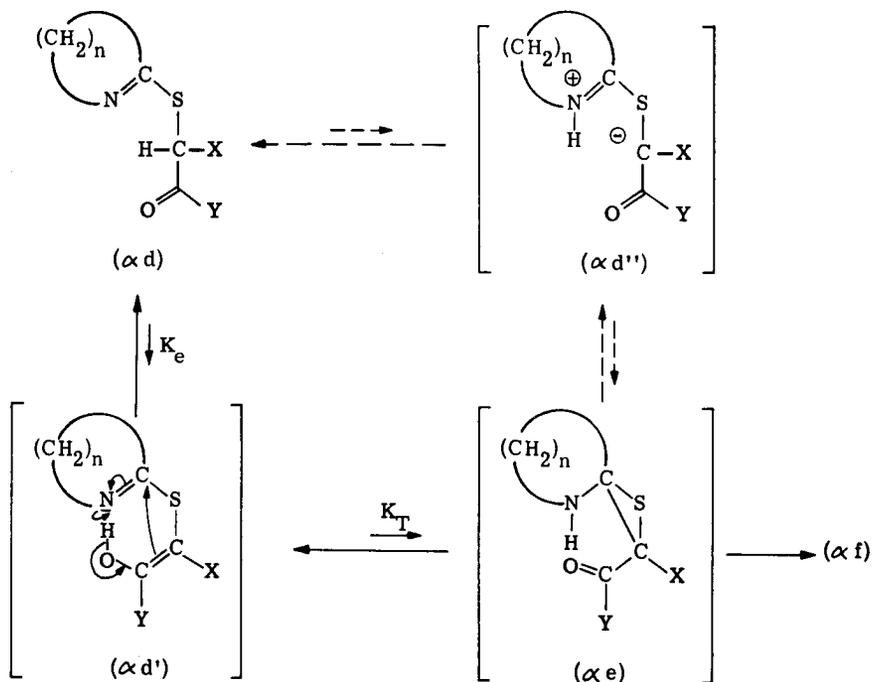


III. Einige Bemerkungen zur Desulfurierungstendenz der Thioiminoester-Systeme (αd)

In der nun folgenden Diskussion soll versucht werden, die für die Entschwefelungsleichtigkeit massgeblichen strukturellen Faktoren zu beschreiben.

Wie schon bei den in Kapitel I erwähnten Fällen, scheint auch hier die Postulierung eines Episulfid-Zwischenproduktes (αe) gerechtfertigt. Es können verschiedene Reaktionsmöglichkeiten zu Zwischenprodukten des Typus (αe) führen. Folgende Varianten sollen etwas näher betrachtet werden (über die Bedeutung von α , X, Y: vergl. Tabelle (A)):

a) Ohne externe Base ablaufende Entschwefelungen



Die Ausbildung der zwitterionischen Stufe ($\alpha d''$), die sowohl aus (αd) wie auch (obwohl nicht speziell angegeben) über ($\alpha d'$) formuliert werden kann, dürfte aus

energetischen Gründen nicht realisiert werden. Hingegen lässt sich Zwischenprodukt (αe) in einem unter intramolekularer Protonenverschiebung und gleichzeitiger Bildung der neuen C-C-Bindung des Thiran-Systems verlaufenden, günstigen Schritt aus ($\alpha d'$) gewinnen.

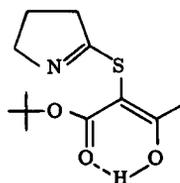
Den in der Reaktion verwendeten Entschwefelungsreagenzien (z. B. Triphenylphosphin, Triäthylphosphit, elementarer Schwefel) würde dabei einfach die Rolle zukommen, das im Gleichgewicht in äusserst geringer Konzentration vorhandene Zwischenprodukt (αe) unter Ausbildung von (αf) abzufangen.

Es scheint wahrscheinlich, dass sämtliche strukturellen Faktoren, die das Enolisierungsgleichgewicht K_E nach ($\alpha d'$) zu verschieben vermögen, zu einer Beschleunigung der Bildung von (αe) führen dürften. Mit anderen Worten:

je leichter die Enolisierung zu ($\alpha d'$), desto leichter sollte das Gesamt-Gleichgewicht (αd) \rightleftharpoons (αe) eingestellt sein, eine umso höhere Geschwindigkeit würde man für den Umsatz von (αd) durch Abfangen von (αe) erwarten.

Die Beispiele (55d) (schwerer enolisierbar) versus (58d) und (59d) (beide leichter enolisierbar) belegen dies in ausgezeichnete Weise.

Obwohl vollständig enolisiert, zeigt Verbindung (60d) keine Bereitschaft, unter Entschwefelung in (60f) überzugehen.



(60d)

Dieses Verhalten von (60d) ist plausibel, da die Ausbildung der reaktiven Stufe (60d') eine Aufhebung des energetisch günstigen, Wasserstoff-gebrückten Enol-Systems im β -Ketoester (60d) erfordert.

In (42) (vergl. Kap. I), einer zu ($\alpha d'$) vollkommen analogen Struktur, sind in idealer Weise die Voraussetzungen für den synchronen, mit Deprotonierung gekoppelten, nucleophilen Additions-Schritt ans Imin-System gegeben. - Es ist eine experimentelle Tatsache, dass sich Verbindungen mit Partialstrukturen vom

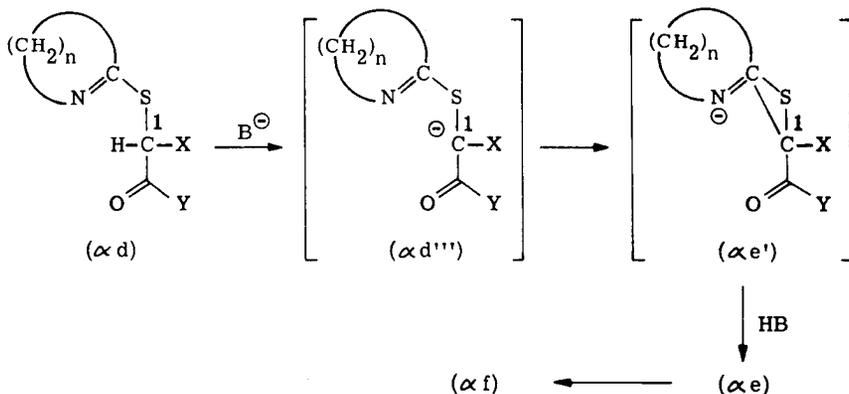
Typ (42) sehr leicht, in neutralem Reaktionsmedium, unter der Einwirkung von Triphenylphosphin bezw. Triäthylphosphit zu (44) entschwefeln lassen.

Im Lichte dieser Argumente wird verständlich, dass die Hydrobromide (αc) keine Desulfurierungstendenz zeigen. Durch Quaternisierung des Stickstoffs ist in ihnen die Sequenz $(\alpha d) \rightarrow (\alpha d') \rightarrow (\alpha e)$ verunmöglicht. - So zeigte das Hydrobromid (55c) über mehrere Tage bei einer Temperatur von 60°C in Triäthylphosphit keine Reaktion. Auch (58c) ist eine recht stabile Verbindung, währenddem die entsprechende, deprotonierte Spezies (58d) spontan Schwefel eliminiert.

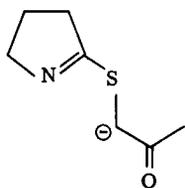
Erst Basenzugabe ermöglichte es, auch schwerer enolisierbare Systeme (αd) zu desulfurieren. - Keton (56d) und Ester (57d) konnten unter dem Einfluss katalytischer Basenmengen entschwefelt werden. - Möglicherweise beschleunigt die Base als Katalysator einfach den Enolisierungsvorgang, sodass unter diesen modifizierten Bedingungen ebenfalls die Gleichgewichts-Folge $(\alpha d) \rightleftharpoons (\alpha d') \rightleftharpoons (\alpha e)$ durchlaufen würde. Vor allem muss aber der anionische, wahrscheinlich raschere, in b) untersuchte Reaktionstyp in Betracht gezogen werden.

b) Mit externer Base ablaufende Entschwefelungen

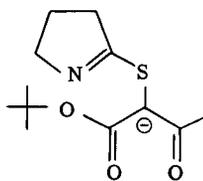
In basischem Milieu kann eine Protonen-Abstraktion zum Enolat ($\alpha d'''$) führen.



Für die Aktivierungsenergie des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes von ($\alpha d'''$) nach ($\alpha e'$) dürfte nunmehr nur die Nucleophilie des Kohlenstoffatoms 1 im Anion ($\alpha d'''$) entscheidend sein. Da in größter Näherung eine Parallelität zwischen Nucleophilie und Basizität der Anionen ($\alpha d'''$) angenommen werden darf, folgt: je acider das an C-1 zu abstrahierende Proton ist, desto geringer die Nucleophilie des entsprechenden Carbanions, desto ungünstiger der Uebergang ($\alpha d'''$) \rightarrow ($\alpha e'$). In sehr eindrücklicher Weise werden diese Reaktivitätsunterschiede durch den Vergleich des basischeren, reaktiven Carbanions (56d''') mit dem weniger basischen, unreaktiven Anion des Acetessigester-Derivats (60d''') dokumentiert.



(56d''')



(60d''')

Die Nucleophilie von (60d''') ist so gering, dass die Säurespaltung des β -Ketoestersystems zur Hauptreaktion wird. Bei der Säurespaltung mit einem Äquivalent Base dürfte intermediär ein Anion (57d''') gebildet werden, das unter Schwefelelimination in (57f) übergeht.

EXPERIMENTELLER TEIL A

Allgemeine Bemerkungen

Für die Ausführung von Analysen, die Aufnahme von Spektren und die Bestimmung weiterer physikalisch-chemischer Daten danke ich den folgenden Herren und ihren Mitarbeitern:

Herrn W. Manser für Mikroanalysen und pK_{MCS}^* -Werte.

Herrn PD Dr. J. Seibl für die Massenspektren.

Den Mitarbeitern von Herrn Prof. Dr. W. Simon für die Aufnahme von IR-, UV- und NMR-Spektren.

Mein besonderer Dank gebührt auch:

Herrn Dr. J. Schreiber für viele apparative Anregungen, sowie für die Ueberlassung grösserer Mengen Diisopropylamino-Polystyrols.

IR-Spektren: aufgenommen auf Perkin-Elmer-Gitterspektrographen (PE 125 und PE 257). Die Abkürzungen: s = stark, m = mittel, w = schwach sind approximative Intensitätsbezeichnungen. S bedeutet Schulter.

NMR-Spektren: aufgenommen auf einem Varian A 60 (60 MHz) und einem Varian A 100 (100 MHz) Spektrometer mit Tetramethylsilan ($\delta = 0$ ppm), wo nicht anders vermerkt, als interner Referenz. Die chemischen Verschiebungen (δ) wurden in ppm, Spin-Spin-Wechselwirkungen (J) in cps (Hz) angegeben. Abkürzungen: s = Singlett, d = Dublett, m = Multipllett.

UV-Spektren: aufgenommen auf Cary Spektrophotometer (Modell 14) und Perkin-Elmer Spektrophotometer (Modell 137). Die eingeklammerten Werte hinter den Absorptionsmaxima bedeuten ϵ -Werte.

Massenspektren: aufgenommen auf den Massenspektrographen Hitachi: RMU/6A bzw. RMU/6D mit Direktzuführung. Es wurden alle Peaks mit Intensitäten $\geq 5\%$ angegeben.

Opt. Drehungen: gemessen im 5 cm-Rohr mit einem lichtelektrischen Zeiss-Präzisionspolarimeter. Die $[\alpha]_D$ -Werte wurden durch graphische Extrapolation aus den angegebenen spezifischen Drehungswerten $[\alpha]$ ermittelt.

pK_{MCS}^{*}-Werte: Definition und Bestimmung vgl. W. Simon et al.⁶³⁾

Schmelzpunkte: im offenen (wo nicht anders vermerkt) Röhrchen mit einer Apparatur nach Dr. Tottoli bestimmt. Die Werte sind nicht korrigiert.

Dünnschichtchromatogramme: für die Routine-Dünnschichtchromatographie wurde Merck-Kieselgel-G verwendet. R_f -Werte wurden mit Merck-Kieselgel-F₂₅₄-DC-Fertigplatten bestimmt. Die Flecken wurden mit Jod-Dämpfen sichtbar gemacht.

Dickschichtchromatogramme: für die Dickschichtchromatographie wurde Merck-Kieselgel-PF₂₅₄ verwendet. Pro 20 cm x 10 cm - Platte: 24 gr; Aktivierung während minimal 2 Stunden bei 100°C.

(I) Herstellung von Tris(triphenylphosphin)chlororhodium(I) (22) ^{*}

Zu einer Lösung von 8,0 gr (30,6 mMol) Triphenylphosphin (Fluka, puriss.) (Schmelzpunkt: 80 - 81°C) in 240 ml Aethanol ^{a)} (Fluka, abs., für Hydrierungen) wurden 1,332 gr (5,06 mMol) Rhodiumtrichloridtrihydrat (Fluka, puriss.) in 60 ml heissem Aethanol gelöst, zugegeben. Die Lösung wurde während 25 Minuten unter Stickstoff rückflusiert; dabei kristallisierte ein weinrotes Material. Anschliessend filtrierte man in heissem Zustand unter Stickstoff und wusch den kristallinen, weinroten Rückstand einmal mit 50 ml warmem Aethanol und einmal mit 50 ml Aether (Fluka, puriss.). Das Kristallisat wurde hierauf am Wasserstrahlvakuum (60°C / 2 Std.) und dann bei 0,05 Torr/RT während 24 Std. getrocknet: 4,226 gr (90 % bezogen auf Rhodiumtrichloridtrihydrat) Komplex (22) vom Schmelzpunkt 158 - 159°C ^{b)}.

IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u.a. bei 3055^m, 2985^s, 1970^w, 1900^w, 1815^w, 1590^m, 1570^m, 1480^m, 1435^s, 1175^s, 1120^s, 1093^m, 1070^m, 1028^m, 998^m cm⁻¹

(II) trans-bis(triphenylphosphin)carbonylchlororhodium(I) (23) ^{**} aus Komplex (22) und Kohlenmonoxid

200 mgr (0,216 mMol) Komplex (22) (Schmelzpunkt 158 - 159°C) wurden unter Stickstoff in 20 ml absolutem (über Natriumhydrid destilliert) Toluol gelöst. Während des folgenden, zweiminütigen Einleitens von Kohlenmonoxidgas verfärbte sich die Lösung allmählich von weinrot nach hellgelb. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das so erhaltene Rohprodukt mit

a) Sämtliche, in diesem Versuch verwendeten Lösungsmittel wurden unmittelbar vor Gebrauch mit Stickstoff gespült.

b) Die Lagerung des Komplexes (22) über längere Zeitspannen (10 - 20 Tage) erfolgte bei 0,05 Torr und Raumtemperatur. Nach ^{*}) vermindert sich die Qualität des Produktes (22) nach Umkristallisieren.

^{*}) Hergestellt nach: J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, J. Chem. Soc., 1712, (A) (1966).

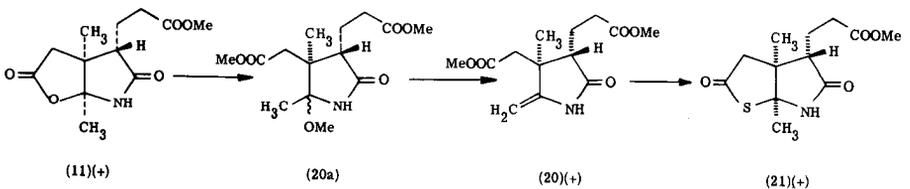
^{**}) Literatur über Stereochemie von (23) vergleiche theor. Teil A, Kap. II.

3 ml absolutem (über Phosphorpentoxid destilliert) Methylenchlorid gefällt, abgutscht und mit weiteren 3 ml abs. Methylenchlorid gewaschen. Das vom Lösungsmittel befreite Filtrat (58 mgr) bestand gemäss Infrarotspektrum und Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Lösungsmittel: Chloroform) aus einem Gemisch von Triphenylphosphin, Triphenylphosphinoxid und wenig Komplex (23). Der gefällte, kristalline Carbonylkomplex (23) wog nach dem Trocknen am Wasserstrahlvakuum (60°C / 2 Std.) 142 mgr (95 % bezüglich Komplex (22), zeigte eine Zersetzungstemperatur von 230 - 233°C und erwies sich als dünnschichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Chloroform) einheitlich.

IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei 3050^W, 2980^W, 1975^S, 1480^m, 1430^S, 1260^W, 1095^S cm⁻¹ (intensivste Bande $\tilde{\nu}$ (Rh=C=O) 1975 cm⁻¹)

R_f (Silicagel 0,25 mm; Lösungsmittel: Chloroform) = 0,45

(III)



(natürliche Reihe) *)

3,016 gr (11,8 mMol) kristalliner Lacton-Lactam-Ester (11)(+)^{**} (Schmelzpunkt: 137-138°C) wurden in 300 ml absolutem Methanol (Fluka, puriss.) gelöst und 0,5 ml einer 1,19 molaren Natriummethanolat/Methanol-Lösung zugegeben. Nachher wurde während 5 Std. bei RT eine 0,55 molare ätherische Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung eingetropf. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 0°C entfernt, mit 50 ml Methylenchlorid verdünnt und

*) Analoge Reaktionsfolge in der unnatürlichen Reihe, vgl. Diss. Wiederkehr.
 **) Diss. Löliger.

zweimal mit je 30 ml einer 0,2 molaren Dinatriumhydrogenphosphat-Lösung extrahiert. Der Methylenchlorid-Auszug wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der so gewonnene, ölige Methoxylactam-Diester (20a) erwies sich gemäss Infrarotspektrum und Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Lösungsmittel: Essigester) als identisch mit authentischem Material ^{*1)}. Durch Kugelrohrdestillation (4 Kugeln) bei einer Ofentemperatur von 180 - 185°C und einem Druck von 0,05 Torr wurde Verbindung (20a) in 3,078 gr (97 % bezüglich (11)(+)) des Enlactam-Diesters (20)(+) übergeführt, der durch Vergleich seines Infrarotspektrums mit demjenigen des authentischen Materials ^{*1)} identifiziert wurde.

3,078 gr des Diesters (20)(+) wurden in 5 ml absolutem (über Phosphorpentoxid destilliert) Methylenchlorid gelöst und in eine 30 ml-Stahlbombe (rostfrei!) transferiert. Hierauf wurde bei -45°C vorgetrockneter Schwefelwasserstoff in die auf -78°C abgekühlte Bombe hineinkondensiert. In die ca. 15 ml flüssigen Schwefelwasserstoff enthaltende Lösung wurden unter Feuchtigkeitsausschluss einige Tropfen Trifluoressigsäure (Fluka, purum \geq 98 %, frisch destilliert) zugegeben, das Reaktionsgefäß verschlossen und während 10 Tagen bei Raumtemperatur (25°C) stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurde folgendermassen aufgearbeitet: Der überschüssige Schwefelwasserstoff wurde durch vorsichtiges Öffnen der Bombe langsam entweichen gelassen. Die Rohproduktlösung wurde in 150 ml Methylenchlorid aufgenommen und zweimal mit je 100 ml einer 2n-Kaliumbicarbonatlösung extrahiert. Nach dem Neutralwaschen der vereinigten Methylenchlorid-Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung wurden dieselben über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 60°C entfernt. Man erhielt 3,346 gr eines die Thio-Verbindung (21)(+) enthaltenden, durch einen geringen Anteil von Edukt (11)(+) (gemäss Infrarotspektrum und Dünnschichtchromatogramm) verunreinigten, öligen Rohprodukts. Das gesamte Material wurde nun an einer Säule (30-fache Menge Merck-Silicagel 0,05 - 0,20 mm) mit Benzol/Aether = 2:1 chromatographiert (Fraktion 17: 34 mgr - 5 Produkte gemäss DC; Frkt. 18 - 26: DC-einheitliches (21)(+), R_f ca. 0,25; Frkt. 27 - 39: gemäss DC hauptsächlich (21)(+) + Spur (11)(+), R_f von (11)(+) = ca. 0,2; Frkt. 40 - 44:

^{*1)} es handelt sich dabei um Vergleichsproben des andern Enantiomeren aus Arbeiten von H. Gschwend.

336 mgr - Gemisch von (21)(+) und (11)(+) gemäss DC). Die vereinigten Fraktionen 18 - 39 ergaben 2,498 gr (78 % bezüglich (11)(+)) eines Materials, das gemäss IR-Spektrum noch eine Spur des Lactons (11)(+) enthielt, in Substanz bei 0°C langsam kristallisierte, hernach einen Schmelzpunkt von 83 - 84°C aufwies und direkt weiter verwendet wurde. Auf eine Umkristallisation verzichtete man, da diese nur unter bedeutendem Substanzverlust hätte vollzogen werden können *2).

Eine kleine Probe dieses Materials wurde der Dickschichtchromatographie an Silicagel (Lösungsmittel: Aether, Elutionsmittel: Essigester) unterworfen und erwies sich nach dieser Operation als dünn-schichtchromatographisch einheitlich (Schmelzpunkt: 83 - 84°C). An dieser Probe wurden auch die Drehung sowie die spektroskopischen Daten des Thiolactons (21)(+) ermittelt.

In einem analog durchgeführten Experiment wurde ein Thiolacton (21)(+) vom Schmelzpunkt 83 - 84°C in 85% Ausbeute (bezüglich Edukt (11)(+)) erhalten.

IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei: 3420^m, 3200^m, 2980^m, 2950^m, 1725^s, 1700^s, 1440^m, 1385^m, 1120^w, 1055^w, 1030^w cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 7,39 (s, breit, 1 H); 3,69 (s, 3 H); 2,92 - 2,42 (m, 5 H); 2,03 - 1,60 (m, 2 H); 1,78 (s, 3 H); 1,14 (s, 3 H)

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} +149^\circ$ *3) (extrapoliert) (c = 1,45 in CHCl₃)

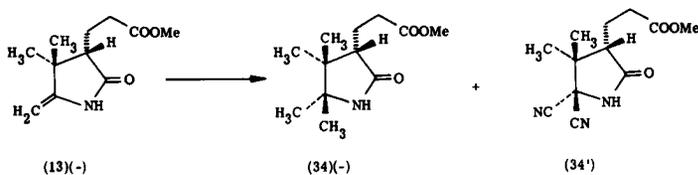
$[\alpha]^{25^\circ\text{C}} +633^\circ$ (365 nm); +434^o (405 nm); +341^o (436 nm); +177^o (546 nm); +152^o (578 nm)

*2) vgl. Diss. Wiederkehr.

*3) R. Wiederkehr hat für das Enantiomere des Thiolactons (21)(+) eine Drehung von $[\alpha]_D^{23^\circ\text{C}} -151,5^\circ$ erhalten.

Cyanidierungs- Modellversuche

(IV)



69 mgr (0,327 mMol) frisch im Kugelrohr destillierter (Ofentemperatur 150°C / 0,005 Torr) Lactam-Ester (13)(-)* wurden in 3 ml absolutem Methanol (Fluka, puriss.) gelöst und 150 mgr Kaliumcyanid (Merck, p. a.; während 6 Tagen bei 20°C / 0,01 Torr vorgetrocknet) zugegeben. Das Kaliumcyanid ging dabei nur teilweise in Lösung. Das Reaktionsgemisch wurde während zwei Std. bei 54°C magnetisch gerührt. Danach wurde mit 10 ml Wasser verdünnt und mit halbkonzentrierter Phosphorsäure bei RT bis pH = 2,5 angesäuert. Die mit festem Kochsalz gesättigte Lösung extrahierte man dreimal mit je 10 ml Methylenechlorid, wusch die vereinigten Methylenechlorid-Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung neutral, trocknete sie über wasserfreiem Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Dabei fielen 70,5 mgr (Rohausbeute 90,5 %) eines in Substanz kristallisierenden, ab ca. 90°C unsauber schmelzenden Rohproduktes an, das gemäss Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Lösungsmittel: Essigester) noch leichte Verunreinigungen zeigte.

50 mgr dieses Rohproduktes wurden an Silicagel dickschichtchromatographiert (Lösungsmittel: Essigester, Elutionsmittel: Essigester). Nach dieser Operation wurden 45 mgr (Reinausbeute: 81,5 % bezüglich En-Lactam-Ester (13)(-)) eines dünn-schichtchromatographisch einheitlichen, jedoch nicht homogen schmelzenden Produktes erhalten (gemäss NMR-Spektrum sind die beiden Diastereomeren (34') und (34)(-) in einem Verhältnis von 25 % / 75 % vorhanden), das die folgenden spektroskopischen Daten zeigte:

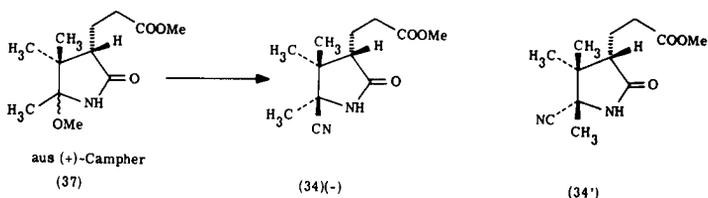
*) aus (+)-Campher hergestellt; vgl. theor. Teil A, Kap. IV. Das Glutarimid-Zwischenprodukt wurde uns von Prof. R. B. Woodward und Dr. D. J. Faulkner, Harvard University, überlassen.

IR-Spektrum (CHCl_3): Banden u. a. bei: 3420^{m} , 2980^{m} , 2950^{m} , 2230^{w} , 1728^{s} , 1435^{m} , 1380^{m} , 1120^{m} cm^{-1}

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 6,99 (s, breit, 1 H); 3,68 (s, 3 H); 3,03 - 2,08 (m, 3 H); 2,00 - 1,60 (m, 2 H); 1,56 (s, 0,76 H)^{a)}; 1,53 (s, 2,24 H); 1,34 (s, 2,24 H); 1,27 (s, 0,76 H)^{a)}; 1,18 (s, 0,76 H)^{a)}; 0,94 (s, 2,24 H)

a) = 25 % von 3 H, dem Diastereomeren (34') zugeordnet (vgl. theoret. Teil A, p. 29).

(V)



813 mgr (3,35 mMol) Methoxy-Lactam-Ester (37)^{*)} wurden in 40 ml absolutem Methanol (Fluka, puriss.) gelöst und 1,60 gr Kaliumcyanid (Merck, p. a.; während 6 Tagen bei 20°C / 0,01 Torr vorgetrocknet) zugegeben. Das Kaliumcyanid blieb zum Teil ungelöst. Die Lösung wurde unter Stickstoff während zwei Std. bei 54°C magnetisch gerührt. Hierauf wurde am Rotationsverdampfer bei 50°C auf ca. 10 ml eingengt und mit halbkonzentrierter Phosphorsäure bei RT bis $\text{pH} = 2,5$ angesäuert. Die mit festem Kochsalz gesättigte Wasserphase wurde nun dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Methylenchlorid-Auszüge einmal mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bei 50°C fielen 720 mgr (Rohausbeute: 90 % bezüglich Methoxy-Lactam-Ester (37)) eines dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Essigester) einheitlichen, in Substanz kristallisierenden, nicht homogen schmelzenden Gemisches der beiden Diastereomeren (34') und (34)(-) an.

^{*)} vgl. Anmerkung p. 59.

50 mgr eines unter den gleichen Bedingungen hergestellten Diastereomergemisches wurden an Silicagel dickschichtchromatographiert (Lösungsmittel: Essigester, Elutionsmittel: Essigester), wobei 45 mgr eines dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Essigester) einheitlichen, nicht homogen schmelzenden Produktes mit einer Drehung von $[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -44,4^\circ$ erhalten wurden ($c = 0,96$ in CHCl_3).

Chromatographische Auftrennung des Gemisches der Diastereomeren (34)(-) und (34'):

600 mgr des obigen, nicht chromatographierten Materials (Gemisch der Diastereomeren (34)(-) und (34')) wurden an einer gestuften Säule (250-fache Menge Merck-Silicagel 0,05 - 0,20 mm; 1 Fraktion = 15 ml Eluat) mit Hilfe des Fraktionensammlers in der folgenden Weise chromatographiert:

Fraktionen	Lösungsmittel	Verhältnis	Eluat (mgr)
1 - 200	Benzol / Essigester	7 / 1	---
201 - 209	" "	5 / 1	13
210 - 225	" "	5 / 1	171,7
226 - 243	" "	5 / 1	144,9
244 - 260	" "	5 / 1	42,8
261 - 275	" "	5 / 1	39
276 - 290	" "	5 / 1	35
291 - 300	" "	5 / 1	16
301 - 335	" "	5 / 1	25
Total			487,4 =====

Das in Substanz kristallisierende, gemäss NMR-Spektrum nur aus dem Diastereomeren (34)(-) bestehende Material der Fraktionen 210 - 225 schmolz scharf bei $96 - 97^\circ\text{C}$ und zeigte folgende Daten:

IR-Spektrum (CHCl_3): Banden u. a. bei 3420^{m} , 2980^{m} , 2950^{m} , 2230^{w} , 1728^{s} , 1435^{m} , 1380^{m} , 1120^{m} cm^{-1}

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 7,13 (s, breit, 1 H); 3,72 (s, 3 H); 3,08 - 2,08 (m, 3 H); 2,05 - 1,62 (m, 2 H); 1,54 (s, 3 H); 1,35 (s, 3 H); 0,92 (s, 3 H)

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ - 73° (extrapoliert) (c = 1,26 in CHCl₃)

$[\alpha]^{25^\circ\text{C}}$ -240° (365 nm); -180° (405 nm); -148,5° (436 nm); -82,3° (546 nm);
- 75,7° (578 nm)

Das Eluat der Fraktionen 210 - 225 war in IR- und NMR-Spektren identisch mit der an der Harvard-Universität⁴¹⁾ durch Cyanidierung (von (13)(-) mit Cyanwasserstoff) aus (+)-Campher gewonnenen Verbindung (34)(-). Die opt. Drehung betrug im letzteren Fall jedoch $[\alpha]_D^{23^\circ\text{C}}$ (1,3 % in CHCl₃) = - 93°. Die geringere Drehung der Verbindung (34)(-) aus Frkt. 210 - 225 ist erklärbar durch teilweise Racemisierung unter den Reaktionsbedingungen.

Das unscharf ab ca. 90°C schmelzende, kristalline Material (gemäß NMR-Spektrum aus einem Gemisch von 32,8 % / 67,2 % der Diastereomeren (34')/(34)(-) bestehend) der Fraktionen 244 - 260 zeigte folgende spektroskopische Daten:

IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei 3420^m, 2980^m, 2950^m, 2230^w, 1728^s, 1435^m, 1380^m, 1120^m cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 7,19 (s, breit, 1 H); 3,72 (s, 3 H); 3,04 - 2,17 (m, 3 H); 2,08 - 1,67 (m, 2 H); 1,57 (s, 0,98 H); 1,54 (s, 2,02 H); 1,35 (s, 2,02 H); 1,28 (s, 0,98 H); 1,18 (s, 0,98 H); 0,93 (s, 2,02 H)

Untersuchung des Einflusses der Reaktionstemperatur:

Je 60 mgr (0,247 mMol) Methoxy-Lactam-Ester (37)^{*1)} wurden in ca. 3 ml abs. Methanol (Fluka, puriss.) gelöst, bei den Temperaturen (a) = -10°C, (b) = +3°C, (c) = +10°C, (d) = +25°C mit je 155 mgr Kaliumcyanid (Merck, p. a.) versetzt und während 24 Std. und den entsprechenden Temperaturen unter einer Stickstoffatmosphäre magnetisch gerührt. Hierauf wurden die Lösungen bei den genannten Temperaturen mit halbkonzentrierter Phosphorsäure bis pH = 2,5 angesäuert und die mit Kochsalz gesättigten Wasserphasen je zweimal mit 25 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen eines jeden Versuches wur-

den mit konz. Kochsalzlösung einmal neutral gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bei 50°C fielen Produkte an, die sich IR-spektroskopisch und dünn-schichtchromatographisch als

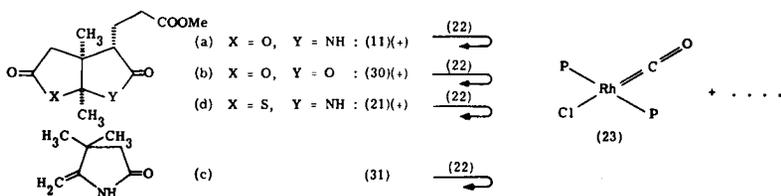
- (a) nur Edukt (37)
- (b) Edukt (37) + wenig der Produkte (34)(-) bzw. (34')
- (c) wenig Edukt (37) + vorwiegend Produkte (34)(-) bzw. (34')
- (d) nur Produkte (34)(-) bzw. (34') (kristallin!)

identifizieren liessen.

Die hier gewonnene Erkenntnis wurde bei den Decarbonylierungshauptansätzen aus folgenden Gründen verwendet: Es konnte NMR-spektroskopisch gezeigt werden, dass bei tieferen Cyanidierungstemperaturen prozentual weniger Diastereomeres (34') gebildet wird (vgl. theor. Teil A, p. 29; Versuche IV, XII). Im weiteren galt es, die im vorangehenden Versuch (bei 54°C) beobachtete, teilweise Racemisierung durch Senkung der Reaktionstemperatur zu minimisieren. 25°C scheint die tiefste Temperatur zu sein, bei der die Reaktion gerade noch innerhalb 24 Std. vollständig abläuft.

Decarbonylierungs-Vorversuche

(VI)



Es wurde folgende Versuchsreihe durchgeführt:

*1) vgl. Anmerkung p. 59.

- (a) 14,2 mgr (0,056 mMol) Lacton-Lactam-Ester (11)(+) ^{*1)} und 100 mgr (0,108 mMol) Rhodium-Komplex (22) wurden in 5 ml absolutem Toluol (dest. über Phosphorpentoxid) gelöst.
- (b) 14,2 mgr (0,056 mMol) Dilacton-Ester (30)(+) ^{*2)} und 100 mgr (0,108 mMol) Rhodium-Komplex (22) wurden in 5 ml absolutem Toluol (dest. über Phosphorpentoxid) gelöst.
- (c) 12,5 mgr (0,1 mMol) En-Lactam-Ester (31) ^{*3)} und 180 mgr (0,195 mMol) Rhodium-Komplex (22) wurden in 7 ml absolutem Toluol (dest. über Phosphorpentoxid) gelöst.
- (d) 300 mgr (1,11 mMol) Thiolacton (21)(+) und 1,977 gr (2,16 mMol) Rhodium-Komplex (22) wurden in 200 ml abs. Toluol (dest. über Phosphorpentoxid) gelöst.

Alle vier Ansätze (a), (b), (c), (d) wurden während 22 Std. unter Stickstoff rückflussiert. Nach dieser Zeit wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und die Rohprodukte IR-spektroskopisch untersucht. - In den Rohprodukts-IR-Spektren der Versuche (a), (b), (c) konnte sich keine, in Versuch (d) jedoch eine intensive Carbonylabsorptionsbande bei 1975^S cm^{-1} des Carbonylkompleses (Intensitätsverhältnis $1975/1725 (\checkmark \text{ COOCH}_3) = \text{ca. } 2 : 1$) (23) finden. Auch die Regionen $1800 - 1600 \text{ cm}^{-1}$ der drei IR-Spektren (a), (b), (c) waren noch identisch mit denjenigen der Edukt-IR-Spektren. Im Falle (d) zeigten sich jedoch offensichtliche Veränderungen im erwähnten Absorptionsgebiet.

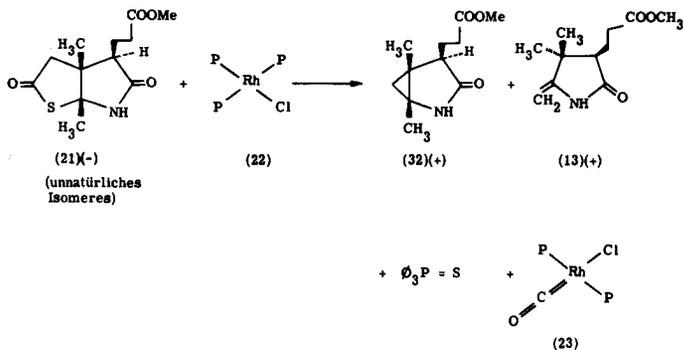
*1) Diss. Löliger

*2) Diss. Locher

*3) Diss. Wehrli

Probe-Decarbonylierungen

(VII)

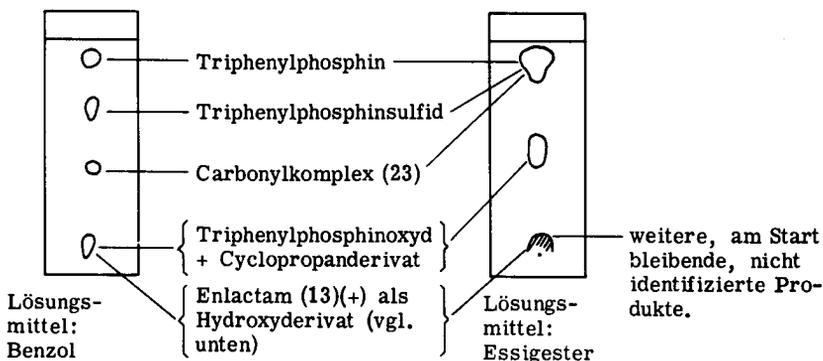


a) Isolierung von (32)(+):

1,985 gr (2,15 mMol) auf dem beschriebenen Weg erhaltener Rhodiumkomplex (22) wurden mit 300 mgr (1,11 mMol) Thiolacton (21)(-)^{*)} (Schmelzpunkt 83 - 84°C) in 200 ml absolutem (dest. über Phosphorpentoxid) Toluol während 70 Stunden unter Stickstoff auf dem Oelbad rückflusiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt dünnschichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Benzol) und IR-spektroskopisch untersucht. IR: intensive Carbonyl-Streckschwingungsbande des Carbonylkomplexes (23) bei 1975^s cm⁻¹; Dünnschichtchromatogramm: Rohprodukt frei von Thiolacton-Edukt (21)(-), enthält jedoch Triphenylphosphinsulfid und Carbonylkomplex (23).

*) Diss. Wiederkehr

Dünnschichtchromatogramme (Silicagel/Jod):



1,700 gr des Rohproduktes wurden in wenig Essigester gelöst, in ein Kugelrohr transferiert und bei einer Ofentemperatur von 150 - 155°C und einem Druck von 0,05 Torr durch 5 Kugeln destilliert. Der dabei anfallende, flüchtige Anteil von 120 mgr wurde an einer Säule (60-fache Menge Merck-Silicagel 0,05 - 0,20 mm) mit Benzol/Essigester (8/1; 4/1; 2/1; 1/1) chromatographiert. Dabei konnten 40 mgr eines Gemisches von Triphenylphosphin und Triphenylphosphinsulfid abgetrennt werden gemäss Dünnschichtchromatogramm (Silicagel/Benzol); 23 mgr eines polareren mit Benzol/Essigester (1/1) eluierten Materials erwiesen sich als dünnschichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Essigester) einheitlich, zeigten aber im IR-Spektrum neben Carbonylabsorptionen bei 1730 cm⁻¹ und 1690 cm⁻¹ noch die für Triphenylphosphinoxid typischen Banden bei 1000^w und 1120^s cm⁻¹. Dieses Triphenylphosphinoxid konnte durch Sublimation im Gradientenrohr, bei einer Ofentemperatur von 130 - 135°C und einem Druck von 0,05 Torr als Nachlauf abgetrennt werden.

Die als Vorlauf erhaltene, dünnschichtchromatographisch einheitliche, ölige Verbindung (32)(+) wurde folgendermassen charakterisiert:

IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei: 3420^m, 3200^w, 3060^w, 3020^m, 3000^m, 2950^m, 2930^m, 2870^w, 1730^s, 1690^s, 1435^m, 1403^m, 1390^m, 1375^m, 1345^m, 1325^m, 1170^m, 1080^w, 1015^m cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 6,45 (s, breit, 1 H); 3,69 (s, 3 H); 2,64 - 2,27 (m, 3 H); 2,18 - 1,79 (m, 2 H); 1,40 (s, 3 H); 1,18 (s, 3 H); 0,55 (s, 2 H)

NMR-Spektrum (Aceton- d_6): δ 7,08 (s, breit, 1 H); 3,60 (s, 3 H); 2,60 - 2,20 (m, 3 H); 2,00 - 1,58 (m, 2 H); 1,39 (s, 3 H); 1,19 (s, 3 H); 0,60 (d, $J = 4, 7$, 1 H); 0,49 (d, $J = 4, 7$, 1 H)

Massenspektrum: m/e 211(M^+) (1%), 212 (16% bez. $M^+ = 100\%$)

Fragmente u. a. bei m/e 39(8%), 41(12%), 42(24%), 43(8%), 53(6%), 55(10%), 57(5%), 59(5%), 67(7%), 68(5%), 69(6%), 81(7%), 82(7%), 84(7%), 94(5%), 96(7%), 110(13%), 122(11%), 124(100%), 125(10%), 136(8%), 164(6,5%), 180(7,5%), 196(1,5%)

Dünnschichtchromatogramm: $R_f = 0,28$ (Silicagel 0,25 mm, Lösungsmittel: Essigester)

b) Isolierung von Triphenylphosphinsulfid und Carbonyl-Komplex (23):

In einem analogen Experiment wurden 2,5 gr (2,7 mMol) Rhodiumkomplex (22) mit 400 mgr (1,48 mMol) Thiolacton (21)(-) (Schmelzpunkt: 83 - 84°C) in 250 ml absolutem (dest. über Natriumhydrid) Toluol während 48 Std. unter Stickstoff auf dem Oelbad rückflusiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt der Säulenchromatographie an Silicagel (70-fache Menge Merck-Silicagel 0,05 - 0,20 mm; Lösungsmittel: Hexan/Benzol: 1/0; 1/1; 0/1) unterworfen. Dabei konnten mit Benzol in einem ersten Maximum 118 mgr (28 % bezüglich Thiolacton (21)(-) dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Benzol) einheitliches Triphenylphosphinsulfid (Schmelzpunkt 160 - 161°C) (Mischprobe mit authentischem Material ohne Depression) sowie (ebenfalls mit Benzol) 309 mgr des polareren (31,5 % bezüglich Thiolacton (21)(-)), dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Chloroform) einheitlichen Carbonylkomplexes (23) (Zersetzungstemperatur 230 - 233°C) ohne Mischfraktionen eluiert werden. In ihren Infrarotspektren waren die beiden Substanzen identisch mit entsprechenden authentischen Referenzen.

In diesem Ansatz wurde nicht versucht, die mit polareren Lösungsmittelsystemen chromatographierbaren, organischen Decarbonylierungsprodukte (13)(+) bzw. (32)(+) zu isolieren, da sie des grossen Silicagel-Ueberschusses (ca. 420-fache Menge bezüglich Edukt (21)(-)) und der langen Chromatographierzeit wegen nicht mehr eluierbar gewesen wären.

Das Intensitätsverhältnis der Carbonylabsorptionen betrug im Rohprodukt: $1975 (\sqrt{\nu} \text{ C=O v. Komplex (23)}) / 1725 (\sqrt{\nu} \text{ COOCH}_3) = 0,75 / 1$.

In einer in gleicher Weise durchgeführten Decarbonylierung (einzig der dabei verwendete Rh-Komplex (22) stammte aus einem anderen Ansatz; er wurde aber ebenfalls der Vorschrift S. 55 entsprechend hergestellt) wurde im Rohprodukt ein Carbonyl-Intensitätsverhältnis von $1975 \text{ cm}^{-1} / 1725 \text{ cm}^{-1} = \text{ca. } 2/1$ erhalten. Die nach den oben erwähnten Angaben ausgeführte chromatographische Auftrennung ergab Ausbeuten (dünnschichtchromatographisch einheitliche Eluate) von 95 % an Carbonylkomplex (23) und 49 % an Triphenylphosphinsulfid bezüglich Thiolacton (21)(-).

Die stark schwankenden Ausbeute-Werte an Carbonylkomplex (23) sind zurückzuführen auf eine unterschiedliche Decarbonylierungsaktivität von aus verschiedenen Ansätzen stammendem Komplex (22).

Die Ursache dieser Aktivitätsdifferenzen ist unbekannt; insbesondere können sie nicht bedingt sein durch eine unvollkommene Trocknung des Komplexes. - Sehr aktiver Komplex (22) zeigte nach Zugabe variiert Mengen Aethanol noch dieselbe Decarbonylierungsaktivität.

c) Isolierung des En-Lactam-Esters (13)(+):

3,678 gr (3,98 mMol) auf dem beschriebenen Weg erhaltener Rhodiumkomplex (22) wurden mit 610 mgr (2,25 mMol) Thiolacton (21)(-) ^{*1)} (Schmelzpunkt: 83 - 84°C) in 400 ml absolutem (dest. über Phosphorpentoxid) Toluol während 22 Std. unter Stickstoff auf dem Oelbad rückflussiert.

In die gut gerührte Rohprodukt-Lösung wurde nun bei 0°C mittels einer Waschflaschen-Fritte während 90 Min. langsam Kohlenmonoxid-Gas eingeleitet. Im Verlaufe dieser Zeit begann aus der dunkel gefärbten Lösung langsam der hellgelbe Carbonylkomplex (23) zu sedimentieren. Das Lösungsmittel wurde darauf am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt in 15 ml abs. Methylenchlorid (dest. über Phosphorpentoxid) aufgenommen, wobei der gelbe Carbonylkomplex (23) sofort kristallin ausfiel. Die Lösung wurde zur Vervollständigung der Carbonylkomplex-Fällung während 15 Std. bei 0°C stehen gelassen. Hierauf wurde

*1) Diss. Wiederkehr

der gefällte Komplex (23) abgenutscht und mit 20 ml abs. Methylenchlorid gewaschen, wobei die Waschlösung mit dem Filtrat vereinigt wurde. Der so gewonnene Carbonylkomplex (23) wog nach zweistündigem Trocknen bei 60°C am Wasserstrahlvakuum 1,2 gr und erwies sich als IR-spektroskopisch rein.

Das Methylenchlorid-Filtrat wurde auf 10 ml eingeengt und mit 10 ml abs. (Fluka, puriss.) Aether versetzt, wobei eine braun gefärbte, amorphe Fällung erhalten wurde, die nach dem Abnutschen und Trocknen (2 Std. / 60°C / Wasserstrahlvakuum) 650 mgr wog und gemäss ihrem IR-Spektrum im Wesentlichen aus Carbonylkomplex (23) bestand. Das vom Carbonylkomplex (23) befreite Filtrat (Fehlen der Carbonyl-Streckschwingung im IR-Spektrum bei 1775 cm⁻¹: - Ein nochmaliges Belassen des Filtrates unter 1 atü Kohlenmonoxid-Druck, während 24 Std. führte zu keiner weiteren Bildung von Komplex (23)) wog nach dem Entfernen des Lösungsmittels bei 40°C/11 Torr 2,11 gr und wurde an einer Säule (57-fache Menge Merck-Silicagel 0,05 - 0,20 mm) mit Benzol/Essigester (∞, 4/1, 2/1, 0) chromatographiert. In den ersten Fraktionen konnte ein Gemisch von 450 mgr Triphenylphosphin/Triphenylphosphinsulfid abgetrennt werden. 60 mgr eines mit Essigester eluierten Materials zeigten (abgesehen von einer Verunreinigung mit Triphenylphosphinoxid) im Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Lösungsmittel: Essigester) ein ähnliches Verhalten wie der authentische, enantiomere En-Lactam-Ester (13)(-) *2). Durch dreimalige Destillation der öligen Substanz im Gradientenrohr (Ofentemperatur 135°C / 0,001 Torr) konnte die Triphenylphosphinoxid-Verunreinigung abgetrennt werden. Die so erhaltenen 30 mgr eines nach NMR hauptsächlich mit ca. 20 ± 5 % Cyclopropanderivat verunreinigten En-Lactam-Esters (13)(+) konnten IR- und NMR-spektroskopisch mit der authentischen Verbindung (13)(-) identifiziert werden und zeigten folgende Daten:

IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei: 3420^m, 3200^w, 2970^m, 1735^s dazu 1710^s, 1685^m, 1655^m, 1440^m, 1390^m, 1370^m, 1330^m, 825^w cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 8,20 (s, breit, 1 H); 4,30 (d, J = 2,0, 1 H); 4,13 (d, J = 2,0, 1 H); 3,70 (s, 3 H); 2,83 - 2,46 (m, 2 H); 2,38 - 1,72 (m, 3 H); 1,28 (s, 3 H); 1,15 (s, 3 H). Singlette des Cyclopropanderivats bei: 3,67 / 1,40 / 1,19 / 0,55 ppm

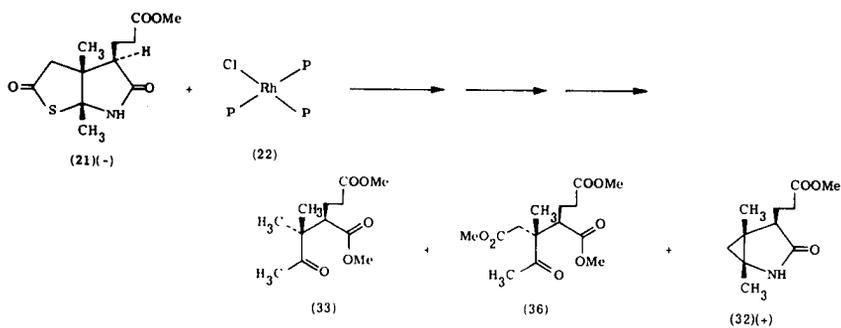
*2) aus (+)-Campher synthetisiert; vgl. theor. Teil A, Kap. IV.

Massenspektrum: m/e 211 (M⁺) (4%)

Fragmente u. a. bei m/e 39(39%), 40(10%), 41(100%), 42(30%),
 43 (60%), 44(18%), 51 (7%), 53(27%), 54(10%), 55 (64%), 56(14%),
 57 (24%), 59(17%), 65(10%), 66 (8%), 67(35%), 68 (20%), 69(44%),
 70 (9%), 71(11%), 74(12%), 77(14%), 79(14%), 80 (8%), 81(29%),
 82 (33%), 83(22%), 84(14%), 85 (9%), 87 (7%), 91 (7%), 93 (9%),
 94 (8%), 95(17%), 96 (7%), 97 (9%), 107 (9%), 108 (7%), 109(14%),
 110(30%), 111 (7%), 122(10%), 123 (7%), 124(11%), 125 (5%), 127 (5%),
 136(33%), 137 (8%), 138 (9%), 141(27%), 142 (6%), 149 (9%), 152 (7%),
 153 (5%), 154 (7%), 155 (9%), 164(45%), 165 (7%), 166 (7%), 180 (7%),
 196(13%), 211 (4%)

Probe-Decarboxylierung (Hydrolysierende Aufarbeitung; Isolierung und Charakterisierung des Cyclopropan-Derivats (32)(+))

(VIII)



4,064 gr (4,4 mMol) auf dem beschriebenen Weg erhaltener Rhodiumkomplex (22) wurden mit 625 mgr (2,31 mMol) Thiolacton (21)(-)*¹) (Schmelzpunkt: 83 - 84^oC) in 400 ml absolutem (dest. über Phosphorpentoxid) Toluol während 22,5 Std. unter Stickstoff auf dem Oelbad rückfließiert.

*1) Diss. Wiederkehr

In die gut gerührte Rohprodukt-Lösung wurde darauf bei 0°C mittels einer Waschflaschen-Fritte während 90 Min. langsam Kohlenmonoxid-Gas eingeleitet. Das Lösungsmittel wurde nun am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt in 15 ml abs. Methylenchlorid (dest. über Phosphorpentoxid) aufgenommen, wobei der gelbe Carbonylkomplex (23) sofort kristallin ausfiel. Er wurde abgenutscht und mit 10 ml abs. Methylenchlorid gewaschen. Der so gewonnene Komplex (23) wog nach dem Trocknen bei 60°C am Wasserstrahlvakuum 1,950 gr und erwies sich als IR-spektroskopisch rein. Das Methylenchlorid-Filtrat wurde am Wasserstrahlvakuum bei 60°C vom Lösungsmittel befreit und während 2 Std. getrocknet, worauf 2,751 gr eines teerigen, dunklen Rückstandes gewonnen wurden. Dieses Rohprodukt wurde mit 250 ml einer Kaliumcarbonat-gesättigten wässrig-alkoholischen (150 ml Feinsprit + 100 ml Wasser) Lösung versetzt und während 15 Std. bei einer Temperatur von 53°C gut gerührt. Nachher wurde am Rotationsverdampfer auf ca. 50 ml eingeengt, mit Kochsalz gesättigt, und die Lösung dreimal mit je 100 ml Essigester bei 0°C extrahiert. Die vereinigten Essigester-Auszüge wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und enthielten nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer einen Neutralteil, der nach zweistündigem Trocknen bei 60°C am Wasserstrahlvakuum 1,500 gr wog und im IR-Spektrum nur noch eine schwache Absorption zwischen 1600 und 1800 cm^{-1} aufwies. Der Carbonat-Auszug wurde mit Phosphorsäure bei RT auf pH = 2 angesäuert, festes Kochsalz bis zur Sättigung zugegeben und dreimal mit je 100 ml Essigester bei 0°C extrahiert. Die vereinigten Essigester-Auszüge wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und wegen nach dem Einengen am Rotationsverdampfer bei 40°C 374 mgr. Hierauf wurde dieses Material in wenig Essigester aufgenommen und bei RT eine ätherische Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung zugetropft. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bei 40°C wurden 380 mgr des veresterten Materials gewogen, das der Kugelrohrdestillation bei 150°C/0,005 Torr unterworfen wurde, wobei folgende drei Fraktionen unterschieden werden konnten:

- | | |
|-----------------------------|--|
| a) flüchtiger Anteil: | 200 mgr |
| b) schwerflüchtiger Anteil: | 35 mgr (vor allem Lacton-Lactam-Ester (11)(-)) |
| c) Rückstand: | 80 mgr (gemäss IR-Spektrum) |

Die 200 mgr des flüchtigen Anteils a) wurden an einer Säule (65-fache Menge Merck-Silicagel 0,05 - 0,20 mm) mit Benzol/Essigester (3/1, 1/1, 0) chromatographiert. Dabei konnte mit Essigester/Benzol (1/3) eine 80 mgr umfassende Fraktion a') abgetrennt werden. Mit Essigester/Benzol (1/1) wurden 50 mgr eines Materials b') erhalten, das sich als dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Essigester) identisch mit dem NMR-spektroskopisch untersuchten 3-Ring-Produkt (32)(+) der oben beschriebenen Probedecarbonylierung erwies. Dieses, nach zweimaliger Dickschichtchromatographie an Silicagel (Lösungsmittel: Essigester, Elutionsmittel: Essigester/Methanol = 1/1) in einer Menge von 35 mgr vorliegende, dünn-schichtchromatographisch einheitliche Produkt (32)(+) zeigte die folgenden analytischen Daten:

Charakterisierung des Cyclopropan-Derivats (32)(+):

$C_{11}H_{17}O_3N$:	ber.	C 62,54	H 8,11	N 6,63
	gef.	C 62,60	H 8,10	N 6,64

IR-Spektrum ($CHCl_3$): Banden u. a. bei: 3420^m , 3200^w , 3060^w , 3020^m , 3000^m , 2950^m , 2930^m , 2870^w , 1730^s , 1690^s , 1435^m , 1403^m , 1390^m , 1375^m , 1345^m , 1325^m , 1170^m , 1080^w , 1015^m cm^{-1}

NMR-Spektrum (Aceton- d_6): δ 7,00 (s, breit, 1 H); 3,62 (s, 3 H); 2,63 - 2,21 (m, 3 H); 2,00 - 1,58 (m, 2 H); 1,40 (s, 3 H); 1,21 (s, 3 H); 0,60 (d, $J = 4,7$, 1 H); 0,50 (d, $J = 4,7$, 1 H)

Massenspektrum: m/e 211 (M^+) (0,3%), 212 (20% bez. $M^+ = 100\%$)

Fragmente u. a. bei m/e 39(4%), 41(6%), 42(13%), 55(5%), 67(3%), 84(5%), 96(5%), 110(6%), 122(7,5%), 124(100%), 125(7,5%), 136(5%), 164(3%), 180(9,5%), 196(0,5%), 210(0,5%), 211(0,3%)

$[\alpha]_D^{25^\circ C} +15,7^\circ$ (extrapoliert) ($c = 1,66$ in $CHCl_3$)

$[\alpha]^{25^\circ C} +56,6^\circ$ (365 nm); $+39,8^\circ$ (405 nm); $+31,9^\circ$ (436 nm)
 $+16,3^\circ$ (546 nm); $+15,7^\circ$ (578 nm)

Dünnschichtchromatogramm: $R_f = 0,28$ (Silicagel 0,25 mm, Lösungsmittel: Essigester)

Die Fraktion a') (siehe oben) wurde zweimal an Silicagel dickschichtchromatographiert (1. Chromatographie: Lösungsmittel: Benzol, Elutionsmittel: Essigester; 2. Chromatographie: Lösungsmittel: Benzol/Essigester = 2/3, Elutionsmittel: Essigester/Methanol = 1/1), wobei eine apolare Verunreinigung abgetrennt und zwei dünnenschichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Benzol/Essigester = 2/3) einheitliche Ketoester (33) (15 mgr) und (36) (5 mgr) eluiert werden konnten, die nach Destillation bei 145°C/0,005 Torr die folgenden analytischen Daten zeigten:

Ketodiester (33): 68% der Fraktion a') umfassend (gemäss Roh-NMR-Spektrum):

IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei: 3020^m, 2975^m, 2950^m, 2840^w, 1725^s, 1700^s, 1465^m, 1445^m, 1435^m, 1415^m, 1390^m, 1365^m, 1355^m, 1165^m, 1115^m, 1050^m, 1010^w, 985^w cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 3,66 (s, 6 H); 2,85 (q, J₁ = 5,25, J₂ = 1,75, 1 H); 2,46 - 2,23 (m, 2 H); 2,18 (s, 3 H); 1,98 - 1,60 (m, 2 H); 1,21 (s, 3 H); 1,16 (s, 3 H)

Massenspektrum: m/e 244 (M⁺) (3%), 245 (30% bez. M⁺ = 100%)

Fragmente u. a. bei m/e 39(12%), 41(35%), 42 (7%), 43(100%), 44 (5%), 45 (5%), 53 (8%), 55(30%), 56 (5%), 57 (7%), 59 (22%), 67 (15%), 68 (7%), 69(30%), 70 (5%), 71 (9%), 73(16%), 74 (12%), 81 (36%), 82(57%), 83(35%), 85 (7%), 86(45%), 87(10%), 95 (13%), 99 (53%), 100 (9%), 107 (5%), 109(46%), 110(18%), 111(16%), 115 (24%), 116 (8%), 125 (6%), 127 (7%), 135 (5%), 137 (7%), 141(22%), 142 (85%), 143(13%), 153 (6%), 159(12%), 160(12%), 169(85%), 170(23%), 181 (40%), 182 (5%), 195 (4%), 201 (6%), 202(32%), 213(18%), 229 (1%), 244 (3%)

Dünnschichtchromatogramm: R_f = 0,49 (Silicagel 0,25 mm, Lösungsmittel: Benzol/Essigester = 4/6)

Ketotriester (36): 32% der Fraktion a') umfassend (gemäss Roh-NMR-Spektrum):

IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei: 2920^m, 2850^m, 1730^s dazu 1705^s, 1460^m, 1350^m, 1120^m, 1045^m, 1010^m cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 3,68 (s, 3 H); 3,66 (s, 3 H); 3,64 (s, 3 H); 3,06 - 2,58 (m, 3 H); 2,47 - 2,26 (m, 2 H); 2,23 (s, 3 H); 1,93 - 1,65 (m, 2 H); 1,41 (s, 3 H)

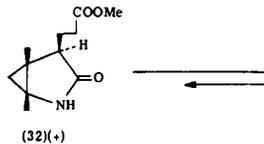
Massenspektrum: m/e 302 (M⁺) (0,5%)

Fragmente u. a. bei m/e 39 (9%), 41(27%), 42 (7%), 43(100%),
44 (9%), 45 (7%), 53 (9%), 55(24%), 57 (6%), 59(23%), 67(14%),
68 (5%), 69(12%), 71 (6%), 74 (5%), 79(16%), 80 (6%), 81(26%),
82 (11%), 83 (9%), 85(11%), 95(13%), 97 (8%), 98 (6%), 99(15%),
100 (6%), 107(14%), 108(16%), 109(27%), 110 (6%), 111(12%), 112(19%),
113(10%), 114 (5%), 123 (5%), 125(13%), 127(10%), 128 (5%), 135(11%),
136(15%), 137(13%), 140(63%), 141(32%), 142(10%), 144(11%), 149 (5%),
153(17%), 155 (8%), 160(21%), 165 (7%), 167 (7%), 168(99%), 169(25%),
173 (6%), 174 (6%), 179 (8%), 187(10%), 195(25%), 196 (7%), 200(55%),
201 (7%), 207(14%), 227 (7%), 228(19%), 239(38%), 240 (5%), 260(49%),
261 (7%), 271(34%), 272 (5%), 302(0,5%)

Dünnschichtchromatogramm: R_f = 0,53 (Silicagel 0,25 mm, Lösungsmittel: Benzol/Essigester = 4/6)

Pyrolyse-Versuche

(IX)

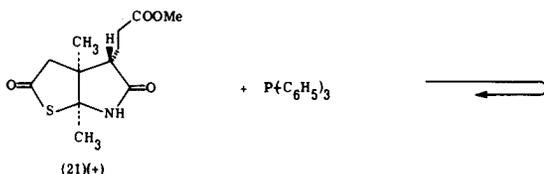


7 mgr ($3,3 \times 10^{-2}$ mMol) des bei der 3. Probedecarboxylierung erhaltenen Lactam-Esters (32)(+) wurden mittels eines auf 130°C geheizten Sublimierblockes mit vorgeschalteter, 10 cm langer, Silicagel-gefüllter Heizzone unter folgenden Bedingungen pyrolysiert:

1. Pyrolyse: Heizzone: 300°C; Destillation bei einem Drucke von 0,005 Torr
2. Pyrolyse: Heizzone: 400°C; Destillation bei einem Drucke von 0,005 Torr
3. Pyrolyse: Heizzone: 400°C; Destillation bei einem Drucke von 11 Torr

In allen drei Fällen konnte ein dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Essigester) einheitlicher Lactam-Ester (32)(+) zurückgewonnen werden.

Prüfung der Reaktivität des Thiolactons (21)(+) gegenüber Triphenylphosphin
(X)

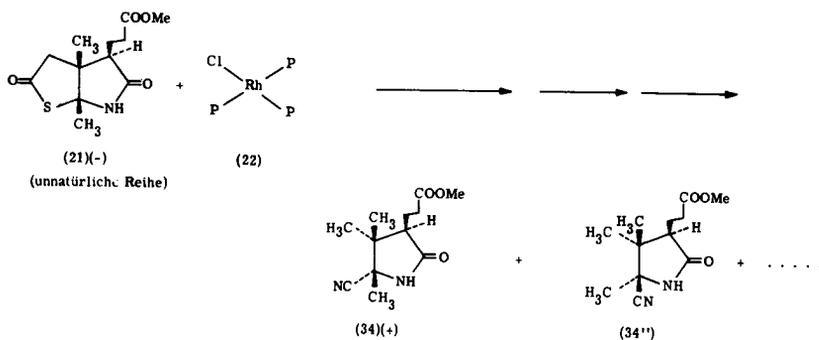


55,3 mgr (0,204 mMol) Thiolacton (21)(+)*) (Schmelzpunkt 83 - 84°C) wurden mit 80,5 mgr Triphenylphosphin (Fluka, puriss.) in 4 ml abs. Toluol (dest. über Phosphorpentoxid) gelöst und während 24 Std. unter Argon rückflusiert. Hierauf wurde das Lösungsmittel am Wasserstrahlvakuum bei 60°C entfernt und das Rohprodukt IR-spektroskopisch sowie dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Essigester bzw. Benzol) untersucht: Lsm. Essigester: 2 Flecken, Edukt (21)(+) (R_f ca. 0,6) und Triphenylphosphin (R_f ca. 0,5); Lsm. Benzol: 2 Flecken, R_f ca. 0 und ca. 0,95 (Edukt und Triphenylphosphin); kein Flecken bei R_f ca. 0,8 (gleichzeitig laufen gelassene Referenz von Triphenylphosphinsulfid). Dadurch konnte gezeigt werden, dass unter den erwähnten Bedingungen keine Reaktion stattgefunden hatte. Aus dem als Eduktgemisch erkannten Material konnten nach zweimaliger Dickschichtchromatographie an Silicagel (Lösungsmittel: Essigester, Elutionsmittel: Essigester) 35 mgr (63% des Ausgangsmaterials) eines dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Essigester) einheitlichen und IR-spektroskopisch reinen Thiolactons (21)(+) vom Schmelzpunkt 82 - 83°C zurückerhalten werden.

*) Diss. Wiederkehr

Probecarbonylierung (Decarbonylierung mit anschliessender Cyanidierung des Rohproduktes)

(XI)



4,226 gr (4,56 mMol) auf dem üblichen Weg erhaltener Rhodiumkomplex (22) wurden mit 700 mgr (2,58 mMol) Thiolacton (21)(-)* (Schmelzpunkt 83 - 84°C) in 460 ml absolutem (dest. über Phosphorpentoxid) Toluol während 54 Std. unter Argon auf dem Oelbad rückflussiert.

In die gut gerührte Rohprodukt-Lösung wurde darauf bei 0°C mittels einer Waschflaschen-Fritte während einer Stunde langsam Kohlenmonoxid-Gas eingeleitet. Das Lösungsmittel wurde nun am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt in 15 ml abs. Methylenchlorid (dest. über Phosphorpentoxid) aufgenommen, wobei der gelbe Carbonylkomplex (23) sofort kristallin ausfiel. Er wurde abgenutscht und mit 10 ml abs. Methylenchlorid gewaschen. Es fielen bei dieser Operation 1,506 gr Carbonylkomplex (23) (während 48 Std. bei 20°C und 0,005 Torr getrocknet) an. Aus dem Methylenchlorid-Filtrat gewann man 3,49 gr eines dunkel gefärbten, Carbonylkomplex-freien (IR-Kontrolle!) Rückstandes, zu dem 1,5 gr Kaliumcyanid (Merck, p. a.; während 6 Tagen bei 20°C / 0,01 Torr vorgetrocknet) gegeben wurden. Das Ganze wurde in 70 ml absolutem Methanol (Fluka, puriss.) gelöst und während 4 Std. bei 54°C magnetisch gerührt, worauf man am Rotationsverdampfer

*) Diss. Wiederkehr

bei ca. 40°C auf ca. 5 ml einengte. Hernach wurde mit halbkonzentrierter Phosphorsäure bei RT auf pH = 3 angesäuert, festes Kochsalz bis zur Sättigung zugefügt und dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen wurden zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen und darauf über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen der Lösung wurde ein Rückstand von 2,831 gr erhalten, der an einer Säule (30fache Menge Merck-Silicagel 0,05 - 0,2 mm) mit Aether chromatographiert wurde. Dabei konnten 104 mgr (17 % bezüglich Thiolacton (21)(-)) eines dünn-schicht-chromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Aether) einheitlichen, in Substanz kristallisierenden, bei 110 - 111°C sinternden Diastereomerengemisches (34)(+) + (34') (Diastereomerenverhältnis 73,4% : 26,6% - gemäss NMR-Spektrum) erhalten werden, das in IR- und NMR-Spektrum sowie im Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Lösungsmittel: Aether) identisch mit dem aus Versuch (IV) erhaltenen Diastereomerengemisch (34)(-) + (34') war.

IR-Spektrum (CHCl₃) Banden u. a. bei: 3420^m, 2980^m, 2950^m, 2230^w, 1728^s, 1435^m, 1380^m, 1120^m cm⁻¹

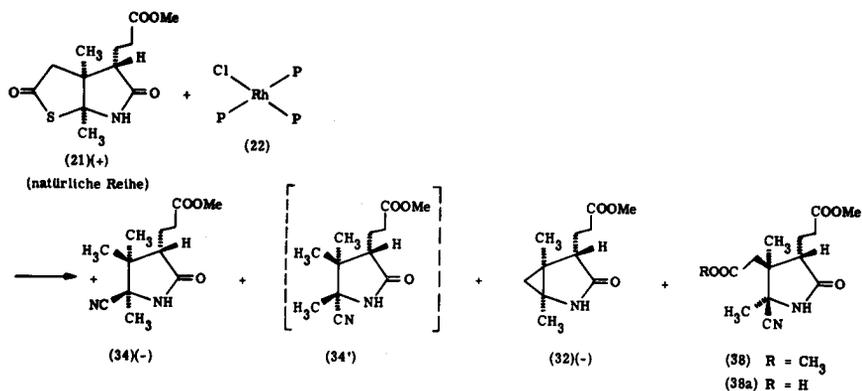
NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 6,97 (s, breit, 1 H); 3,70 (s, 3 H); 3,05 - 2,10 (m, 3 H); 2,00 - 1,63 (m, 2 H); 1,58 (s, 0,8 H); 1,55 (s, 2,2 H); 1,36(s, 2,2 H); 1,30 (s, 0,8 H); 1,20 (s, 0,8 H); 0,96 (s, 2,2 H); _____ = (34)(+)

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} + 43,1^\circ$ (extrapoliert) (c = 1,16 in CHCl₃)

$[\alpha]^{25^\circ\text{C}} +127^\circ$ (365 nm); $+107^\circ$ (405 nm); $+88,0^\circ$ (436 nm); $+50,9^\circ$ (546 nm);
 $+ 44,9^\circ$ (578 nm)

Decarboxylierungs-Hauptansatz: Decarboxylierung mit anschliessender Cyanidierung des Rohproduktes; Isolierung des Cyanids (34)(-) (Trennung der beiden anfallenden Diastereomeren (34)(-) + (34')) des Lactam-Ester-Nebenproduktes (32)(-) und eines nicht decarboxylierten Edukt-Derivates (38a) bzw. (38).

(XII)



4,234 gr (4,57 mMol) in der beschriebenen Weise erhaltener Rhodiumkomplex (22) wurden mit 700 mgr (2,58 mMol) Thiolacton ($[\alpha]_D = +149^\circ/\text{CHCl}_3$; Smp.: $83 - 84^\circ\text{C}$) in 460 ml absolutem (dest. über Phosphorpentoxid) Toluol während 48 Stunden unter Argon auf dem Oelbad am Rückfluss erhitzt (IR einer von Toluol befreiten Probe in CHCl_3 : Intensitätsverhältnis ($\tilde{\nu} \text{C=O}$ Kompl. (23))/ 1725 ($\tilde{\nu} \text{COOCH}_3$) = ca. 0,85 / 1)).

In die gut gerührte Rohprodukt-Lösung wurde dann bei 0°C mittels einer Waschflaschen-Fritte während einer Stunde langsam Kohlenmonoxid-Gas eingeleitet. Das Lösungsmittel wurde nun am Rotationsverdampfer zur Hauptsache entfernt und das Rohprodukt in 15 ml abs. Methylenchlorid aufgenommen, wobei der gelbe Carbonylkomplex (23) sofort kristallin ausfiel. Er wurde abgenutscht und mit 10 ml abs. Methylenchlorid (dest. über Phosphorpentoxid) gewaschen. Es fielen bei dieser Operation 1,865 gr Carbonylkomplex (23) (nach Entfernung des Lsm. bei 11 Torr/ 60°C während 48 Std. bei 0,05 Torr/ 20°C getrocknet; 59 % bezogen auf den eingesetzten Komplex (22)) an. Aus dem Methylenchlorid-Filtrat gewann man 3,33 gr eines dunkel gefärbten Rückstandes, zu dem 1,5 gr Kaliumcyanid (Merck, p. a.; während 6 Tagen bei $20^\circ\text{C}/0,005$ Torr vorgetrocknet) gegeben wurden. Das Ganze wurde in 100 ml abs. Methanol (Fluka, puriss.) gelöst und während 26 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, worauf man am Rotationsverdampfer bei 0°C

auf 10 ml einengte. Dann wurde mit halbkonzentrierter Phosphorsäure bei 0°C auf pH = 4 angesäuert. Die mit einem Ueberschuss von festem Kaliumhydrogencarbonat versetzte Lösung wurde darauf dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Methylenchlorid-Phasen über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Dabei wurde ein dunkel gefärbter Neutralteil a) von 2,674 gr erhalten. Der Bicarbonat-Auszug wurde mit halbkonzentrierter Phosphorsäure auf pH = 2,5 angesäuert, mit Kochsalz gesättigt und dreimal mit je 50 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt, wobei 135 mgr eines gelb gefärbten Materials b) anfielen.

Neutralteil a) (2,674 gr) wurde an einer Säule (30-fache Menge Merck-Silicagel 0,05 - 0,20 mm) mit Aether chromatographiert. Dabei wurden in zwei durch ein Elutionsminimum getrennten Fraktionsgruppen 403 mgr eines Gemisches c) der Cyanide (34)(-) + (34') mit Triphenylphosphinoxid (dünn-schichtchromatographische und IR-Kontrolle!) und dann 495 mgr eines Gemisches d) vom Lactam (32)(-) mit Triphenylphosphinoxid erhalten.

Aus Gemisch c) konnten durch Dickschichtchromatographie an Silicagel (Lösungsmittel: Aether, Elutionsmittel: Essigester) 148,5 mgr (24,2%) eines dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Aether) einheitlichen, kristallinen Materials vom Schmelzpunkt 83 - 84°C (diastereomere Cyanide (34)(-) + (34') - in einem Verhältnis von 9 : 1 *) gemäss NMR-Spektrum vorliegend) erhalten werden, das die folgenden analytischen Daten zeigte:

$C_{12}H_{18}O_3N_2$:	ber.	C 60,48	H 7,61	N 11,76
	gef.	C 60,07	H 7,47	N 10,97

IR-Spektrum ($CHCl_3$): Banden u. a. bei 3420^m, 2980^m, 2950^m, 2230^w, 1728^s, 1435^m, 1380^m, 1120^m cm^{-1}

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ 7,18 (s, breit, 1 H); 3,73 (s, 3 H); 3,17 - 2,25 (m, 3 H); 2,15 - 1,66 (m, 2 H); 1,56 (s, 3 H); 1,37 (s, 2,7 H); 1,30 (s, 0,3 H); 1,20 (s, 0,3 H); 0,95 (s, 2,7 H) Vgl. auch Fig. 1, theor. Teil A

*) bei einer Cyanidierungstemp. von 54°C statt Raumtemp. wurde ein Verhältnis von 3 : 1 gefunden (vgl. oben).

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ - 87,2° (extrapoliert) (c = 1,13 in CHCl_3)

$[\alpha]^{25^\circ\text{C}}$ -276,5° (365 nm); -208,5° (405 nm); -173,4° (436 nm);
-101,3° (546 nm); - 88,6° (578 nm)

100 mgr des Diastereomerenmischungs (34)(-) + (34') mit den oben erwähnten analytischen Charakteristika wurden an einer gestuften Säule (150-fache Menge Merck-Silicagel 0,05 - 0,20 mm) mit Essigester/Benzol = 10/52 als Lösungsmittel am Fraktionensammler (1 Fraktion = 15 ml Eluat) chromatographiert. Dabei ergab sich folgendes Bild:

Frkt.	Eluat	Total Eluat
1 - 26	-	
27 - 34	4,5 mgr	
35 - 43	54 mgr	
44 - 55	33 mgr	
56 - 75	8,1 mgr	99,6 mgr

Das Material der Fraktionen 35 - 43 konnte im NMR-Spektrum als reines Cyanid (34)(-) erkannt (keine Verunreinigung durch das 2. Diastereomere mehr!) und mit den folgenden Daten charakterisiert werden (ohne weitere Kristallisation):

Schmelzpunkt (Frkt. 35 - 43): 96 - 97°C

Schmelzpunkt (Frkt. 210-225 aus Vers. (V)): 96 - 97°C

Misch-Schmelzpunkt (Frkt. 35 - 43 + Frkt. 210 - 225 aus Vers. (V)): 96 - 97°C

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$: ber. C 60,48 H 7,61 N 11,76
gef. C 60,55 H 7,74 N 11,69

IR-Spektrum (CHCl_3): Banden u. a. bei: 3420^m, 2980^m, 2950^m, 2230^w, 1728^s, 1435^m, 1380^m, 1120^m cm^{-1}

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 7,25 (s, breit, 1 H); 3,73 (s, 3 H); 3,12 - 2,25 (m, 3 H); 2,16 - 1,65 (m, 2 H); 1,56 (s, 3 H); 1,36 (s, 3 H); 0,94 (s, 3 H)

Vgl. auch Fig. 2, theor. Teil A

Massenspektrum: m/e 238(M⁺) (12%), 239 (2,4%; = 20% bez. M⁺ = 100%)

Fragmente u. a. bei m/e 39(27%), 40 (7%), 41(71%), 42(27%),
43 (22%), 44 (7%), 51 (5%), 53(15%), 54 (9%), 55(50%), 56(10%),
57 (7%), 59(15%), 65 (8%), 66 (5%), 67(33%), 68(28%), 69(45%),
70 (8%), 71 (5%), 74(30%), 77(10%), 79(11%), 81(24%), 82(100%),
83 (48%), 84(22%), 85 (9%), 87(11%), 91 (5%), 93 (9%), 94(11%),
95 (19%), 96(14%), 97 (5%), 99(11%), 107 (5%), 108(10%), 109(23%),
110(70%), 111(13%), 112(13%), 119 (5%), 120 (7%), 121 (6%), 122(17%),
123(15%), 124(30%), 125 (8%), 126 (7%), 127 (7%), 136(50%), 137(81%),
138(29%), 142(20%), 150 (7%), 151(30%), 152(81%), 153 (9%), 163(24%),
164(97%), 165(37%), 166 (8%), 169 (8%), 178(39%), 179(31%), 180(26%),
191(34%), 192 (7%), 196(40%), 197 (5%), 198 (6%), 207(59%), 208 (8%),
211(15%), 223(14%), 238(12%), 239(2,4%)

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ - 94,5° (extrapoliert) (c = 1,18 in CHCl₃)*1)

$[\alpha]^{25^\circ\text{C}}$ -258,5° (365 nm); -227,5° (405 nm); -186,5° (436 nm); -110° (546 nm);
- 97° (578 nm)

Das charakterisierte Material (34)(-) war in NMR- sowie IR-Spektren identisch mit der in der (+)-Campher-Serie (durch Cyanidierung von (13)(-) mit Kaliumcyanid) erhaltenen Verbindung (34)(-) (vgl. S. 61). Die opt. Drehung (-94,5°) ist hier negativer, da in der (+)-Campher-Reihe (-73°) infolge der erhöhten Cyanidierungstemperatur offenbar zum Teil Racemisierung eingetreten ist.

Es konnte auch Identität festgestellt werden mit: IR- und NMR-Spektren der an der Harvard-Universität⁴¹⁾ durch Cyanidierung von (13)(-) ((13)(-) war aus (+)-Campher hergestellt) mit Cyanwasserstoff bereiteten Verbindung (34)(-). Die opt. Drehung des letzteren Materials betrug $[\alpha]_D^{23^\circ\text{C}}$ (1,3% in CHCl₃) = -93°, dessen Schmelzpunkt 93,5 - 94,5°C.

*1) A. Wick gibt für die Drehung des unnatürlichen Enantiomeren (34)(+) einen Wert von +88,5° an (vgl. theor. Teil A, Kap. IV).

Isolierung des Cyclopropanderivats (32)(-) via alkalische Verseifung:

Die oben erwähnten 495 mgr des Gemisches d) wurden mit 50 ml einer Kaliumcarbonat-gesättigten, wässerig-alkoholischen (30 ml Feinsprit + 20 ml Wasser) Lösung versetzt und während 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachher wurde am Rotationsverdampfer auf 15 ml eingengt und die Lösung zweimal mit je 25 ml Essigester bei 0°C extrahiert. Die vereinigten Essigester-Auszüge wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und enthielten nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer einen Neutralteil von 320 mgr (IR-Spektrum frei von Carbonyl-Absorbtionen!). Der Carbonat-Auszug wurde mit halbkonzentrierter Phosphorsäure auf pH = 2,5 angesäuert, festes Kochsalz bis zur Sättigung zugegeben und zweimal mit je 25 ml Essigester bei 0°C extrahiert. Die vereinigten Essigester-Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und wogen nach dem Einengen bei 0°C am Rotationsverdampfer 60 mgr. Hierauf wurde dieses Material in wenig Essigester aufgenommen und ein Ueberschuss an ätherischer Diazomethanlösung zugegeben. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das veresterte Material im Gradientenrohr bei einer Ofentemperatur von 155°/1 Torr destilliert. Das leicht verunreinigte (gemäss Dünnschichtchromatogramm) Destillat wurde der Dickschichtchromatographie an Silicagel (Lösungsmittel: Essigester, Elutionsmittel: Essigester) unterworfen. Dabei wurden 41 mgr (7,5 % bezüglich Thiolacton (21)(+) eines dünnschichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Essigester) einheitlichen Lactams (32)(-) erhalten, das in IR und NMR (Fremdsignale verursacht durch unbekannte Verunreinigungen und Triphenylphosphinoxid) mit dem in Versuch (VIII) charakterisierten Lactam (32)(+) identisch war. Es zeigte folgende Daten:

IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei: 3420^m, 3200^w, 3060^w, 3020^m, 3000^m, 2950^m, 2930^m, 2870^w, 1730^s, 1690^s, 1435^m, 1403^m, 1390^m, 1375^m, 1345^m, 1325^m, 1170^m, 1080^w, 1015^m cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃): 6,6,58 (s, breit, 1 H); 3,72 (s, 3 H); 2,83 - 2,33 (m, 3 H); 2,25 - 1,57 (m, 2 H); 1,42 (s, 3 H); 1,20 (s, 3 H); 0,58 (s, 2 H)

Isolierung der Cyan-Lactam-Carbonsäure (38a):

Die 135 mgr des eingangs erwähnten Bicarbonat-Auszuges b) wurden in 25 ml Chloroform gelöst, mit einem Ueberschuss an ätherischer Diazomethanlösung versetzt und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das gesamte, veresterte Material wurde durch Dickschichtchromatographie an Silicagel (Lösungsmittel: Aether, Elutionsmittel: Essigester) gereinigt, wobei 54 mgr (7,1 % bezüglich Thiolacton (21)(+)) dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Essigester) einheitlicher, leicht in Substanz kristallisierender Cyano-Lactam-Diester (38) vom Schmelzpunkt 110 - 111°C *) anfiel. Er zeigte die folgenden Daten: **)

IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei: 3420^m, 2980^w, 2950^m, 1735^s, 1435^m, 1385^m, 1365^m, 1170^m, 1140^m, 1010^w cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 7,02 (s, 1 H); 3,67 (s, 3 H); 2,82 (s, 2 H); 2,96 - 2,38 (m, 3 H); 1,89 - 1,59 (m, 2 H); 1,67 (s, 3 H); 1,08 (s, 3 H)

Bilanz des isolierten Materials (Ausbeuten bezüglich (21)(+)):

Diastereomere Lactame (34)(-) + (34')	148,5 mgr = 24,2 %
Lactam (32)(-)	<u>41,0 mgr = 7,5 %</u>
Decarboxyliertes Material	189,5 mgr = 31,7 %
Cyano-Lactam-Diester (38)	<u>54,0 mgr = 7,1 %</u>
Isoliertes Material	38,8 % =====

Bilanzen bezüglich decarboxyliertem Material aus zwei analogen Ansätzen:

Ansatz 1:

Diastereomere Lactame (34)(-) + (34')	23,6 %
Lactam (32)(-)	<u>10,0 %</u>
Decarboxyliertes Material	33,6 % =====

*) Vergleichs-Schmelzpunkt (Wick): 109 - 111°

**) Die von A. Wick erhaltenen spektralen Angaben stimmen mit den erwähnten Daten überein.

Ansatz 2:

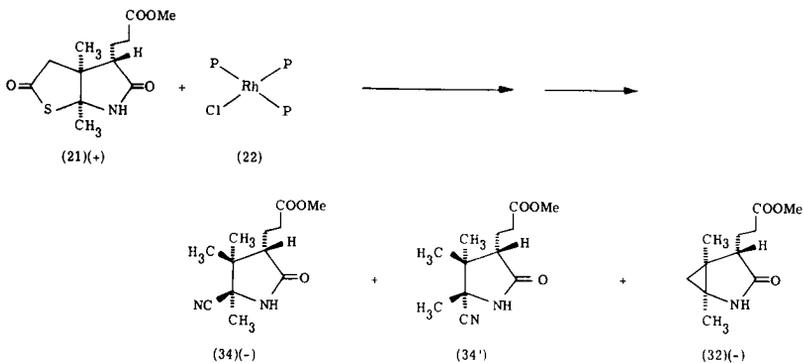
Diastereomere Lactame (34)(-) + (34')	37,3 %
Lactam (32)(-)	<u>12,0 %</u>
Decarboxyliertes Material	49,3 %
	=====

IR-Spektren der von Toluol befreiten Rohprodukte (in CHCl_3):

Ansatz 1	:	Int. Verhältnis	$1975/1725 \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	=	1,4 : 1
Ansatz 2	:	" "	$1975/1725 \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	=	1,5 : 1
(oben beschr.					
Ansatz)	:	" "	$1975/1725 \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	=	0,85 : 1

(Vgl. Bemerkungen p. 68)

Probedecarboxylierung (Decarboxylierung mit höher siedendem Lösungsmittel)
(XIII)



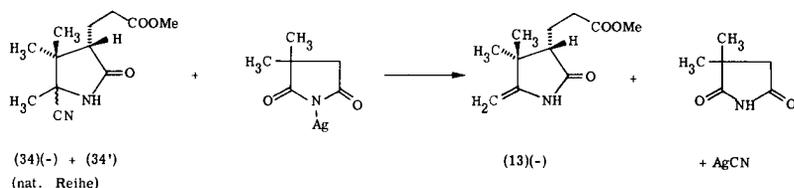
282 mgr (0,305 mMol) Rhodiumkomplex (22) wurden mit 55 mgr (0,203 mMol) Thiolacton (21)(+) (Schmelzpunkt 83 - 84°C) in 6 ml abs. (dest. über Phosphor- pentoxid) Mesitylen während 15 Std. unter Argon auf dem Oelbad rückflusiert. Das Lösungsmittel wurde dann bei 0,01 Torr/60°C entfernt, das Rohprodukt in

wenig Benzol aufgenommen und während 10 Minuten Kohlenmonoxid-Gas in die Lösung eingeleitet. Nachher wurde am Rotationsverdampfer bei 60°C eingeengt, durch Zufügen von 3 ml abs. (dest. über Phosphorpentoxid) Methylenchlorid der Carbonylkomples (23) gefällt, der abgenutscht und mit weiteren 2 ml abs. Methylenchlorid gewaschen wurde. Dabei konnten 105 mgr Carbonylkomples (23) isoliert werden. Nach Einengen des Filtrates wurde ein dunkel gefärbter Rückstand von 257 mgr erhalten, zu dem 500 mgr Kaliumcyanid (Merck, p. a.) und 10 ml abs. Methanol (Fluka, puriss.) gegeben wurden. Das Ganze wurde während 50 Stunden bei Raumtemperatur magnetisch gerührt, worauf man am Rotationsverdampfer bei 0°C auf 2 ml einengte. Hierauf säuerte man mit halbkonzentrierter Phosphorsäure bei 0°C bis pH = 4 an. Die mit einem Ueberschuss von festem Kaliumhydrogencarbonat versetzte Lösung wurde dreimal mit je 10 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Methylenchlorid-Phasen über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei 30°C eingeengt. Dabei fielen 209 mgr eines Neutralteiles an, der durch Dickschichtchromatographie an Silicagel (Lösungsmittel: Aether, Elutionsmittel: Essigester) in 9 mgr (18,7 % bezüglich Thiolacton (21)(+)) eines IR-spektroskopisch und dünnschichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Aether) einheitlichen Diastereomeregemisches (34)(-) + (34') und 95 mgr eines Gemisches von Triphenylphosphinoxid und Lactam (32)(-) aufgetrennt werden konnte. Das letztere Material wurde im Kugelrohr bei einer Ofentemperatur von 150°C und einem Druck von 0,01 Torr destilliert. Dabei wurden 15 mgr (35,0 % bezüglich Thiolacton (21)(+)) eines IR-spektroskopisch reinen Lactams (32)(-) erhalten.

Bilanz des decarboxylierten Materials (Ausbeuten bez. (21)(+)):

Diastereomere Lactame (34)(-) + (34')	9 mgr = 18,7 %
Lactam (32)(-)	<u>15 mgr = 35,0 %</u>
Decarboxyliertes Material	24 mgr = 53,7 %
	=====

(XIV)



143 mgr (0,6 mMol) eines aus dem Decarbonylierungs-Hauptansatz erhaltenen Diastereomerengemisches (34)(-) + (34') löste man in 15 ml abs. Methanol (Fluka, puriss.) und gab 155 mgr (0,66 mMol) α, α -Dimethylsuccinimid-Silbersalz^{*)} dazu. Die Lösung wurde in einem mit Rückflusskühler versehenen 30-ml-Rundkolben während 20 Stunden im Dunkeln unter Stickstoff rückflusiert. Hierauf engte man am Rotationsverdampfer bei 30°C ein, nahm das Rohprodukt in Methylenechlorid auf und extrahierte dreimal mit je 20 ml Methylenechlorid gegen gesättigte Kochsalzlösung. Die vereinigten Methylenechlorid-Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 30°C entfernt und aus dem anfallenden Material von 182 mgr das entstandene α, α -Dimethylsuccinimid durch dreimalige Destillation im Gradientenrohr bei einer Ofentemperatur von 155°C und einem Druck von 0,05 Torr abgetrennt. Nach den einzelnen Destillationen wurden folgende Mengen an dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Aether) einheitlichem Produkt (13)(-) gewonnen:

1. Destillation: 116 mgr (Ausbeute: 92 % bezüglich Diastereomerengemisch (34)(-) + (34'))
2. Destillation: 113 mgr
3. Destillation: 108 mgr

Das bei der 3. Gradientenrohr-Destillation erhaltene Produkt (13)(-) wurde hierauf zweimal im Kugelrohr bei einer Ofentemperatur von 155°C und einem Druck

*) hergestellt nach E. Bertele, Diss. ETH; das kristallisierte Gemisch wurde verwendet.

von 0,05 Torr fraktioniert destilliert, wobei das erste Mal ein Vorlauf von 10 mgr und ein Nachlauf von 15 mgr abgetrennt wurden. Aus der 80 mgr umfassenden Hauptfraktion wurden nach der zweiten fraktionierten Destillation (Vorlauf: 18 mgr, Nachlauf: 17 mgr) 40 mgr eines En-Lactam-Esters (13)(-) erhalten, der die folgenden analytischen Daten zeigt:

IR-Spektrum (CHCl_3): Banden u. a. bei 3420^{m} , 3200^{w} , 2970^{m} , 1730^{s} , 1685^{s} , 1655^{m} , 1440^{m} , 1390^{m} , 1370^{m} , 1330^{m} , 825^{w} cm^{-1}

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 8,19 (s, breit, 1 H); 4,30 (d, $J = 2,0$, 1 H); 4,12 (d, $J = 2,0$, 1 H); 3,71 (s, 3 H); 2,89 - 2,47 (m, 2 H); 2,38 - 1,72 (m, 3 H); 1,29 (s, 3 H); 1,15 (s, 3 H)

Verunreinigungen bei: 1,40; 0,91 (ca. 0,5 H) (weder α , α -Dimethylsuccinimid noch Cyanolactam (34)(-))

IR und NMR waren (von den Fremdsignalen des NMR abgesehen) identisch mit den entsprechenden Spektren aus der (+)-Campher-Serie.

Massenspektrum: m/e 211 (M^+) (27%), 212 (4%; = 14,8% bez. $\text{M}^+ = 100\%$)

Fragmente u. a. bei m/e 39 (5%), 41 (11%), 55 (8%), 56 (6%), 67 (5%), 81 (6%), 82 (6%), 84 (7%), 109 (5%), 110 (17%), 122 (10%), 124 (16%), 136 (31%), 137 (5%), 138 (11%), 152 (5%), 164 (100%), 165 (11%), 178 (6%), 180 (24%), 196 (47%), 197 (6%), 211 (27%), 212 (4%)

DC: Silicagel / Aether / Jod: (13)(-): R_f ca. 0,7

Diastereomere Cyan-Lactame (34)(-) + (34'): R_f ca. 0,5

In Vorversuchen wurde nach Destillation des Rohproduktes noch ein Flecken bei R_f ca. 0,1 festgestellt (vermutlich H_2O -Additionsprodukt von (13)(-)).

Von dem beschriebenen En-Lactam (13)(-) wurden keine reproduzierbaren, befriedigenden Elementaranalysen erhalten.

(XV)



41,4 mgr (0,196 mMol) auf dem im vorangehenden Versuch beschriebenen Weg (Decarbonylierung und Cyanidierung gemäss (XII); Descyanidierung gemäss (XIV)) erhaltener En-Lactam-Ester (13)(-) wurden in 20 ml abs. Methanol (Fluka, puriss.) bei -78°C gelöst. Hierauf wurde während 10 Minuten bei -78°C (bis zur merklichen Blaufärbung!) ein Ozon/Sauerstoff-Gemisch in die Lösung eingeleitet. Dann liess man auf Raumtemperatur auftauen, gab eine Spatelspitze Palladiumkohle zur Lösung und rührte während 15 Stunden unter einer Wasserstoff-Atmosphäre. Nach dem Abfiltrieren der Palladiumkohle und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde dreimal mit je 10 ml Methylchlorid bei RT gegen 10 ml einer 0,2 m Dinatriumhydrogenphosphat-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylchlorid-Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Dabei erhielt man 40 mgr eines in Substanz kristallisierenden Rohproduktes (Schmelzpunkt: $73 - 74^{\circ}\text{C}$), das im Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Aether) eine geringe, polarere Verunreinigung zeigte. 30 mgr dieses Rohproduktes wurden der Dickschichtchromatographie an Silicagel (Lösungsmittel: Aether, Elutionsmittel: Essigester) unterworfen, wobei 25 mgr (Ausbeute bezüglich En-Lactam-Ester (13)(-): 80,0 %) eines dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Aether) einheitlichen Materials (35)(-) anfielen, das folgende Daten zeigte:

Schmelzpunkt: $81 - 81,5^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25^{\circ}\text{C}}$ - $61,0^{\circ}$ (extrapoliert) ($c = 1,00$ in CHCl_3)

$[\alpha]^{25^{\circ}\text{C}}$ - 235° (365 nm); - $153,2^{\circ}$ (405 nm); - $125,0^{\circ}$ (436 nm); - $70,5^{\circ}$ (546 nm);
- $62,1^{\circ}$ (578 nm)

Eine Probe Imid (35)(-) vom Schmelzpunkt 81 - 81,5°C wurde im Gradientenrohr bei einer Ofentemperatur von 110°C und einem Druck von 0,001 Torr destilliert, wobei ein farbloses Kristallinat erhalten wurde, das man folgendermassen charakterisierte:

Schmelzpunkt: 83 - 84°C

IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei: 3400^m, 3200^m, 3020^m, 2975^m, 2950^m, 1780^m, 1725^s, 1468^m, 1437^m, 1418^w, 1390^m, 1367^m, 1335^m, 1170^m, 1118^m, 1050^w, 1010^w, 990^w cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 8,41 (s, breit, 1 H); 3,71 (s, 3 H); 2,87 - 2,44 (m, 3 H); 2,12 - 1,72 (m, 2 H); 1,35 (s, 3 H); 1,23 (s, 3 H)

Massenspektrum: m/e 213 (M⁺) (23%), 214 (6%; = 25% bez. M⁺ = 100%)
Fragmente u. a. bei m/e 41(99%), 42(29%), 43(35%), 44(13%),
53 (25%), 54 (9%), 55(64%), 56(10%), 58 (8%), 59(28%), 67(39%),
68 (28%), 69(53%), 74(40%), 79 (5%), 81(15%), 82(100%), 83(43%),
84 (6%), 85(12%), 87(23%), 95(13%), 99 (6%), 109 (7%), 110(16%),
111(10%), 112(80%), 125 (5%), 126(19%), 127(75%), 138(28%), 140(42%),
142 (6%), 153(31%), 154(39%), 155 (5%), 166(25%), 167 (6%), 181(100%),
182(58%), 183 (7%), 198(21%)

[α]_D^{25°C} - 62,0° (extrapoliert) (c = 0,88 in CHCl₃)

[α]^{25°C} -214° (365 nm); -154,5° (405 nm); -126,5° (436 nm); -68,2° (546 nm);
- 62,5° (578 nm)

IR-, NMR- und MS-Spektren sind identisch mit den entsprechenden Spektren einer von T. Bogard durch Ozonolyse von Cobyrynsäure-heptamethylester erhaltenen Probe (vgl. auch theor. Teil A, p. 34).

(XVI)



600 mgr (2,21 mMol) Thiolacton (21)(+) (Schmelzpunkt: 83 - 84°C) wurden in 50 ml einer 0,048 n Lösung von Kalium-t-Butanolat/t-Butanol-OD^{*)} gegeben und während 24 Stunden unter Stickstoff auf 80°C gehalten. Hierauf wurde die Lösung bei 40°C am Rotationsverdampfer auf 10 ml eingengt, mit Deuterotrifluoressigsäure (Fluka, purum, > 99 %) bei 0°C auf pH = 4 angesäuert, 30 ml einer 0,2 n normal wässerigen Dinatriumhydrogenphosphatlösung zugegeben und dreimal mit je 25 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Dabei wurden 460 mgr eines in Substanz kristallisierenden Materials erhalten, das gemäss Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Lösungsmittel: Aether) und Infrarotspektrum mit deuteriertem Lacton-Lactam-Ester (11*) verunreinigt war.

50 mgr dieses Rohproduktes wurden an Silicagel (Lösungsmittel: Aether Elutionsmittel: Essigester) dickschichtchromatographiert, wobei man 35 mgr eines dünn-schichtchromatographisch einheitlichen (Silicagel, Lösungsmittel: Aether) (Rein-ausbeute: 54 % bezüglich Edukt (21)(+)), kristallinen, deuterierten Thiolactons (21*) vom Schmelzpunkt 81 - 82°C erhielt, das die folgenden spektroskopischen Daten zeigte:

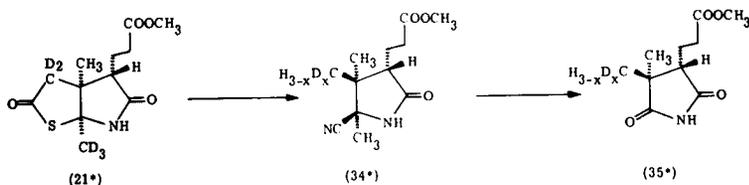
IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei: 3420^m, 3200^m, 3000^m, 2980^m, 2950^m, 1725^s, 1700^s, 1437^m, 1390^m, 1382^m, 1335^m, 1170^m, 1120^m, 1050^m, 1000^m, 965^m, 955^m cm⁻¹

*) t-Butanol-OD wurde nach M. Morton et al., JACS 78, 5394 (1956), aus Aluminium-t-Butanolat (Fluka, purum) und Deuteriumoxid (D-Gehalt $\geq 99,9\%$) hergestellt. Der auf diese Weise erhaltene, rohe Alkohol wurde vor der Verwendung zweimal über Kalium destilliert.

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 7,42 (s, breit, 1 H); 3,70 (s, 3 H); 2,95 - 2,45 (m, 3 H); 2,00 - 1,59 (m, 2 H); 1,16 (s, 3 H)

Aus dem NMR-Spektrum liess sich entnehmen, dass das C-6-Methyl und die Methylengruppe in α -Stellung zum Thiocarbonylsystem fast vollständig deuteriert waren.

(XVII)



Die nach Versuch (XII) erfolgte Decarbonylierung sowie Cyanidierung von 257 mgr (0,97 mMol) deuteriertem Thiolacton (21*) (Schmelzpunkt: 81 - 82°C) lieferte 56 mgr (Ausbeute: 24 % bezüglich Edukt (21*)) eines in Substanz kristallisierenden, dünnschichtchromatographisch einheitlichen (Silicagel, Lösungsmittel: Aether) Materials (Schmelzpunkt: 90 - 91°C), das vornehmlich aus dem Cyanid (34*) bestand (diastereomeres Cyanid (34'*) war NMR-spektroskopisch nicht nachweisbar!) und die folgenden spektroskopischen Daten zeigten:

IR-Spektrum (CHCl_3): Banden u. a. bei: 3420^m, 2980^m, 2950^m, 2230^w, 1728^s, 1438^m, 1385^m, 1170^m, 1120^m cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 7,03 (s, breit, 1 H); 3,71 (s, 3 H); 3,12 - 2,25 (m, 2,7 H); 2,00 - 1,64 (m, 2 H); 1,55 (s, 3 H); 1,30 (m, 1,5 H); 0,93 (s, 3 H)
Vgl. auch Fig. 3, theor. Teil A

29 mgr (0,122 mMol) des obigen Cyanides (34*) (Schmelzpunkt: 90 - 91°C) wurden entsprechend den Vorschriften (XIV) und (XV) descyanidiert bzw. ozonisiert. Dabei fielen 16 mgr (Ausbeute: 72 % bezüglich Cyanid (34*)) eines dünnschicht-

chromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Aether) einheitlichen Succinimids (35*) (Schmelzpunkt: 81 - 82°C) an, das folgendermassen charakterisiert wurde:

IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei: 3400^m, 3200^m, 3020^m, 2975^m, 2950^m, 1780^m, 1725^s, 1455^m, 1435^m, 1418^w, 1380^m, 1335^m, 1285^m, 1260^m, 1175^m, 1105^m, 1050^w, 1010^w cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃): 6,8,35 (s, breit, 1 H); 3,71 (s, 3 H); 2,88 - 2,44 (m, 2,5 H); 2,12 - 1,72 (m, 2,0 H); 1,34 (m, 1,0 H); 1,23 (s, 3 H)

Vgl. auch Fig. 4, theor. Teil A

Massenspektrum: m/e

39(19%),	40(21%),	41(36%),	42(52%),	43(54%),
44 (28%),	45(12%),	53 (8%),	54(11%),	55(45%),
56(28%),	57(28%),	58(77%),	59 (22%),	60 (8%),
61 (5%),	66 (5%),	67(12%),	68(21%),	69(33%),
70(40%),	71 (65%),	72(36%),	73 (7%),	74(38%),
75(33%),	76(11%),	81 (5%),	82 (8%),	83 (25%),
84(82%),	85(92%),	86(45%),	87(39%),	88(23%),
89 (6%),	95 (9%),	96 (8%),	97 (9%),	98 (8%),
99 (5%),	100 (7%),	101 (8%),	110 (5%),	111(10%),
112(42%),	113(35%),	114(36%),	115(21%),	116 (5%),
127(11%),	128(32%),	129(76%),	130(50%),	131(11%),
138(15%),	139(12%),	140(13%),	141(17%),	142(42%),
143(25%),	144 (7%),	145 (5%),	154 (6%),	155(31%),
156(46%),	157(31%),	158 (8%),	166(58%),	167(46%),
168(45%),	169(34%),	170(11%),	182(27%),	183(86%),
184(100%),	185(54%),	186(16%),	198 (9%),	199 (9%),
200(10%),	201 (7%),	214 (3%),	215(15%),	216(15%),
217 (6%),	218 (2%)			

Aus dem bei gleichen Bedingungen aufgenommenen Massenspektrum (35)(-) ist das folgende Intensitätsverhältnis sichtbar:

$$213(M^+) / 214(M^+ + 1) = 1 : 0,25$$

Unter Berücksichtigung dieses Verhältnisses lassen sich folgende massenspektrometrischen Aussagen bezüglich der Verteilung verschieden deuterierter Produkte im Imid (35*) machen:

$$d_0(213) : d_1(214) : d_2(215) : d_3(216) : d_4(217) = 0 : 3,0 : 14,2 : 11,4 : 3,0$$

Index = Deuterierungsgrad

() = Massenzahl des entspr. Deuterierungsgrades

Daraus lässt sich folgende prozentuale (Mol %) Verteilung für die verschiedenen Deuterierungs-Stufen errechnen:

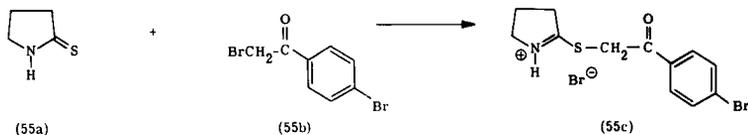
$$d_0 : d_1 : d_2 : d_3 : d_4 = 0\% : 9,5\% : 45\% : 36\% : 9,5\%$$

Der massenspektrometrisch bestimmte, mittlere Deuterierungsgrad beträgt demnach ca. 2,5 Mol D pro Mol (35*).

Dieses Resultat steht im Einklang mit dem NMR-spektroskopisch ermittelten, mittleren Deuterierungsgrad von ebenfalls ca. 2,5 Mol D pro Mol (35*).

EXPERIMENTELLER TEIL B *)

(XVIII)



50,5 mgr (0,5 mMol) Thiopyrrolidon (55a) ^{*1)} (Schmelzpunkt: 114 - 115°C) und 139 mgr (0,5 mMol) p-Brom-phenacylbromid (55b) (Fluka, puriss.) wurden in je 8 ml abs. (dest. über Phosphorpentoxid) Chloroform gelöst und die Lösungen bei Raumtemperatur zusammengegeben. Innerhalb weniger Minuten entstand eine Trübung. Nach 20 Stunden hatten sich farblose Kristalle gebildet. Das Lösungsmittel wurde am Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur entfernt und das Reaktionsprodukt während einer Stunde bei 0,02 Torr/50°C getrocknet. Das kristalline Material (190 mgr; 100 % bezüglich Edukte (55a) und (55b)) zeigte einen Schmelzpunkt von 177 - 178°C (Zersetzung). Umkristallisation aus abs. Chloroform unter Erwärmen auf 60°C und anschließendes Trocknen während 72 Stunden bei 0,05 Torr/70°C ergab 162 mgr einer farblosen, kristallinen Verbindung (55c) vom Schmelzpunkt: 183 - 184°C, welche zur Analyse gelangte. Aus der Mutterlauge konnten durch Zugabe von abs. Aether (Fluka, puriss.) weitere 27 mgr vom Schmelzpunkt: 178 - 179°C kristallisiert werden.

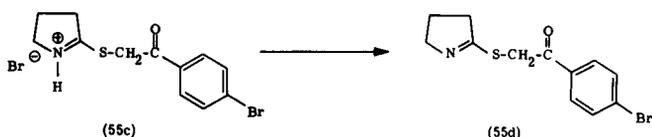
C ₁₂ H ₁₃ NOSBr ₂ :	ber.	C 38,01	H 3,46	N 3,69	S 8,46	Br 43,77
	gef.	C 37,97	H 3,55	N 3,82	S 8,61	Br 43,62

IR-Spektrum (KBr): Banden u. a. bei 3070^m, 3005^m, 2960 - 2400^m (breit), 1685^s, 1610^s, 1584^s, 1565^s, 1483^m, 1437^m, 1407^s, 1396^s, 1372^s, 1312^s, 1205^s, 1178^m, 1098^s, 1062^s, 1028^m, 994^s, 969^m, 848^m, 822^s, 769^s cm⁻¹

*) Mitbearbeitet von E. Götschi, Diplomarbeit 1968.

*1) hergestellt nach J. Tafel und P. Lawaczeck, Ber. deutsch.chem. Ges., 40, 2844.

(XIX)



379 mgr (1 mMol) eines frisch bereiteten, rohen Hydrobromids (55c) (Schmelzpunkt: 177 - 178^oC) wurden bei 4^oC in 15 ml abs. (über bas. Alox getrocknet) Methylenchlorid aufgeschlämmt. Dann wurden 3,10 gr (3,91 Äquivalente Base) Diisopropylamino-Polystyrol zugegeben und während 10 Minuten bei 4^oC gerührt. Dabei ging das Salz (55c) vollständig in Lösung. Die Polymerbase wurde durch Filtration abgetrennt und das Lösungsmittel am Wasserstrahlvakuum entfernt. Nach 15 minütigem Trocknen bei 12 Torr/40^oC erhielt man 297 mgr (100 % bezüglich (55c)) eines farblosen, kristallinen Materials vom Schmelzpunkt: 94 - 95^oC). Zweimaliges Umkristallisieren bei 4^oC aus abs. Methylenchlorid/Hexan und 12-stündiges Trocknen bei 0,08 Torr/4^oC ergaben 262 mgr Thioiminoester (55d) vom Schmelzpunkt: 95 - 96^oC. Eine Probe dieser Qualität gelangte zur Analyse. Der Thioiminoester (55d) konnte im Kühlschrank (-25^oC) während Wochen ohne Zersetzung aufbewahrt werden; hingegen trat bei Raumtemperatur bereits nach Stunden Gelbfärbung ein.

$C_{12}H_{12}NOSBr$:	ber.	C 48,33	H 4,06	N 4,70	S 10,75	Br 26,80
	gef.	C 48,26	H 4,12	N 4,88	S 10,71	Br 26,68

IR-Spektrum ($CHCl_3$): Banden u. a. bei 2980^m, 2880^m, 1690^s, 1590^s, 1572^m, 1490^m, 1401^m, 1085^m, 1075^m, 1012^m, 998^m cm^{-1}

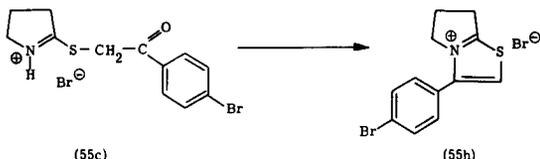
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ 7,97 - 7,51 (AA'BB'-System, 4 H); 4,58 (s, 2 H); 4,00 - 3,65 (m, 2 H); 2,82 - 2,45 (m, 2 H); 2,32 - 1,77 (m, 2 H)

UV-Spektrum (EtOH): 257 nm (17240).

Massenspektrum: m/e 299 (M_{Br}^+ 81) (5%), 300 (1%; = 20% bez. M^+ = 100%)
 Fragmente u. a. bei m/e 39(12%), 41(43%), 42(13%), 44(19%), 50(21%),

54 (10%), 74(12%), 75(29%), 76(32%), 86(13%), 101(14%), 110(47%),
114(12%), 155(37%), 157(37%), 183(100%),184(10%), 185(98%), 186(10%),,
264(67%), 265(28%), 266(66%), 267(27%), 297 (5%), 299 (5%)

(XX)



1,130 gr (2,98 mMol) des frisch bereiteten, rohen Hydrobromids (55c) (Schmelzpunkt: 177 - 178°C) wurden unter leichtem Erwärmen auf ca. 50°C in wenig Feinsprit aufgenommen. Dabei trat eine plötzliche Gelbfärbung der Lösung ein. Zu der klaren Lösung wurde bei Raumtemperatur solange abs. Aether (Fluka, puriss.) zugetropft, bis die dabei entstehende, lokale Trübung eben noch zum Verschwinden gebracht werden konnte. Minimales Einengen der Lösung am Wasserstrahlvakuum bewirkte das Ausfallen von farblosen, nadel-förmigen Kristallen. Diese wurden von der Mutterlauge abgetrennt und nochmals auf die gleiche Weise umkristallisiert. 24-stündiges Trocknen bei 0,06 Torr/ Raumtemperatur ergab 764 mgr einer farblosen, kristallinen Verbindung (55h) vom Schmelzpunkt: 258,5 - 259,5°C. Zur Analyse gelangte eine dreimal umkristallisierte Probe mit dem gleichen Schmelzpunkt.

$C_{12}H_{11}NSBr_2$:	ber.	C 39,89	H 3,05	N 3,88	S 8,89	Br 44,27
· 0,5 H ₂ O :	ber.	C 39,06	H 3,25	N 3,79	S 8,70	Br 43,31
	gef.	C 38,74	H 3,26	N 3,71	S 8,76	Br 42,23

IR-Spektrum (KBr): Banden u. a. bei 3430^s, 3380^s, 1622^w, 1589^m, 1532^w, 1491^m, 1469^m, 1435^m, 1413^m, 1395^m, 1350^m, 1325^m, 1305^w, 1291^m, 1282^w, 1222^m, 1195^m, 1137^m, 1067^m, 1005^m, 996^m, 965^m, 922^m, 863^m, 852^m, 840^m, 827^m, 767^s cm⁻¹

NMR-Spektrum (D₂O): δ 8,14 (s, 1 H); 8,07 - 7,56 (AA'BB'-System, 4 H);

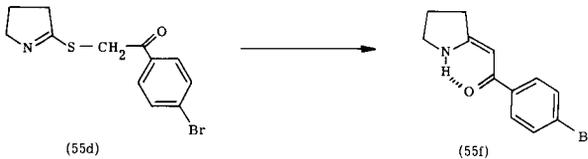
4,90 - 4,51 (m, darüber H₂O-Signal, vermutlich 2 H); 4,00 - 3,60 (m, 2 H);
3,31 - 2,72 (m, 2 H).

Bemerkung: Werte der chem. Versch. bezogen auf H₂O = 4,80 ppm

UV-Spektrum (EtOH): 249 nm (18300)

Massenspektrum: m/e 363 (M⁺_{Br} 81)(54%), 364(10%; = 19% bez. M⁺ = 100%)
Fragmente u. a. bei m/e 89(38%), 133(38%), 134(17%), 173(12%),
174(15%), 199(10%), 212(43%), 214(44%), 253(73%), 254(39%), 255(79%),
256(33%), 257(13%), 278(24%), 279(28%), 280(41%), 281(28%), 282(18%),
359(52%), 360(10%), 361(100%), 362(20%), 363(54%)

(XXI)



277 mgr (0,93 mMol) frisch bereiteter, roher Thioiminoester (55d) (Schmelzpunkt: 94 - 95^oC) wurde in 6 gr Triäthylphosphit (Fluka, prakt., einmal destilliert) gelöst und während 20 Stunden unter Stickstoff auf 60^oC gehalten. Nach dieser Zeit waren grosse, braungelbe Kristalle ausgefallen. Beim Abkühlen der gelben Reaktionslösung auf Raumtemperatur fielen nochmals feine Kristalle aus. Die Mutterlauge wurde abpipettiert und das kristalline Material während 20 Minuten bei 0,05 Torr/50^oC getrocknet. Es blieben 200 mgr eines blassgelben Produktes vom Schmelzpunkt: 171 - 172^oC. Beim Einengen der Mutterlauge bei 0,05 Torr/50^oC fielen erneut Kristalle aus. Nach 20-minütigem Trocknen unter den gleichen Bedingungen verblieben 121 mgr eines teilweise kristallinen Materials, das während weiterer 30 Minuten bei 0,05 Torr/70^oC vollständig eingengt wurde. So erhielt man 59 mgr einer Kristallmasse, aus welcher durch Umkristallisation aus Aceton 36 mgr des entschweiferten Produktes (55f) vom Schmelzpunkt: 170 - 171^oC gewonnen wurden.

Ausbeute: 200 mgr (Smp.: 171 - 172°C)

36 mgr (Smp.: 170 - 171°C)

236 mgr = 95 % bezüglich Edukte (55a) und (55b)

Eine zweimal im Gradientenrohr bei 0,01 Torr/155°C sublimierte Probe vom Schmelzpunkt: 172 - 173°C gelangte zur spektroskopischen Untersuchung. Das analysierte Material (55f) wurde durch dreimaliges Umkristallisieren aus Aceton (Fluka, puriss.) gewonnen und wies einen Schmelzpunkt von 173 - 174°C auf.

$C_{12}H_{12}NOBr$: ber. C 54,15 H 4,54 N 5,26 Br 30,03
gef. C 54,22 H 4,59 N 5,28 Br 29,87

IR-Spektrum ($CHCl_3$): Banden u. a. bei 3280^W (konzentrationsunabhängige Bandenintensität), 3030^W, 2980^W, 2890^W, 1615^S, 1590^m, 1575^S, 1528^S, 1512^m, 1487^m, 1079^m, 1039^m, 1012^m, 980^m, 856^m, 849^m cm^{-1}

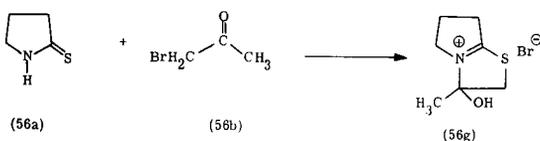
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ 10,25 (s, breit, 1 H); 7,90 - 7,40 (AA'BB'-System, 4 H); 5,76 (s, 1 H); 3,67 (Triplet, J = 7, 2 H); 2,74 (Triplet, J = 7, 2 H); 2,30 - 1,73 (m, 2 H)

UV-Spektrum (EtOH): 250 nm (13180); 338,5 nm (22750).

Massenspektrum: m/e 267(M_{Br}^+ 81) (38%), 268(5%; 13% bez. $M^+ = 100$ %)
Fragmente u. a. bei m/e 39(13%), 41(15%), 50(15%), 51(10%),
52 (7%), 53(13%), 54(20%), 55(14%), 67 (8%), 68(11%), 75(19%),
76 (22%), 77(10%), 79 (7%), 80(12%), 82 (6%), 108 (7%), 110(100%),
111 (8%), 155(12%), 157(13%), 158 (9%), 183(10%), 185(13%), 186 (8%),
264(69%), 265(39%), 266(71%), 267(38%), 268 (5%)

Dünnschichtchromatogramm: $R_f = 0,41$ (Silicagel 0,25 mm, Lösungsmittel: Essigester)

(XXII)



Zu 5,185 gr (51,4 mMol) Thiopyrrolidon (56a) (Schmelzpunkt: 114 - 115^oC), gelöst in 50 ml abs. (dest. über Phosphorpentoxid) Methylenchlorid, wurde rasch eine Lösung von 7,038 gr (51,4 mMol) Bromoacetone (56b) in 10 ml abs. Methylenchlorid gegeben. Hierauf wurde das Lösungsmittel am Wasserstrahlvakuum bei 30^oC entfernt. Nach dreistündigem Trocknen bei 0,01 Torr/Raumtemperatur wog man 12,200 gr (Ausbeute: 100% bezüglich Edukte (56a) und (56b)) eines kristallinen, rohen Hydrobromides (56g) vom Schmelzpunkt 120 - 121^oC.

Eine Probe des obigen Materials wurde dreimal aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert und danach folgendermassen charakterisiert:

Schmelzpunkt: 135 - 136^oC

C ₇ H ₁₂ NOSBr:	ber.	C 35,30	H 5,08	N 5,88	Br 33,56	S 13,46
· 0,3 H ₂ O	ber.	C 34,53	H 5,18	N 5,76	Br 32,85	S 13,15
	gef.	C 34,49	H 5,10	N 5,94	Br 32,96	S 12,61

IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei 3100^m, 2950^s, 1597^m, 1447^w, 1413^w, 1373^w, 1332^m, 1308^m, 965^w cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 4,50 - 3,71 (m, 4 H); 3,55 - 3,13 (m, 2 H); 3,08 - 2,45 (m, 2 H); 1,88 (s, 3 H)

UV-Spektrum (EtOH): leer bis 220 nm. 252,5 nm (3410) nach Zugabe von 1 Tropfen CF₃COOH pro 3 ml

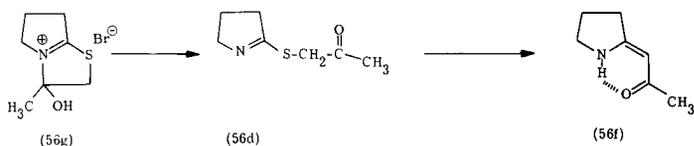
Massenspektrum: m/e 157(M⁺-HBr)(10%), 158(2,5%; = 25% bez. M⁺-HBr = 100%)

Fragmente u. a. bei m/e 39(17%), 40(9%), 41(68%), 42(18%), 43(70%),

45 (21%), 46 (8%), 47 (6%), 54 (6%), 55 (6%), 57 (8%), 67 (8%),
68 (28%), 69 (9%), 70(11%), 71(10%), 72(57%), 73 (9%), 74 (6%),
79 (18%), 80(46%), 81(16%), 82(49%), 83 (5%), 85(32%), 86 (7%),
87 (9%), 98 (7%), 100 (7%), 101 (6%), 110 (9%), 114(76%), 115(100%),
116(14%), 117 (5%), 124(12%), 140(39%), 142(54%), 157(10%), 158(2,5%)

pK_{MCS}^* : Titration mit 0,1 n Tetramethylammoniumhydroxid
 $pK_{MCS}^* = 5,71$ Aequivalentgewicht ber. 238
gef. 258

(XXIII)



1,955 gr (8,215 mMol) rohes Hydrobromid (56g) (Schmelzpunkt: 120 - 121°C) wurden in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen und dreimal gegen je 20 ml einer gesättigten Kaliumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und bei 50°C/Normaldruck vom Lösungsmittel befreit. Dabei wurden 1,281 gr (Ausbeute: 99 % bezüglich Edukte (56a) und (56b)) eines flüssigen Rohproduktes (56d) erhalten, das die folgenden spektroskopischen Daten zeigte:

IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei 2980^m, 2880^w, 1715^s, 1600^s, 1360^m, 1300^m, 1290^m, 1155^w, 1085^s, 970^w cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 3,95 (s, 2 H); 4,00 - 3,67 (m, 2 H); 2,84 - 2,46 (m, 2 H); 2,30 (s, 3 H); 2,34 - 1,84 (m, 2 H)

1,250 gr (7,96 mMol) dieses Rohproduktes (56d) wurden in 25 ml abs. Benzol (dest. über Natrium) gelöst, 8,55 gr (32,6 mMol) Triphenylphosphin (Fluka, purum) und 1,75 ml (0,204 Aequivalente) einer 0,93 m Kalium-t-Butanolat/t-Butanol-Lösung zugegeben. Hierauf wurde während 20 Stunden unter Stickstoff

am Rückfluss gekocht und danach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen und dreimal gegen je 30 ml einer 2n Phosphorsäure-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Dabei konnte ein gemäss IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Lösungsmittel: Benzol/Hexan = 1/1) aus einem Triphenylphosphin/Triphenylphosphinsulfid-Gemisch bestehender Neutraltteil von 8,840 gr erhalten werden. Die Wasserphase wurde hierauf mit festem Kaliumbicarbonat angebast und drei weitere Male mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert. Diese Methylenchlorid-Phasen wurden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Dabei konnten 742 mgr eines dunkel gefärbten, kristallinen Rohproduktes (56f) vom Schmelzpunkt 56 - 57°C erhalten werden, das gemäss IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Lösungsmittel: Aether) leicht verunreinigt war.

397 mgr dieses Rohproduktes (56f) wurden im Gradientenrohr bei einem Druck von 0,005 Torr und einer Ofentemperatur von 55°C sublimiert. Dabei wurden 369 mgr eines kristallinen (Schmelzpunkt: 63 - 64°C), farblosen, dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Aether) einheitlichen Produktes (56f) erhalten, das in Methanol einen positiven Ferrichlorid-Test (Grünfärbung!) zeigte. Reinausbeute: 69 % bezüglich Edukte (56a) und (56b).

Zur Analyse gelangte eine nochmals bei 80°C/0,001 Torr sublimierte Probe:

Schmelzpunkt: 63,5 - 64,5°C

$C_7H_{11}ON$:	ber.	C 67,17	H 8,86	N 11,19
	gef.	C 66,97	H 8,81	N 11,21

IR-Spektrum (CCl_4): Banden u. a. bei 3270^m (konzentrationsunabhängige Bandenintensität), 2970^m, 2870^m, 1627^s, 1555^s, 1497^s, 1430^m, 1355^m, 1313^m, 1293^s, 1240^s, 1040^m, 970^m, 920^m, 900^m cm^{-1}

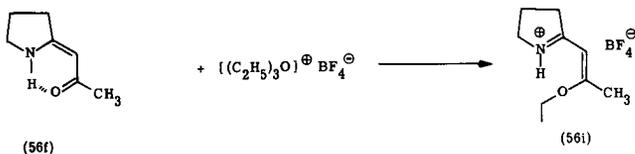
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ 9,80 (s, breit, 1 H); 5,11 (s, 1 H); 3,57 (Triplett, breit, J = 6, 8, 2 H); 2,77 - 2,42 (m, 2 H); 2,25 - 1,67 (m, 2 H); 2,02 (s, 3 H)

UV-Spektrum (EtOH): 302 nm (18540). 293,7 nm (16750) nach Zugabe von 1 Tropfen CF_3COOH pro 3 ml.

Massenspektrum: m/e 125(M^+) (51%), 126 (6%; = 11,8% bez. M^+ = 100%)
 Fragmente u. a. bei m/e 39 (8%), 41(10%), 42 (6%), 43(17%),
 53 (6%), 54(10%), 55(11%), 67 (7%), 68 (6%), 80 (5%), 82 (9%),
 83 (5%), 110(100%), 111(10%), 125(51%), 126(6%)

Dünnschichtchromatogramm: $R_f = 0,21$ (Silicagel 0,25 mm, Lösungsmittel: Essigester)

(XXIV)



1,377 gr (11,0 mMol) β -Amino-enon (56f) (Schmelzpunkt: 62 - 63°C), gelöst in 10 ml abs. (dest. über Phosphorpentoxid) Methylenchlorid, wurden zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2,340 gr (12,3 mMol) frisch vorbereitetem Triaethyloxonium-tetrafluoroborat in 8,2 ml abs. Methylenchlorid gegeben. Danach wurde während 30 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen, worauf man unter Feuchtigkeitsausschluss bis auf ca. 5 ml einengte. Dabei fielen blassgelbe Kristalle aus. Die Mutterlauge wurde abpipettiert und die Kristalle mit wenig abs. Aether (Fluka, puriss.) gewaschen. Durch einmaliges Umkristallisieren aus wenig abs. Methylenchlorid und Trocknen bei 0,08 Torr/Raumtemperatur während einer Stunde wurden 1,845 gr (50% bezüglich (56f)) eines blassgelben, kristallinen Iminoester-Salzes (56i) vom Schmelzpunkt: 95,5 - 96,5°C (geschlossenes Röhrchen) erhalten. Die unten erwähnten analytischen Daten stammen von einer Probe dieser Qualität. Aus der Mutterlauge konnten durch Zugabe von abs. Aether noch weitere 1,166 gr (31%) eines IR-spektroskopisch guten Produktes (56i) vom Schmelzpunkt: 88 - 89°C ausgefällt werden.

IR-Spektrum (Nujol): Banden u. a. bei 3325^m , 1590^m (breit) dazu 1625^s , 1424^m , 1320^m , 1217^m , 1050^m (breit), 820^m cm^{-1}

NMR-Spektrum (Aceton- d_6): δ 5,74 (s, 1 H); 4,54 (Quartett, $J = 7$, 2 H); 4,19 - 3,81 (m, 2 H); 3,44 - 3,08 (m, 2 H); 2,41 (s, 3 H); breites Signal mit Zentrum bei 2,28 zum Teil durch Acetonsignale verdeckt (m, vermutlich 2 H); 1,46 (Triplett, $J = 7$, 3 H)

UV-Spektrum (abs. Methanol): 254 nm (4180)

Massenspektrum: m/e $153(M^+ - HBF_4)$ (39%), 154(6%; = 15,4% bez. $M^+ - HBF_4 = 100\%$)

Fragmente u. a. bei m/e 39(23%), 40 (6%), 41(27%), 42(17%), 43 (82%), 44 (7%), 48(15%), 49(60%), 51 (5%), 52 (6%), 53(17%), 54 (21%), 55(13%), 65 (5%), 67(11%), 68(33%), 69 (7%), 70 (5%), 77 (5%), 79(10%), 80(20%), 81(17%), 82(37%), 83(17%), 84 (5%), 94 (22%), 95 (5%), 96(17%), 97(22%), 106(11%), 108(85%), 109(22%), 110(100%), 111(11%), 124(27%), 125(49%), 138(27%), 152 (7%), 153(39%), 154 (6%), 155 (1%)

(XXV)



1,660 gr (6,88 mMol) des frisch bereiteten Iminoester-Salzes (56i) (Schmelzpunkt: $95,5 - 96,5^\circ\text{C}$) wurden in 15 ml, mit trockenem Ammoniak-Gas (getrocknet über Kaliumhydroxid) bei Raumtemperatur gesättigtes, abs. Methanol gegeben. Die resultierende Lösung liess man während einer Stunde bei Raumtemperatur stehen. Dann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 50°C entfernt und das Rohprodukt während 15 Stunden bei 0,08 Torr/Raumtemperatur getrocknet. Man erhielt 1,443 gr (99% bezüglich (56i)) einer farblosen, kristallinen Verbind-

dung vom Schmelzpunkt: 143 - 144°C. Durch einmaliges Umkristallisieren aus abs. Methanol/abs. Aether konnten 1,008 gr (69 % bezüglich (56i)) eines Produktes vom Schmelzpunkt: 144 - 145°C gewonnen werden. Zur Analyse gelangte eine dreimal aus abs. Methanol/abs. Aether umkristallisierte und während 24 Stunden bei 0,02 Torr/65°C getrocknete Probe vom Schmelzpunkt: 147,5 - 148,5°C.

$C_7H_{13}N_2BF_4$:	ber.	C 39,65	H 6,18	N 13,21	F 35,85
	gef.	C 39,16	H 6,21	N 13,09	F 32,29

IR-Spektrum (Nujol): Banden u. a. bei 3455^s, 3370^s, 3275^s, 1660^m, 1595^s, 1562^s, 1400^m, 1309^m, 1285^m, 1260^m, 1064^s (breit), 1028^s, 988^m, 928^m, 846^m cm^{-1}

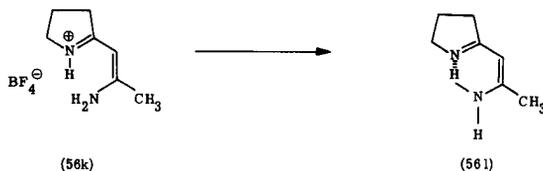
NMR-Spektrum (Aceton-d₆): δ 8,73 (s, breit, 1 H); 7,79 (s, breit, 2 H); 5,67 (s, breit, 1 H); 3,73 (Triplett, J = 7, 2 H); 3,21 (Triplett, J = 7, 5, 2 H); 2,43 (s, 3 H); Signal mit Zentrum bei 2,23 zum Teil durch Acetonsignale verdeckt: vermutlich (Triplett, J \approx 7, 2 H)

UV-Spektrum (EtOH): 312 nm (5500) (unverändert nach Zugabe von 1 Tropfen CF₃COOH pro 3 ml)

Massenspektrum: m/e 124(M⁺-HBF₄)(100%), 125(13%)

Fragmente u. a. bei m/e 39(20%), 41(36%), 42(58%), 43(12%), 48 (16%), 49(56%), 52(11%), 53(12%), 54(16%), 55(10%), 68(18%), 69 (10%), 79(11%), 80(21%), 81(11%), 82(32%), 83(17%), 94(20%), 95 (57%), 96(42%), 106(27%), 107(10%), 108(11%), 109(33%), 123(75%), 124(100%), 125(13%), 143(11%), 151(29%), 152(19%), 153(11%), 157(10%), 171(28%), 172(28%)

(XXVI)



Zu einer Suspension von 152 mgr (0,717 mMol) Salz (56k) in 15 ml abs. (dest. über Kalium) t-Butanol wurden bei Raumtemperatur, unter Rühren, langsam 1,18 ml (1,05 Äquivalente) einer 0,642 m Kalium-t-Butanolat/t-Butanol-Lösung (0,757 mMol Base) zuge tropft. Dabei trat eine schwache Trübung auf. Während 10 Minuten wurde weitergerührt und dann am Rotationsverdampfer bei 60°C eingengt. Das ölige Produkt (561) nahm man in abs. (dest. über Phosphor pentoxid) Methylenechlorid auf, filtrierte durch Cellite und erhielt nach dem Einengen am Rotationsverdampfer 85 mgr eines gelben, übelriechenden Oels. Zweimalige Kugelrohrdestillation dieses Rohproduktes bei 120°C/12 Torr bzw. 70°C/0,1 Torr ergab 58 mgr (66% bezüglich (56k)) eines Materials (561), das NMR-spektroskopisch untersucht wurde. Die übrigen Daten stammen von einer dreimal bei 70°C/0,1 Torr im Kugelrohr destillierten Probe. Die Verbindung (561) zeigte einen charakteristischen, positiven Ferrichlorid-Test in abs. Methanol.

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2$:	ber.	C 67,70	H 9,74	N 22,56
	gef.	C 67,70	H 9,69	N 22,48

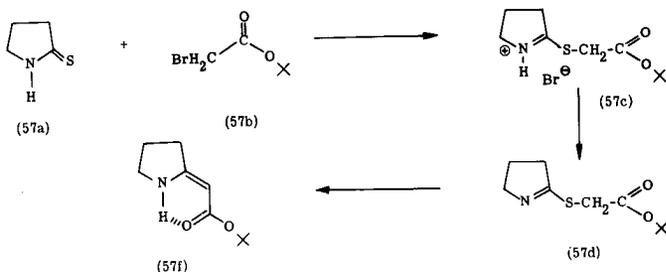
IR-Spektrum (CHCl_3): Banden u. a. bei 3500^m, 3185^w (breit), 3105^m, 2970^m, 2925^m, 2865^m, 1636^s, 1581^m, 1557^s, 1454^m, 1435^m, 1420^m, 1332^m, 1304^m, 1040^m, 1010^m, 994^m, 898^w cm^{-1}

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 6,14 (s, breit, 2 H); 4,62 (s, 1 H); 3,88 (Triplett, $J = 7, 2$ H); 2,50 (Triplett, $J = 8, 2$ H); 1,93 (s, 3 H); 2,00 - 1,57 (m, 2 H).

Die Signale des als Verunreinigung auftretenden Hydrolyseproduktes (56f) sind ebenfalls erkennbar.

UV-Spektrum (EtOH): 308,5 nm (4650). 311 nm (5600) nach Zugabe von 1 Tropfen CF_3COOH pro 3 ml.

(XXVII)



997 mgr (9,88 mMol) Thiopyrrolidon (57a) (Schmelzpunkt: 114 - 115^oC) wurden in 40 ml Methylenchlorid gelöst und dazu 1,925 gr (9,88 mMol) Bromoessigsäure-t-butylester (Fluka, purum) in 10 ml Methylenchlorid gegeben. Die resultierende Lösung wurde während 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel hierauf am Rotationsverdampfer bei 30^oC entfernt, wobei nach 10-stündigem Trocknen bei 0,01 Torr/Raumtemperatur 2,915 gr (100 % bezüglich Edukte (57a) und (57b)) eines farblosen, kristallinen Hydrobromides (57c) vom Schmelzpunkt: 106 - 107 (Zers.) anfielen, das die folgenden spektroskopischen Daten zeigte:

IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei 2965^S, 2640^m (breit), 1728^S, 1613^S, 1455^w, 1420^w, 1395^m, 1370^S, 1313^S, 1145^S, 1100^m, 840^m cm⁻¹

2,748 gr (9,29 mMol) dieses Rohproduktes (57c) wurden in 70 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 50 ml einer gesättigten Kaliumbicarbonat-Lösung bei 0^oC extrahiert. Die Wasserphase wurde zwei weitere Male mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt, worauf 1,933 gr (100 % bezüglich Edukte (57a) und (57b)) eines dehydrobromierten, flüssigen Produktes (57d) erhalten wurden, das die folgenden spektralen Daten zeigte:

IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei 2980^m, 2865^w, 1728^S, 1598^S, 1393^m, 1370^S, 1300^S, 1145^S, 1080^S, 850^m cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 4,02 - 3,67 (m, 2 H); 3,83 (s, 2 H); 2,87 - 2,45 (m, 2 H); 2,30 - 1,71 (m, 2 H); 1,48 (s, 9 H)

Zu 1,961 gr (9,12 mMol) des obigen Esters (57d) wurden 9,56 gr (36,36 mMol) Triphenylphosphin (Fluka, puriss.), 35 ml abs. Xylol (dest. über Natrium) und 1,225 ml einer 0,745 m Kalium-t-Butanolat/t-Butanol-Lösung (10 % Base bezüglich (57d)) gegeben. Die resultierende Lösung wurde unter Stickstoff während 24 Stunden am Rückfluss gekocht. Hierauf wurde am Rotationsverdampfer eingengt, in 40 ml abs. Methylenchlorid (dest. über Phosphorpentoxid) aufgenommen und zweimal mit je 40 ml einer 2n Phosphorsäure-Lösung bei 0°C rasch extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Dabei konnte ein gemäss IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Lösungsmittel: Benzol/Hexan = 1/1) aus einem Triphenylphosphin/Triphenylphosphinsulfid-Gemisch bestehender Neutralteil von 9,70 gr erhalten werden. Die saure Wasserphase wurde hierauf mit festem Kaliumbicarbonat angebast und viermal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchlorid-Phasen wurden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Dabei fielen 1,274 gr (76,5 % bezüglich (57a) und (57b)) eines gemäss Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Lösungsmittel: Benzol) und IR-Spektrum leicht verunreinigten Rohproduktes (57f) an, das der Kugelrohrdestillation bei 110°C/0,005 Torr unterworfen wurde. Man erhielt 927 mgr (55,5 % bezüglich Edukte (57a) und (57b)) eines kristallisierenden (Schmelzpunkt: 49 - 50°C), IR-spektroskopisch und dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Benzol) reinen, entschwefelten Produktes (57f).

Zur Analyse gelangte eine bei einem Druck von 0,005 Torr und einer Ofentemperatur von 45°C im Gradientenrohr sublimierte Probe.

Schmelzpunkt: 51 - 52°C

$C_{10}H_{17}O_2N$:	ber.	C 65,54	H 9,35	N 7,64
	gef.	C 65,37	H 9,38	N 7,83

IR-Spektrum (CCl_4): Banden u. a. bei 3360^m (konzentrationsunabhängige Bandenintensität), 2975^m, 2925^m, 2863^m, 1660^s, 1605^s, 1490^m, 1470^m, 1450^m, 1433^m, 1388^m, 1364^m, 1333^m, 1285^m, 1245^s, 1174^s, 1140^s, 1050^m, 1002^m, 976^m, 920^m, 910^w, 863^w cm^{-1}

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 7,83 (s, breit, 1 H); 4,47 (s, 1 H); 3,49 (Triplett, breit, $J = 6, 8$, 2 H); 2,73 - 2,37 (m, 2 H); 2,23 - 1,75 (m, 2 H); 1,46 (s, 9 H)

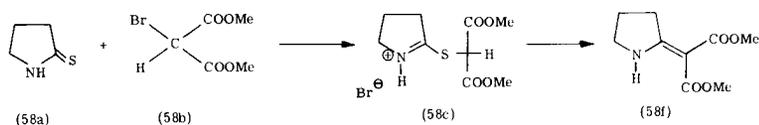
UV-Spektrum (EtOH): 279 nm (19300). 279 nm (6780) nach Zugabe von 1 Tropfen CF_3COOH pro 3 ml.

Massenspektrum: m/e 183(M^+) (3,5%), 184(0,9%); = 26% bez. $\text{M}^+ = 100\%$)

Fragmente u. a. bei m/e 39(46%), 40(10%), 41(100%), 42(31%), 43 (22%), 44(11%), 52(13%), 53(35%), 54(43%), 55(34%), 56 (8%), 57 (77%), 59(19%), 67 (7%), 68(13%), 80(19%), 81(51%), 82(20%), 83 (5%), 109(20%), 110 (9%), 127(16%), 183(3,5%)

Dünnschichtchromatogramm: $R_f = 0,53$ (Silicagel 0,25 mm, Lösungsmittel: Aether)

(XXVIII)



Zu 1,165 gr (11,55 mMol) Thiopyrrolidon (58a) (Schmelzpunkt: 114 - 115 $^{\circ}\text{C}$), gelöst in 10 ml abs. (dest. über Phosphorpentoxid) Methylenchlorid, wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 2,424 gr Brommalonester (58b)^{*)} ($Kp_1 \text{ Torr} = 41 - 43^{\circ}\text{C}$, zweimal dest. bei 1 Torr, $n_D^{20^{\circ}\text{C}} = 1,4645$) in 10 ml Methylenchlorid (abs.) gegeben. Danach wurde am Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur eingengt, wobei ein IR-spektroskopisch identifiziertes Hydrobromid (58c) vom Schmelzpunkt 133 - 134 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.) auskristallisierte, das nach einstündigem Trocknen bei 0,01 Torr/Raumtemperatur 3,585 gr (Ausbeute: 100% bezüglich Edukte (58a) und (58b)) wog.

IR-Spektrum (CHCl_3): Banden u. a. bei 2960 $^{\text{m}}$, 2900 - 2450 $^{\text{m}}$ (breit), 1755 $^{\text{S}}$, 1620 $^{\text{m}}$, 1440 $^{\text{m}}$, 1095 $^{\text{W}}$, 1013 $^{\text{W}}$ cm^{-1}

^{*)} hergestellt nach E. Knoevenagel, Ber. deutsch. chem. Ges., 21, 1355 (1888).

Hierauf wurden 2,974 gr (9,55 mMol) des obigen Materials (58c) in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen und zweimal gegen je 30 ml einer gesättigten Kaliumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei 40°C eingengt. Dabei konnte ein flüssiges Rohprodukt erhalten werden, das langsam elementaren Schwefel abschied und durchkristallisierte. Zur Vervollständigung der Schwefelabscheidung wurde während 90 Minuten auf dem Wasserbad auf 60°C erhitzt. Das so gewonnene, rohe Produkt (58f) (2,170 gr) wurde viermal mit je 10 ml Aether unter Erwärmen extrahiert, wobei 222 mgr eines aus elementarem Schwefel *1) bestehenden Rückstandes erhalten wurden. Die vereinigten Extrakte wurden nun an einer Säule (15-fache Menge Merck-Silicagel 0,05 - 0,20 mm) mit Aether chromatographiert; dabei konnten weitere 70 mgr Schwefel als apolare Verunreinigung abgetrennt werden (Total isolierter Schwefel *1): 292 mgr = 96 % d. Th.). In den folgenden Fraktionen wurden 1,802 gr (Ausbeute: 91,1 % bezüglich Edukte (58a) und (58b)) eines dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Aether) einheitlichen Produktes (58f) vom Schmelzpunkt 72 - 73°C erhalten.

Das chromatographierte Produkt (58f) (1,802 gr) wurde folgendermassen aus Aether/Hexan umkristallisiert:

1. Kristallisation: 1,359 gr platereine Kristalle: Schmelzpunkt 76 - 77°C
2. Kristallisation: (Kristallisation der 1. Mutterlauge): 303 mgr platereine Kristalle: Schmelzpunkt 75 - 76°C
2. Mutterlauge: 88 mgr Kristalle: Schmelzpunkt 68 - 69°C

Eine weitere Umkristallisation von Material aus der 1. Kristallisation ergab keine Erhöhung des Schmelzpunktes mehr. Eine Substanzprobe aus der 1. Kristallisation wurde spektroskopisch untersucht und analysiert.

$C_9H_{13}O_4N$:	ber.	C 54,26	H 6,58	N 7,03
	gef.	C 54,20	H 6,55	N 6,99

IR-Spektrum (CCl_4): Banden u. a. bei 3290^m (konzentrationsunabhängige Bandenintensität), 2980^m, 2950^m, 1690^s dazu 1710^s, 1643^s dazu 1650^s und 1655^s, 1573^s, 1445^s, 1250^s, 1085^m, 1060^m, 1030^m, 990^w, 952^w, 930^w, 910^w cm^{-1}

*1) DC von Schwefel: R_f ca. 0,9 (Silicagel, Aether, J2)
IR ($CHCl_3$) von Schwefel: leer zwischen 4000 und 625 cm^{-1}

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 9,62 (s, breit, 1 H); 3,75 (s, 3 H); 3,71 (s, 3 H); 3,62 (Triplett, breit, J = 7,5, 2 H); 3,13 (Triplett, breit, J = 7,5, 2 H); 2,03 (Quintett, breit, J = 7,5, 2 H)

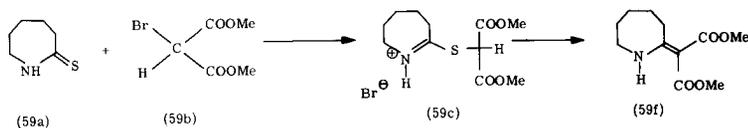
UV-Spektrum (EtOH): 228 nm (7550); 275 nm (17700).

Keine Aenderung nach Zugabe von 1 Tropfen CF₃COOH pro 3 ml

Massenspektrum: m/e 199(M⁺) (45%), 200 (5%; = 11,1% bez. M⁺ = 100%)
 Fragmente u. a. bei m/e 31 (9%), 32 (6%), 39 (7%), 41(17%), 42 (8%), 51 (5%), 52 (9%), 53(12%), 54 (6%), 59 (8%), 65 (7%), 67 (6%), 68 (6%), 69 (5%), 79 (7%), 80(17%), 81(13%), 82 (5%), 83 (6%), 93 (8%), 99 (9%), 106 (9%), 108(10%), 109(25%), 110(16%), 111 (5%), 134 (9%), 135(13%), 136(37%), 138 (8%), 139 (9%), 141(11%), 166(30%), 167(57%), 168(100%), 169(10%), 199(45%), 200 (5%)

Dünnschichtchromatogramm: R_f = 0,27 (Silicagel 0,25 mm, Lösungsmittel: Aether)

(XXIX)



Zu 1,292 gr (10,02 mMol) Thiocaprolactam *) (59a) (Schmelzpunkt: 110 - 112°C), gelöst in 30 ml abs. (dest. über Phosphorpentoxid) Methylchlorid, wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 2,115 gr (10,02 mMol) Brommalonester (59b) (gleiche Qualität wie in Vers. (XVIII)) in 20 ml abs. Methylchlorid gegeben. Danach wurde am Rotationsverdampfer bei 40°C eingeeengt, wobei ein IR-spektroskopisch identifiziertes Hydrobromid (59c) vom Schmelzpunkt 133 - 134°C (Zers.) auskristallisierte, das nach einstündigem Trocknen bei 0,01 Torr/Raumtemperatur 3,410 gr (Ausbeute: 100 % bezüglich Edukte (59a) und (59b)) wog.

*) hergestellt nach L. Ruzicka et al., Helv. 18, 659 (1935).

IR-Spektrum (CHCl_3): Banden u. a. bei 2960^{m} , $2870 - 2700^{\text{m}}$ (breit), 1755^{s} , 1635^{s} , 1440^{m} , 1170^{m} , 1115^{m} , 1065^{m} cm^{-1}

Hierauf wurden die 3,410 gr (10,02 mMol) des obigen Materials in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen und zweimal gegen je 30 ml einer gesättigten Kaliumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei 40°C eingengt. Dabei konnte ein flüssiges Rohprodukt erhalten werden, das langsam elementaren Schwefel abschied. Zur Vervollständigung der Schwefelabscheidung wurde während 90 Minuten auf dem Wasserbad auf 60°C erhitzt. Das so gewonnene, rohe Produkt (59f) wurde während 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und hierauf viermal mit je 5 ml Aether unter Erwärmen extrahiert, wobei 325 mgr eines aus elementarem Schwefel ^{*1)} bestehenden Rückstandes verblieben. Die vereinigten, öligen Extrakte wogen 2,198 gr und wurden an einer Säule (15-fache Menge Merck-Silicagel 0,05 - 0,20 mm) mit Aether chromatographiert. Dabei konnten 2,041 gr (90 % bezüglich Edukte (59a) und (59b)) eines dünn-schicht-chromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Aether) einheitlichen Produktes (59f) erhalten werden, das die folgenden analytischen und spektroskopischen Daten zeigte:

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$:	ber.	C 58,13	H 7,54	N 6,16
	gef.	C 58,27	H 7,53	N 6,27

IR-Spektrum (CCl_4): Banden u. a. bei 3260^{w} und 3155^{w} (konzentrationsunabhängige Bandenintensitäten), 2985^{m} , 2940^{s} , 2855^{m} , 1705^{s} dazu 1715^{s} , 1655^{s} , 1595^{s} , 1460^{m} , 1435^{s} , 1345^{m} , 1322^{m} , 1285^{s} , 1270^{s} , 1245^{s} , 1227^{s} , 1185^{m} , 1160^{s} , 1115^{s} , 1085^{s} , 1060^{s} , 1040^{s} , 1000^{w} , 980^{w} , 950^{w} , 875^{w} cm^{-1}

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 9,90 (s, breit, 1 H); 3,71 (s, breit, 6 H); 3,59 - 3,25 (m, 2 H); 3,67 - 2,42 (m, 2 H); 1,70 (s, breit, 6 H)

UV-Spektrum (EtOH): 245 nm (4500); 289 nm (22950)

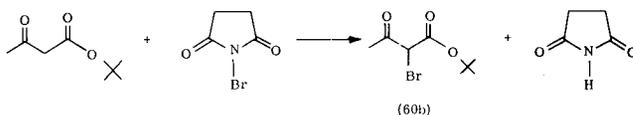
Massenspektrum: m/e $227(\text{M}^+)$ (36%), $228(7\%)$; = 19,5 % bez. $\text{M}^+ = 100\%$
Fragmente u. a. bei m/e 31(30%), 32(17%), 39(35%), 40(11%), 41(70%),

*1) Identifikation von Schwefel: vgl. Versuch (XXVIII).

42 (41%), 43(14%), 44 (6%), 45(14%), 51(10%), 52(18%), 53(28%),
 54 (37%), 55(39%), 56(10%), 57 (6%), 58(10%), 59(36%), 65(10%),
 66 (16%), 67(34%), 68(23%), 69(27%), 70 (9%), 77(10%), 78 (5%),
 79 (30%), 80(32%), 81(28%), 82(12%), 83 (7%), 91 (7%), 93 (7%),
 94 (15%), 95 (7%), 96(89%), 97 (9%), 106(12%), 107(16%), 108(25%),
 109(32%), 110 (9%), 111(11%), 122 (7%), 126 (7%), 127 (7%), 134 (8%),
 135(30%), 136(18%), 137(100%), 138(22%), 139 (6%), 163 (9%), 164(54%),
 165 (8%), 166(12%), 167(17%), 169(10%), 180 (6%), 194 (7%), 195(80%),
 196(92%), 197(10%), 227(36%), 228 (7%)

Dünnschichtchromatogramm: $R_f = 0,48$ (Silicagel 0,25 mm, Lösungsmittel: Aether)

(XXX)



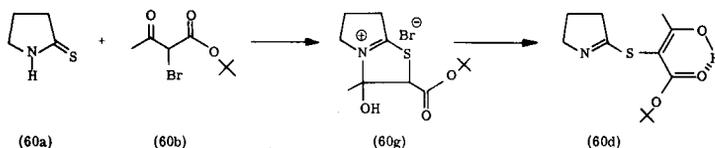
30,5 gr (0,193 Mol) Acetessigsäure-t-butylester (Fluka, purum) wurden in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst, 35,4 gr (0,199 Mol) N-Brom-succinimid (Fluka, purum, einmal aus Nitromethan kristallisiert, Schmelzpunkt: 173 - 174°C) zugegeben und das Reaktionsgemisch während 30 Min. auf Rückflusstemperatur gehalten. Das entstandene Succinimid wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Wasserstrahlvakuum entfernt. Die Destillation des so erhaltenen Rohproduktes (60b) bei 0,5 Torr ergab in der Hauptfraktion 29,9 gr (65 % d. Th.) einer farblosen, bei 68 - 70°C übergehenden, NMR-spektroskopisch reinen Flüssigkeit (60b), die die folgenden Daten zeigte:

IR-Spektrum (CHCl_3): Banden u. a. bei 2988^m, 2940^w, 1725^s, 1396^m, 1371^m, 1360^m, 1138^s, 842^m cm^{-1}

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 4,72 (s, 1 H); 2,42 (s, 3 H); 1,51 (s, 9 H)

Brechungsindex: $n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,455$

(XXXI)



4,740 gr (0,02 Mol) Bromacetessigsäure-t-butylester (60b) wurden in 10 ml abs. Aether (Fluka) gelöst und zu einer Lösung von 2,020 gr (0,02 Mol) Thiopyrrolidon (60a) (Schmelzpunkt: 114 - 115⁰C) in 30 ml abs. Aether/abs. Methylenchlorid (2/1) gegeben. Es entstand eine starke weisse Trübung; gleichzeitig fiel ein gelbes, öliges Produkt aus. Die Reaktionslösung wurde während einer Stunde stehen gelassen und darauf am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach zweistündigem Trocknen bei 0,04 Torr/Raumtemperatur erhielt man 6,760 gr (100 % bezüglich Edukte (60a) und (60b)) eines blassgelben, kristallinen Hydrobromids (60g) vom Schmelzpunkt: 145 - 146⁰C, das die folgenden spektroskopischen Daten zeigte:

IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei 3100^m (breit), 2970^s, 1735^s, 1595^s, 1373^s, 1315^s, 1150^s, 975^w cm⁻¹

2,227 gr (6,59 mMol) des obigen Hydrobromids (60g) wurden in 20 ml Methylenchlorid gelöst und bei Raumtemperatur zweimal mit je 10 ml halbkonzentrierter, wässriger Kaliumbicarbonatlösung extrahiert. Die Bicarbonatlösungen wurden nochmals mit 10 ml Methylenchlorid geschüttelt, die vereinigten organischen Phasen mit 20 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Hierauf wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das resultierende Rohprodukt während 10 Minuten bei 12 Torr/40⁰C getrocknet, worauf man 1,490 gr eines zähen, öligen Thioiminoesters (60d) erhielt, welcher gemäss Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Lösungsmittel: Aether) noch leicht verunreinigt war. Das Rohprodukt wurde an einer Säule (30-fache Menge Merck-Silicagel 0,05 - 0,20 mm) mit Aether chromatographiert. Man erhielt 1,281 gr (76 % bezüglich Edukte (60a) und (60b)) eines blassgelben, dünnschichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Aether) einheitlichen Kristallisats (Schmelzpunkt: 74 - 75⁰C). Zur Analyse gelangte eine zweimal bei 0,1 Torr/70⁰C sublimierte Probe vom Schmelzpunkt: 74 - 75⁰C.

$C_{12}H_{19}O_3NS$: ber. C 56,02 H 7,44 N 5,44 S 12,46
 gef. C 56,02 H 7,44 N 5,57 S 12,41

IR-Spektrum ($CHCl_3$): Banden u. a. bei 3438^W , 3355^m (konzentrationsunabhängige Bandenintensitäten); 3013^m , 2990^m , 2885^m , 1695^S , 1642^S , 1579^S , 1369^m , 1323^m , 1288^S , 1165^S , 1123^m , 1053^m , 981^m cm^{-1}

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ 8,86 (s, breit, 1 H); 3,66 (Triplett, breit, $J = 7,5$, 2 H); 2,91 - 2,55 (m, 2 H); 2,28 (s, 3 H); 2,32 - 1,78 (m, 2 H); 1,46 (s, 9 H)

UV-Spektrum (EtOH): 279 nm (17400)

Massenspektrum: m/e $257(M^+)$ (20%), 258 (5%; = 25% bez. $M^+ = 100\%$)
 259 (1,5%; = 8% bez. $M^+ = 100\%$)

Fragmente u. a. bei m/e 27 (5%), 28 (5%), 29(10%), 31 (9%), 41 (26%), 42 (7%), 43(19%), 55 (5%), 57(18%), 59(37%), 68 (5%), 70 (9%), 80 (5%), 109(10%), 110(19%), 112(15%), 113(99%), 114(21%), 115 (7%), 125 (7%), 127 (8%), 141(100%), 142(14%), 143 (6%), 151(18%), 152 (9%), 154(25%), 158(35%), 159(24%), 169(12%), 183 (6%), 184(10%), 225 (9%), 257(20%), 258 (5%), 259(1,5%)

Dünnschichtchromatogramm: $R_f = 0,56$ (Silicagel 0,25 mm, Lösungsmittel: Aether)

(XXXII)



1 gr (3,9 mMol) Thio-iminoester (60d) (Schmelzpunkt: $74 - 75^{\circ}C$) wurden in 70 ml abs. Benzol (dest. über Natrium) gelöst, 10,7 gr (39,7 mMol) Triphenylphosphin (Fluka, puriss.) und 4,2 ml (1 Äquivalent) einer 0,93 m Kalium-t-Butanolat/t-Butanol-Lösung zugegeben. Das Ganze wurde während 20 Stunden unter Stickstoff am Rückfluss gekocht.

Das Lösungsmittel wurde hernach am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt bei 0°C dreimal mit je 70 ml 2n Phosphorsäure gegen je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, wogen nach dem Einengen am Rotationsverdampfer 10,5 gr und erwiesen sich gemäss IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Lösungsmittel: Benzol/Hexan = 1/1) als Triphenylphosphin/Triphenylphosphinsulfid-Gemisch.

Die wässerig-saure Phase wurde mit festem Kaliumbicarbonat angebast und dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten Methylenchlorid-Phasen über wasserfreiem Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurden 446 mgr (50,6 % bezüglich (60d)) eines dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Lösungsmittel: Methylenchlorid) einheitlichen, flüssigen Materials (57f) erhalten.

Die zur spektroskopischen Charakterisierung gelangende Probe der aus diesem Ansatz gewonnenen Verbindung (57f) wurde einmal im Kugelrohr bei 110°C Ofentemperatur/0,001 Torr destilliert.

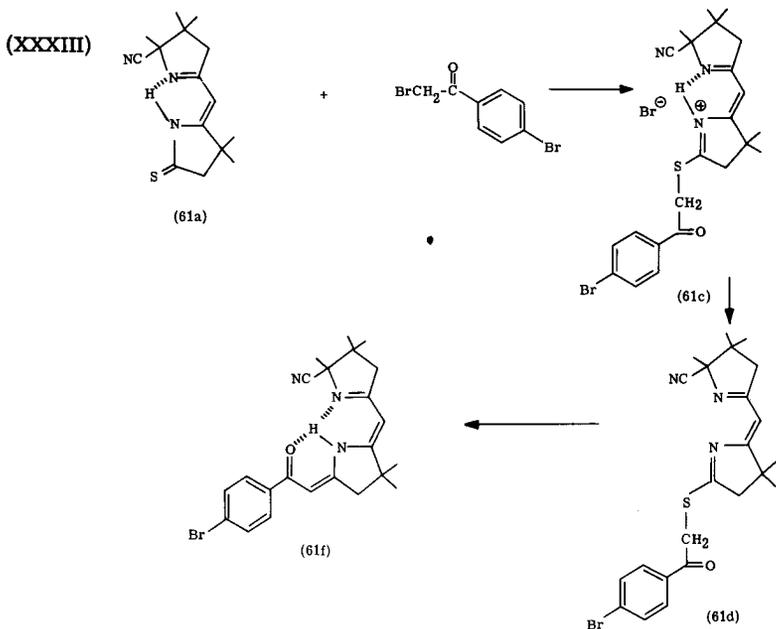
IR-Spektrum (CCl₄): Banden u. a. bei 3360^m, 2980^m, 2930^m, 2865^m, 1660^s, 1605^s, 1490^m, 1470^m, 1450^m, 1433^m, 1388^m, 1364^m, 1333^m, 1285^m, 1245^s, 1174^s, 1140^s, 1050^m, 1002^m, 976^m, 920^m, 910^w, 863^w cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 7,83 (s, breit, 1 H); 4,46 (s, 1 H); 3,49 (Triplet, breit, J = 6, 8, 2 H); 2,75 - 2,37 (m, 2 H); 2,23 - 1,75 (m, 2 H); 1,46 (s, 9 H)

UV-Spektrum (EtOH): 280 nm (18700)

Dünnschichtchromatogramm: R_f = 0,53 (Silicagel 0,25 mm, Lösungsmittel: Aether)

Dieses Material erwies sich gemäss IR-, NMR- und UV-Spektrum sowie im Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Aether) als identisch mit der aus Versuch (XXVII) erhaltenen Referenz (57f).



137,5 mgr (0,5 mMol) Thiolactam (61a) (Schmelzpunkt: 120 - 121^oC^{*)}, gelöst in 6 ml abs. Aether (Fluka, puriss.), wurden bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 139 mgr (0,5 mMol) p-Brom-phenacylbromid (Fluka, puriss., Schmelzpunkt: 111 - 112^oC) in 10 ml abs. Aether gegeben. Nach dem Mischen zeigte die resultierende Lösung im UV-Spektrum nur die Banden der beiden Edukte. Hierauf wurde der Aether auf dem Wasserbad abgedampft. Dabei bildete sich zuerst ein blassgelber Niederschlag, welcher beim vollständigen Einengen bei 50^oC zu einer gelben, öligen Masse verschmolz. Nach 15-minütigem Trocknen bei 0,05 Torr/Raumtemperatur wurden 278 mgr des Hydrobromids (61c) erhalten, das folgendes IR-Spektrum zeigte:

IR-Spektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei 2975^m, 2600^m (breit), 1685^m dazu 1700^S, 1610^S, 1585^S, 1480^S, 1420^m, 1400^m, 1383^m, 1319^m, 1291^m, 1268^m, 1157^m, 1123^m, 1073^m, 1010^m, 983^m, 954^w, 838^w cm⁻¹

*) hergestellt nach P. Wehrli, Diss. ETH.

Das obige Hydrobromid (61c) wurde nun in 15 ml abs. (dest. über Phosphor-pentoxid) Chloroform aufgenommen und zusammen mit 3 gr (7,6 Aequivalente Base bezüglich (61c)) Diisopropylamino-Polystyrol während 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Polymerbase wurde abfiltriert, das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das Rohprodukt während 5 Minuten bei 0,05 Torr/Raumtemperatur getrocknet. Man erhielt in quantitativer Ausbeute einen öligen, gelben Thioiminoester (61d), der die folgenden IR-spektroskopischen Daten zeigte:

IR-Spektrum (CHCl_3): Banden u. a. bei 2985^{S} , 1703^{m} dazu 1690^{S} , 1644^{m} , 1588^{S} , 1565^{m} , 1524^{S} , 1322^{m} , 1289^{S} , 1111^{S} , 1073^{m} , 987^{m} cm^{-1}

236 mgr (0,5 mMol) des rohen Thioiminoesters (61d) wurden in 10 gr Triäthylphosphit (Fluka, prakt., einmal destilliert) gelöst und die gelbe Reaktionslösung während 20 Stunden unter Stickstoff auf 70°C gehalten. Der grösste Teil des Lösungsmittels wurde bei 0,05 Torr/ 60°C abdestilliert und das verbleibende Rohprodukt (420 mgr) an einer Säule (40-fache Menge Merck-Silicagel 0,05 - 0,20 mm) mit Chloroform chromatographiert. Die folgende Zusammenstellung gibt Auskunft über die weitere Reinigung des eluierten Materials:

		<u>Verb. (61f)</u>
1) 53 mgr platereines Oel	<u>Kristallisation</u> aus $\text{MeCl}_2/\text{Hexan}$	44 mgr, gelb, kristallin Smp.: $203 - 204^{\circ}\text{C}$
2) 88 mgr nicht platerein	$\text{MeCl}_2/\text{Hexan}$	48 mgr, gelb, kristallin Smp.: $202 - 203^{\circ}\text{C}$
3) vereinigte Mutterlaugen von 1) und 2)	$\text{MeCl}_2/\text{Hexan}$	21 mgr Smp.: $202 - 203^{\circ}\text{C}$
total		113 mgr = 51 % =====

Zur Analyse gelangte eine dreimal aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisierte Probe vom Schmelzpunkt: $204 - 205^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{OBr}$:	ber.	C 62,73	H 5,95	N 9,54	Br 18,15
	gef.	C 62,80	H 6,03	N 9,59	Br 19,11

IR-Spektrum (CHCl_3): 3200^{W} (breit), 2988^{m} , 2945^{m} , 2882^{m} , 2238^{W} , 1630^{S} ,

1591^s, 1579^s, 1545^s, 1490^m, 1460^m, 1428^m, 1390^m, 1308^m, 1298^m, 1284^m,
1136^s, 1074^m, 1061^m, 1013^m, 855^m cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 13,20 (s, breit, 1 H); 7,94 - 7,44 (m, AA'BB'-System, 4 H); 6,03 (s, 1 H); 5,04 (s, 1 H); 2,69 (s, 2 H); 2,51/2,75 (AB-System, J = 15,5, 2 H); 1,73 (s, 3 H); 1,38 (s, 3 H); 1,30 (s, 6 H); 1,07 (s, 3 H)

UV-Spektrum (EtOH): 268 nm (24000); 383 nm (28200). 271 nm (22930);
387 nm (33900) nach Zugabe von 1 Tropfen CF₃COOH pro 3 ml

Massenspektrum: m/e 441 (M_{Br}⁺ 81)(49%), 442(15%; = 31% bez. M⁺ = 100%)

Fragmente u. a. bei m/e 18(100%), 41(31%), 42(11%), 43(30%),
44 (11%), 55(16%), 56(10%), 57(12%), 65(10%), 67(10%), 77(16%),
79 (11%), 91(13%), 105(10%), 108(16%), 132(10%), 144(10%), 145(26%),
149(11%), 153(14%), 155(15%), 157(14%), 158(10%), 183(45%), 185(42%),
199(15%), 200(16%), 214(21%), 217(23%), 240(10%), 241(13%), 256(12%),
330(20%), 332(18%), 368(15%), 370(16%), 385(13%), 397(42%), 398(13%),
399(44%), 414(12%), 424(92%), 425(24%), 426(90%), 427(23%), 439(49%),
440(16%), 441(49%), 442(15%)

Dünnschichtchromatogramm: R_f = 0,59 (Silicagel, 0,25 mm, Lösungsmittel: Essig-
ester.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) D.C.Hodgkin, J.Pickworth, J.H.Robertson, K.N.Trueblood, R.J.Prosen, J.G.White, *Nature* 176, 325 (1955)
- 2) D.C.Hodgkin, J.Kammer, J.Lindsey, M.Mackay, J.Pickworth, J.H.Robertson, C.B.Shoemaker, J.G.White, R.J.Prosen und K.N.Trueblood, *Proc. Royal Soc., Ser. A*, 242, 228 (1957)
- 3) E.Bertele, H.Boos, J.D.Dunitz, F.Elsinger, A.Eschenmoser, I.Felner, H.P.Gribi, H.Gschwend, E.F.Meyer, M.Pesaro und R.Scheffold, *Angew. Chem.* 76, 393 (1964)
- 4) Sir A.Todd et al., *J. chem. Soc.* 1959, 2123 und vorangehende Veröffentlichungen
- 5) A.W.Johnson, R.Grigg und P.van den Broek, *Chem. Comm.* 1967, 502 und vorangehende Veröffentlichungen
- 6) A.Eschenmoser, *Pure appl. Chem.* 7, 297 (1963);
A.Eschenmoser, R.Scheffold, E.Bertele, M.Pesaro und H.Gschwend, *Proc. Royal Soc., Ser. A*, 288, 306 (1965)
- 7) I.Felner, A.Fischli, A.Wick, M.Pesaro, D.Bormann, E.L.Winnacker und A.Eschenmoser, *Angew. Chem.* 79, 863 (1967)
- 8) D.Bormann, A.Fischli, R.Keese und A.Eschenmoser, *Angew. Chem.* 79, 867 (1967)
- 9) A.Fischli und A.Eschenmoser, *Angew. Chem.* 79, 865 (1967)
- 10) U.Locher, *Diss. ETH* (1964)
- 11) J.Wild, *Diss. ETH* (1964)
- 12) A.Wick, *Diss. ETH* (1964)
- 13) P.Löliger, *Diss. ETH* (1968)
- 14) W.Huber, *Diss. ETH* (1969)
- 15) P.Schneider, *Diss. ETH*, noch nicht erschienen
- 16) R.Wiederkehr, *Diss. ETH* (1968)
- 17) J.Tsuji, *Tetrahedron Letters* 3969 (1965)
- 18) M.C.Baird, D.N.Lawson, J.T.Mague, J.A.Osborn, G.Wilkinson, *Chem. Comm.* 1966, 129

- 19) J. Chatt und B. L. Shaw, J. chem. Soc. (A), 1966, 1437
- 20) J. Tsuji und K. Ohno, J. Amer. chem. Soc. 88, 3452 (1966)
- 21) J. Tsuji und K. Ohno, Tetrahedron Letters 4713 (1966)
- 22) J. Blum et al., J. Amer. chem. Soc. 89, 2338 (1967)
- 23) J. Tsuji und K. Ohno, Tetrahedron Letters 2173 (1967)
- 24) M. C. Baird, J. T. Mague, J. A. Osborn, G. Wilkinson, J. chem. Soc. (A), 1967, 1347
- 25) K. Ohno, J. Tsuji, J. Amer. chem. Soc. 90, 99 (1968)
- 26) M. C. Baird, C. J. Nyman und G. Wilkinson, J. chem. Soc. (A), 1968, 348
- 27) J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young und G. Wilkinson, J. chem. Soc. (A), 1966, 1711
- 28) J. F. Young, J. A. Osborn, F. H. Jardine und G. Wilkinson, Chem. Comm. 1965, 131
- 29) M. A. Bennett und P. A. Longstaff, Chem. and Ind. 1965, 846
- 30) F. A. Cotton, G. Wilkinson, Advanced Inorganic Chemistry 552 (1962)
- 31) L. Vallarino, J. chem. Soc. 1957, 2473
- 32) R. G. Hayter, Inorg. Chem. 1964, 301
- 33) J. P. Collman, W. Roper, J. Amer. chem. Soc. 88, 3504 (1966)
- 34) L. Vallarino, J. chem. Soc. 1957, 2287
- 35) L. Vaska, J. W. Di Luzio, J. Amer. chem. Soc. 83, 2784 (1961)
- 36) J. Chatt, B. L. Shaw, J. chem. Soc. (A), 1966, 1437
- 37) J. Tsuji, K. Ohno, J. Amer. chem. Soc. 90, 94 (1968)
- 38) L. Vaska, Science 140, 809 (1963)
- 39) A. Wick, Privatmitteilung
- 40) E. Bertele, Diss. ETH (1963)
- 41) Arbeitsbericht Harvard-University
- 42) T. Bogard, unveröffentlichte Arbeiten an unserem Laboratorium
- 43) L. Werthemann, Diss. ETH (1968)
- 44) F. Lynen, Federation Proc. 12, 683 (1953)
- 45) M. W. Cronyn, M. P. Chang, R. A. Wall, J. Amer. chem. Soc. 77, 3031 (1955)
- 46) G. E. Wilson, Tetrahedron Letters 2007 (1967)

- 47) F.W.Hoffmann, R.J.Ess, T.C.Simmons, R.S.Hanzel, J. Amer. chem. Soc. 78, 6414 (1956)
- 48) C.Walling, R.Rabinowitz, J. Amer. chem. Soc. 81, 1243 (1959)
- 49) C.Walling, O.H.Basedow, E.S.Savas, J. Amer. chem. Soc. 82, 2181 (1960)
- 50) D.C.Dittmer, S.M.Kotin, J. org. Chemistry 32, 2009 (1967)
- 51) P.Wehrli, Diss. ETH (1967)
- 52) D.B.Denney, M.J.Boskin, J. Amer. chem. Soc. 82, 4736 (1960)
- 53) C.C.J.Culvenor, W.Davies und N.S.Heath, J. chem. Soc. 1949, 282
- 54) R.E.Davies, J. org. Chemistry 23, 1767 (1958)
- 55) R.D.Schütz, R.L.Jacobs, J. org. Chemistry 23, 1799 (1958); 26, 3467 (1961)
- 56) N.P.Neureiter, F.G.Bordwell, J. Amer. chem. Soc. 81, 578 (1959)
- 57) E.B.Knott, J. chem. Soc. 1955, 916
- 58) J.Sandström, Ark. Kemi 8, 523 (1956); Svensk. Kem. Tidskr. 68, 131 (1956)
- 59) B.Roth, Angew. Chem., grüne Blätter, 79, 321 (1967)
- 60) Organic Reactions, Volume VI, 367
- 61) O.Fischer, Ber. deutsch. chem. Ges. 35, 3674 (1902)
- 62) F.M.Uber, F.Verbrugge, J. biol. Chemistry 136, 82 (1940)
- 63) W.Simon, Helv. 41, 1835 (1958)
- 64) B.T.Golding, Privatmitteilung

LEBENS LAUF

Am 5. August 1941 wurde ich als ältester Sohn des Paul und der Marie Dubs-Häusermann in Seengen (Aargau) geboren. Nach dem Besuch der Primar- und Bezirksschule meines Geburtsortes trat ich im Frühling 1957 in die Handelsabteilung der Kantonsschule Aarau ein, wo ich drei Jahre später mit dem Handelsdiplom entlassen wurde. Während der anschliessenden anderthalb Jahre besuchte ich das Realgymnasium der gleichen Schule, die ich nach abgelegter C-Maturitätsprüfung verliess. Gleich darnach begann ich das Studium an der Abteilung für Naturwissenschaften der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich, das ich im Herbst 1965 mit dem Diplom abschloss. Seit Januar 1966 arbeite ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Eschenmoser am organisch-chemischen Institut der ETH an der vorliegenden Promotionsarbeit.

Zürich, im Oktober 1968

Paul Dubs