Diss. Nr. 4074

Darstellung eines die Ringe B und C umfassenden Zwischenproduktes zur Synthese von Vitamin B_{12}

ABHANDLUNG

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften

der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

PETER LÖLIGER
dipl. Ing.-Chem. ETH
geboren am 29. Juli 1939
von Pratteln (Kanton Baselland)

Angenommen auf Antrag von

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

Juris Druck + Verlag Zürich
1968

Leer - Vide - Empty

Meinem Vater

und

Karin

in Dankbarkeit gewidmet

Leer - Vide - Empty

Meinem sehr verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. A. Eschenmoser,

danke ich herzlich für das stete Wohlwollen, die belehrende Führung und die unermüdliche Hilfe, die er mir bei der Ausführung der vorliegenden Promotionsarbeit jederzeit zuteil werden liess.

Den Herren Dr. A. Wick, Dr. H. Gschwend und Dr. B. T. Golding bin ich für das Ueberlassen wichtiger Unterlagen zu Dank verpflichtet.

Dem "Stipendienfonds zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie" danke ich für ein mir ausgerichtetes Stipendium.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung 9

Theoretischer Teil 12

I. Synthese eines optisch aktiven Vorläufers von Ring B und seine Chiralitätsverknüpfung mit einem Abbauprodukt des Cobyrinsäure-heptamethylesters 12

II. Verknüpfung der Ringe B und C 19

Experimenteller Teil 55

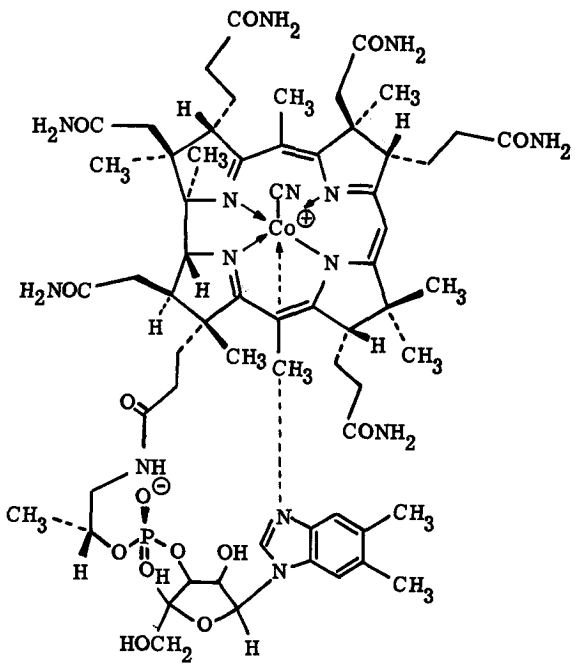
Zusammenfassung 119

Literaturverzeichnis 120

Leer - Vide - Empty

Einleitung

Es war eine Herausforderung an die synthetische organische Chemie, als im Jahr 1955 eine glanzvolle Röntgenanalyse[1)2)] praktisch ohne chemische Abbaumethoden zur Strukturaufklärung des Vitamins B_{12} (1) führte.

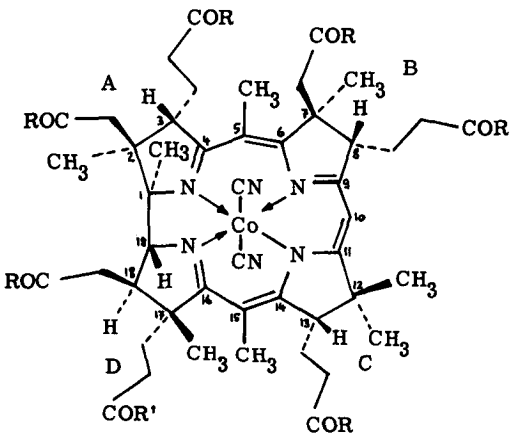


1

Im Mittelpunkt des synthetischen Interesses stand vorerst der makrocyclische Kern dieser komplizierten niedermolekularen Verbindung, der in unsubstituierter und nichtkomplexierter Form Corrin genannt wird. Seine Porphyrin-Aehnlichkeit ist offenkundig; als wichtigste Unterschiede sind die niedrigere Oxidationsstufe und die charakteristische direkte trans-Verknüpfung der Ringe A und D zu nennen.

Verschiedene Forschergruppen[3-6] wandten sich der Entwicklung von Synthesewegen zu dieser neuartigen Verbindungsklasse zu. Mit der Synthese des Nickel-II-(±)-1,8,8,13,13-Pentamethylcorrins konnte dieses Ziel im hiesigen Laboratorium erstmals erreicht werden[7].

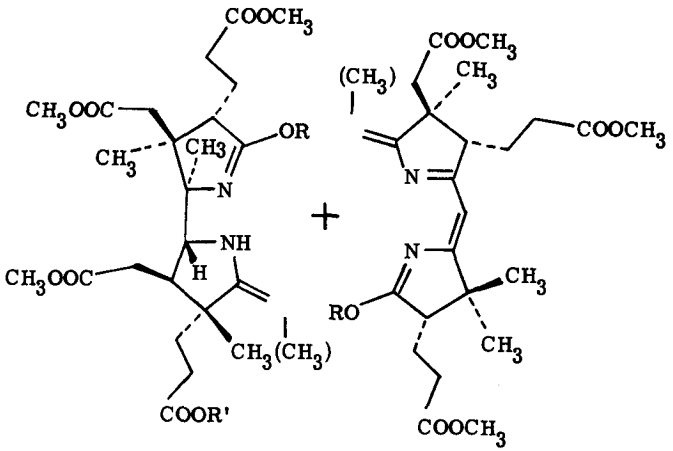
Neben weiteren Arbeiten zum Aufbau variierter corrinoider Systeme[8-23] wurde das Problem der Totalsynthese des Vitamin B_{12} bearbeitet. Friedrich et al.[24] gelang es, ausgehend von der natürlich vorkommenden Cobyrsäure (Faktor V_{1a}) (2a), Vitamin B_{12} darzustellen; die Cobyrsäure ist demnach als primäres Endprodukt einer Totalsynthese anzusehen.



2a R = NH_2, R' = OH

2b R = R' = OCH_3

Die Uebertragung des Synthesekonzepts, wie es in diesem Laboratorium in den Corrinarbeiten entwickelt worden ist, führt zum Problem, die beiden Partialstrukturen (3) und (4) (Schema 1) mit ihren neun voneinander unabhängigen asymetrischen Kohlenstoffatomen in kondensationsfähiger Form zu konstruieren. Die Methylgruppen in Stellung 5 und 15 im Vitamin B_{12} sollen dabei erst nach der Kondensation zum Corringerüst in dieses eingeführt werden.



Schema 1

Das Problem des Aufbaus der linken Teilstruktur wird im Laboratorium von Prof. R. B. Woodward an der Harvard Universität in Cambridge/Mass. intensiv bearbeitet und ist in einem fortgeschrittenen Stadium (Vortrag am "Symposium on Corrins" in Nottingham, England Juli 1967).

Die totalsynthetische Bearbeitung der rechten Partialstruktur bildete eine der Zielsetzungen am hiesigen Laboratorium. Mit den Arbeiten von J. Wild[25], U. Locher[26] und A. Wick[27] war das erste Zwischenziel, die Synthese einer Ring B-Teilstruktur, erreicht (siehe auch Schema 2). Die vorliegenden Untersuchungen, die zum wichtigen Teil das Ergebnis eines team work mit B. T. Golding darstellen, befassen sich mit der Weiterführung dieser Arbeiten zu einem (B-C)-Zwischenprodukt der geplanten Synthese.

THEORETISCHER TEIL

Vorbemerkung

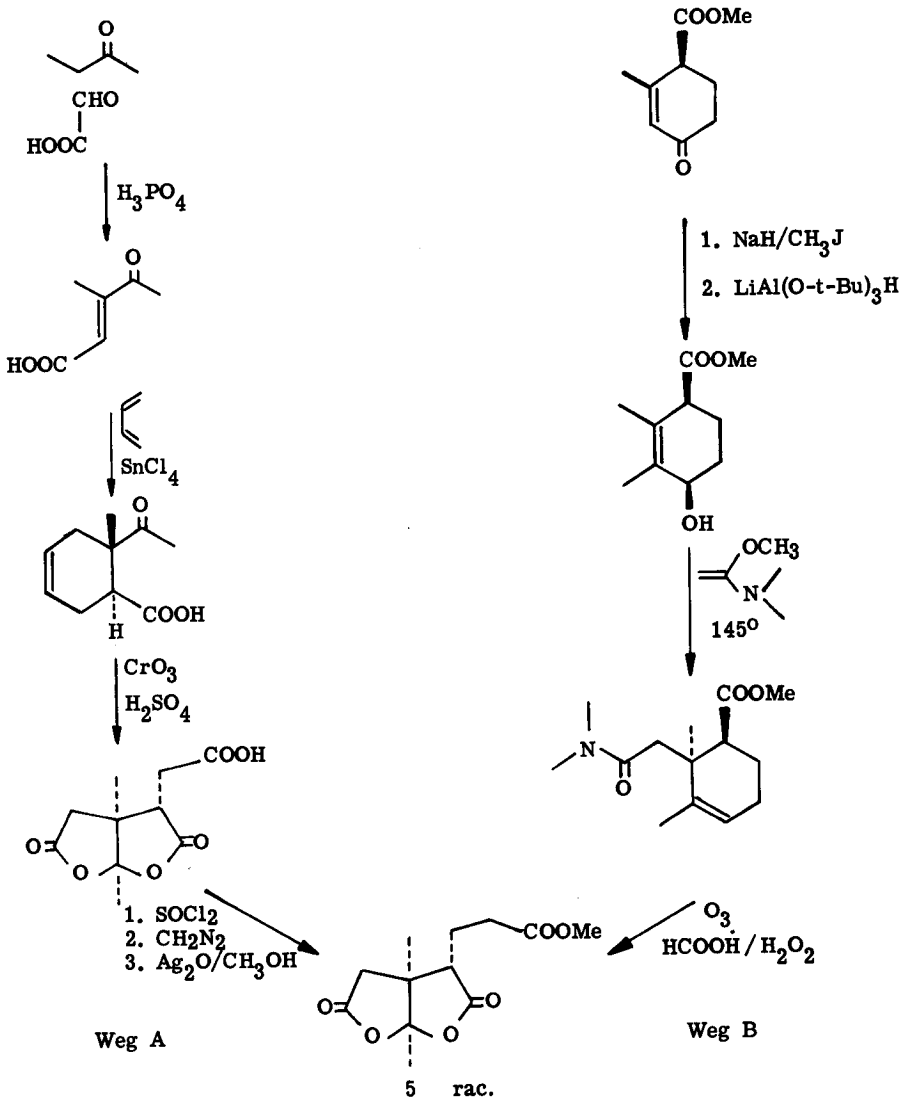
Sämtliche hier untersuchten Reaktionen wurden an optisch aktiven Verbindungen durchgeführt. Die Formelbilder sind der Klarheit wegen durchwegs der natürlichen Chiralität entsprechend gezeichnet, obwohl gewisse Untersuchungen in der enantiomeren Form (unnatürliche Reihe) vorgenommen wurden. In diesen Fällen wird im Text und besonders im praktischen Teil ausdrücklich auf diese Tatsache hingewiesen. Das Vorzeichen bei den Formelbildern gibt den Drehsinn der natürlichen Enatiomeren wieder.

Die Numerierung der Kohlenstoffe entspricht derjenigen im Corrin-Gerüst (siehe S. 10).

α und β haben die gleiche Bedeutung wie in der Steroidchemie (α unterhalb des Zeichenebene). Epimere Strukturen (immer an Kohlenstoff 8) sind mit der gleichen Nummer bezeichnet, wobei diejenigen mit β-Propionsäurerest zusätzlich mit E versehen sind.

I. Synthese eines optisch aktiven Vorläufers von Ring B und seine Chiralitätsverknüpfung mit einem Abbauprodukt des Cobyrinsäure-heptamethylesters

Zwei unabhängige Synthesewege zum racemischen Dilacton (5) sind von J. Wild[25], U. Locher[26] (Weg A) und A. Wick[27] (Weg B) in unserem Laboratorium beschrieben worden (vgl. Schema 2). Die Variante A, in präparativer Hinsicht einfacher und ergiebiger, wurde für die Bereitung des Nachschubs vorgezogen. U. Locher[26] führte auf der Stufe des Dien-Adduktes, der 6-Methyl-


O
CHO
HOOC
H_3PO_4
O
HOOC
$SnCl_4$
O
COOH
H
CrO_3
H_2SO_4
COOH
O
O
O
O
1. $SOCl_2$
2. CH_2N_2
3. Ag_2O/CH_3OH
Weg A
COOMe
O
1. NaH/CH_3J
2. $LiAl(O\text{-}t\text{-}Bu)_3H$
COOMe
OH
OCH_3
N
145°
COOMe
N
O
O_3
$HCOOH/H_2O_2$
Weg B
COOMe
O
O
O
O
5 rac.

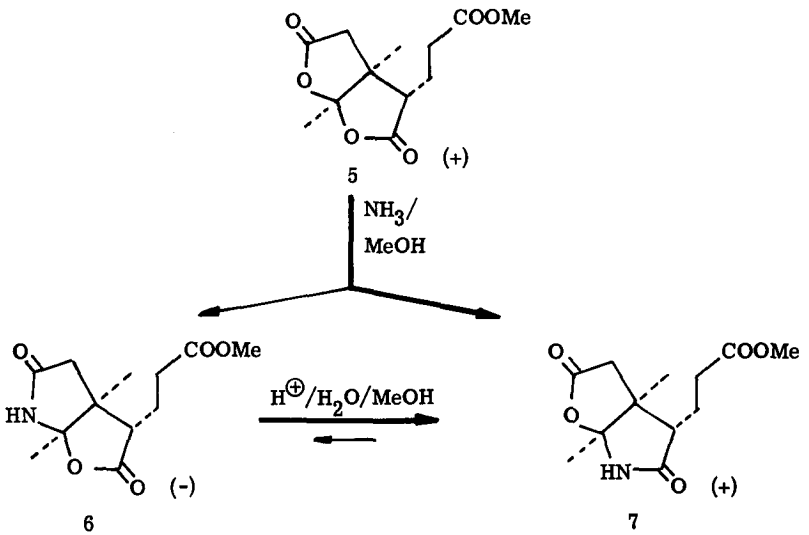
Schema 2

6-trans-acetyl-3-cyclohexencarbonsäure die Racematspaltung durch, während die Darstellung des optisch aktiven Dilactons (5) von R. Wiederkehr[28] abgehandelt werden wird.

Der in nächster Stufe durchgeführte Einbau des Stickstoffs in den substituierten Lactonring dieses Esters (5) zum bicyclischen Lacton-Lactam-Ester (7) (siehe Schema 3) verlief analog zur in der racemischen Reihe von A. Wick[27] vorgenommenen Umsetzung der entsprechenden Dilacton-Säure. Das (+)-Dilacton (5) vom Smp. 125-126°, während einer Stunde in gesättigtem ammoniakalischem Methanol bei Raumtemperatur gerührt, lieferte bevorzugt (7).

Wie NMR-spektroskopische Untersuchungen am Rohprodukt zeigten, (durch Vergleich der Methylgruppensignale bei δ = 1,20 für (6) und δ = 1,18 für (7)), lag das Isomere (6), gebildet durch nukleophilen Angriff des Ammoniaks am weniger substituierten Lactonring nur im Verhältnis von ungefähr 3:7 gegenüber (7) vor. Die Abtrennung des Hauptproduktes (7) gestaltete sich insofern schwierig, als es in den gängigen Lösungsmitteln besser löslich war und so die direkte Kristallisation aus dem Rohprodukt verunmöglichte. Die sorgfältige chromatographische Auftrennung an Silicagel lieferte das gewünschte Lacton-Lactam (7) in 65% Ausbeute. Die farblosen Kristalle vom Smp. 137,5-138° weisen eine Drehung von $[\alpha]_D$ = +55° (in Chloroform) auf; die spektroskopischen Eigenschaften im gelösten Zustand stimmen mit dem bekannten racemischen Lacton-Lactam (7) vgl.[27] überein. Sie seien wie folgt rekapituliert: Das IR-Spektrum ist charakteristisch durch die neu auftretenden (N-H)-Banden bei 3420 cm^{-1} (frei) und die breite Bande bei 3220 cm^{-1} (assoziert), durch die Lacton-Carbonylbande bei 1777 cm^{-1} sowie die sehr intensive Schwingung bei 1725 cm^{-1}, in der die Ester- und Lactamschwingung zusammenfallen. Die starke Fingerprint-Bande bei 910 cm^{-1} ist insofern von Bedeutung, als sie eine eindeutige Unterscheidung vom Isomeren (6) (siehe unten) erlaubt. Im NMR-Spektrum erscheinen die Signale der beiden Methylgruppen bei 1,18 resp. 1,58 ppm. Ein AB-System, zentriert um 2,68 ppm, mit einer Kopplungskonstante von 17,5 Hz wird durch die beiden geminalen Wasserstoffe im Lactonring gebildet.

Das in 16% Ausbeute isolierte isomere Lacton-Lactam (6) vom Smp. 148-149° ist negativ drehend ($[\alpha]_D$ = -36° in Chloroform). Sein IR-Spektrum ist bis auf Unterschiede im Fingerprint-Gebiet erwartungsgemäss sehr ähnlich mit demjenigen von (7). Die (N-H)-Schwingungen treten bei 3420 und 3200 cm^{-1}, die Carbonyl-Banden bei 1770 cm^{-1} (Lacton) und 1715 cm^{-1} (Ester und Lactam) auf.

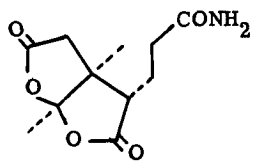


Schema 3

Charakteristisch sind die mittelstarke bei 950 cm^{-1} und die schwache Bande bei 920 cm^{-1}. Auch das NMR-Spektrum unterscheidet sich nur durch geringfügige Differenzen in den chemischen Verschiebungen, indem die Methylgruppen-Signale bei 1,20 und 1,60 ppm auftreten. Das um 22 Hz nach höherem Feld verschobene AB-System weist die gleiche Kopplungskonstante von 17,5 Hz auf.

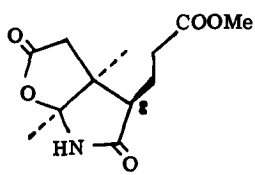
In grösseren Nachschubansätzen betrug die Ausbeute an reinem (7) knapp über 50%, während der Rest hauptsächlich als Gemisch von (6) und (7) anfiel. Dank dem Befund von H. Gschwend an unserem Laboratorium, dass die beiden isomeren Lacton-Lactame (6) und (7) säurekatalysiert äquilibrierbar sind (siehe R. Wiederkehr[28]), wobei das Gleichgewicht auf der Seite des gesuchten Isomeren (7) liegt, liess sich die Ausbeute jedoch leicht erhöhen: Das Gemisch von (6) und (7) wurde durch Kochen in 1n wässriger Salzsäure und Methanol während 24 Stunden äquilibriert und nach der Aufarbeitung und Veresterung mit Diazomethan erneut chromatographiert.

Die strukturisomere Zuordnung von (6) und (7) erfolgte bereits in der racemischen Reihe durch intramolekularen Einbau des Stickstoffs selektiv in den substituierten Lactonring ausgehend vom Säureamid (8) (siehe U. Locher[25]). Diese Reaktion ist inzwischen von R. Wiederkehr[28] an optisch aktivem Säureamid wiederholt und verbessert worden.



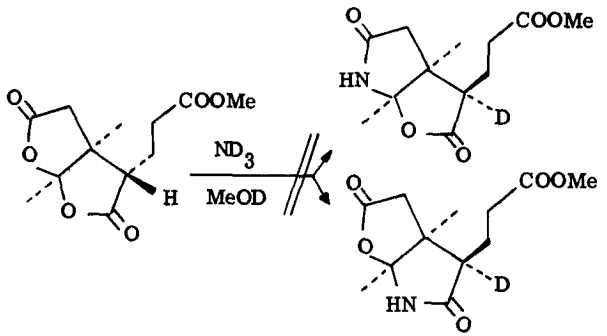
8

A priori war bei der Darstellung von (7) in ammoniakalischem Methanol die Möglichkeit nicht auszuschliessen, dass via basenkatalysierte Enolisierung die Konfiguration am Kohlenstoff 8 umgekehrt und anstatt (7) das dazu epimere Lacton-Lactam (7E) gebildet wurde.



7E

Wäre unter den Reaktionsbedingungen das Gleichgewicht eingestellt worden, müsste man annehmen, dass dieses eine Epimere 2-3 kcal/Mol stabiler ist. Diese auf Grund von Modellbetrachtungen recht unwahrscheinliche Annahme konnte auch mittels Experiment ausgeschlossen werden: Die Reaktion wurde in deuteriertem Methanol mit Deuteroammoniak durchgeführt und ein ohne Chromatographie gewonnenes, kristallines Gemisch von (6) und (7) untersucht. Die spektroskopischen Daten liessen einen, unter der Annahme der Enolisierung obligaten Einbau von Deuterium am Kohlenstoff 8 nicht erkennen.

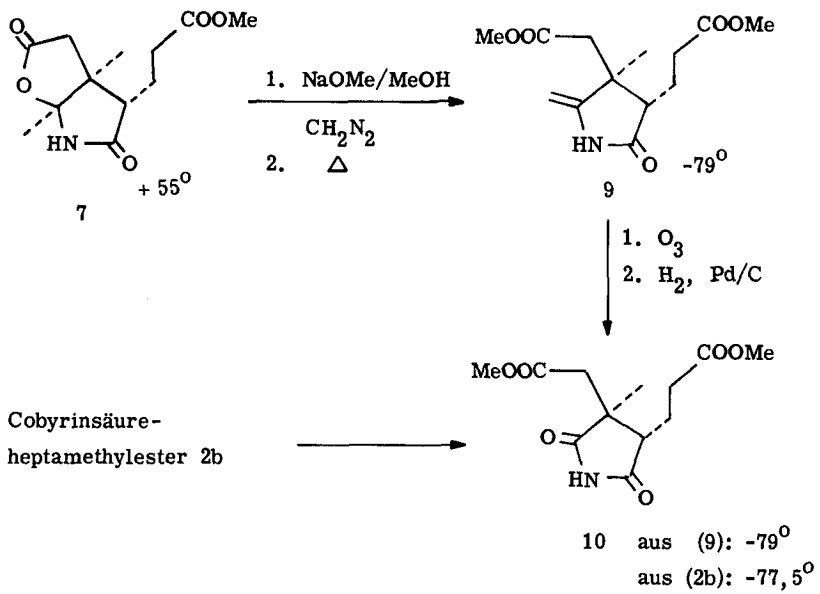


Schema 4

Als nächste Aufgabe stand die Verknüpfung der Chiralität mit der des natürlichen Vit. B_{12} bevor. Gemäss dem im Schema 5 dargestellten Reaktionsverlauf lässt sich, wie H. Gschwend erstmals zeigte, das (+)-Lacton-Lactam (7) in Methanol mit einer katalytischen Menge von Methanolat in Gegenwart von Diazomethan direkt in das (+)-Enamid (9) überführen[a].

Die Ozonolyse des öligen (+)-Enamids (9) verlief bei oxidativer Aufarbeitung unbefriedigend, die Ausbeute an Imid (10) konnte jedoch durch reduktives Aufarbeiten wesentlich gesteigert werden. Das zuerst, auch nach chromatographischer und destillativer Reinigung nur als Oel erhaltene (10), trotzte lange Zeit den angestrengten Kristallisationsversuchen, bis eine Probe schliesslich nach Kratzen und Stehenlassen langsam durchkristallisierte. Die reinen, weissen Nadeln haben einen Smp. von 62,5-63° und weisen den Drehwert von $[\alpha]_D = -79°$ (in Chloroform) auf. Im IR-Spektrum tritt die typische Doppelbande für Imide bei 1780 und 1730 cm^{-1} auf, letztere wird von der Estercarbonyl-Bande überlagert. Im NMR-Spektrum ist das AB-System der geminalen Wasserstoffe im Essigsäurerest, die sich in Nachbarschaft zu einem Assymetriezentrum befinden, mit einer Kopplungskonstante von 18 Hz deutlich sichtbar. Das Signal der Methylgruppe tritt bei

a) Die Ausführung dieser Stufe, sowie die Charakterisierung von (9) werden von R. Wiederkehr[28] beschrieben.



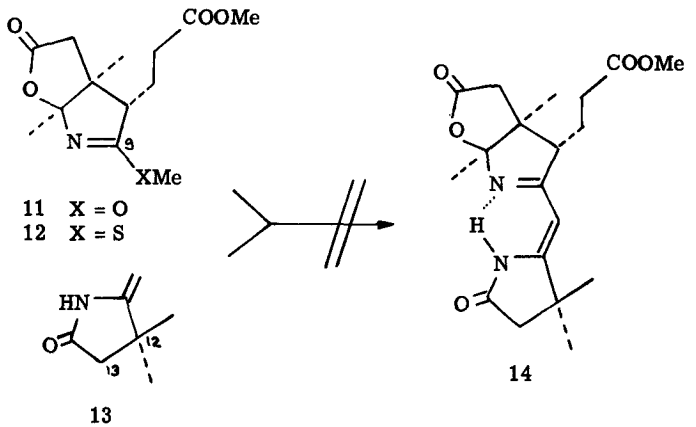
Schema 5

1,22 ppm auf, die 6 Methylprotonen der beiden Esterfunktionen als unaufgespaltenes Singulett bei 3,72 ppm.

T. Bogard[29] hatte in unserem Laboratorium aus den Ozonolyse-Produkten des von R. Keese[30] erstmals aus natürlichem Vit. B_{12} hergestellten kristallinen Cobyrinsäure-heptamethylesters (2b) unter anderem ein Oel isolieren können, dessen spektroskopische und dünnschichtchromatographische Daten und besonders dessen Drehwert ($[\alpha]_D$ = -77,5°) mit demjenigen des Imids (10) übereinstimmten. Es gelang mittels eines Impfkristalles von synthetischem (10) das Vit. B_{12} Abbauprodukt aus Aether/Pentan zu kristallisieren. Die dabei erhaltenen weissen Nadeln erwiesen sich als in jeder Beziehung identisch mit der synthetischen Verbindung. Damit war die angestrebte Chiralitätsverknüpfung zwischen einem synthetischen und natürlichen Ring B-Derivat erreicht.

II. Verknüpfung der Ringe B und C

Ein Problem von zentraler Bedeutung stellte sich nun in der Verknüpfung des Ring-B-Vorläufers (7) mit einem dem Ring C entsprechenden Monocyclus zur rechten Partialstruktur (4). Aus den Corrinsynthesen im hiesigen Laboratorium stand im Enamid (13)[a] ein hinsichtlich sterischer Verhältnisse (2 geminale Methylgruppen am Kohlenstoff 12) gutes Modell für den Ring C in ausreichender Menge zur Verfügung. Der fehlende Propionsäurerest (und damit das fehlende Chiralitätszentrum) im Kohlenstoff 13 sollte die nukleophile Reaktivität des Enamid-Systems nicht wesentlich beeinflussen. Als erstes wurde daher die Synthese der Verbindung (14) angestrebt.



Schema 6

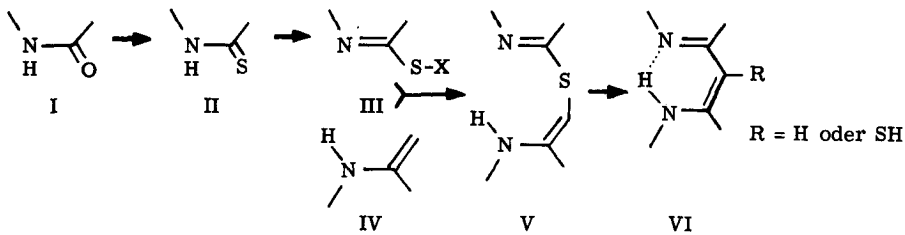
Es lag nahe, die Iminoesterkondensationen, welche beim Aufbau der Corrine eine entscheidende Rolle gespielt hatten, auf unser Problem zu übertragen. Zu diesem Zweck müsste Lactam (7) in den entsprechenden Iminoester überführt und der erhöhte elektrophile Charakter des trigonalen Kohlenstoffs 9 zu einer

a) Darstellung siehe E. Bertele[31], R. Scheffold[32] und P. Wehrli[19].

direkten Kondensation mit dem deprotonierten nukleophilen Enamin-Systems von (13) ausgenützt werden.

Sehr eingehende Versuche vor allem von H. Gschwend[33] in dieser Richtung blieben aber erfolglos. Auch eine Aktivierung der elektrophilen Komponente durch Ueberführung in das Thio-Analogon (12) zeitigte wie verschiedene weitere Varianten nicht das gewünschte Resultat. Daher war es nötig nach einem neuen, diese Schwierigkeiten überwindenden Konzept zu gelangen.

Im Schema 7 ist das Reaktionsprinzip dargestellt, das schliesslich zum Erfolg führte. Sie enthält folgende wesentlichen Schritte: Ein Lactam wird ins Thio-Analoga (II) überführt und dieses zu einem S-X-Derivat (III) aufoxidiert, wobei X irgendein Nukleofug sein kann. Das nun auf den Schwefel verschobene elektrophile Zentrum reagiert mit dem nukleophilen Enamin unter Abspaltung von H -X zu einer schwefelgebrückten Verbindung (V). Deren reaktive Zentren besitzen die gleiche Anordnung, wie die der Komponenten für eine Iminoesterkondensation. Der entscheidende Unterschied liegt jedoch darin, dass sie durch die "Schwefelbrücke" in fixierte Nähe zueinander gebracht sind und so in intramolekularer Reaktion die C-C-Knüpfung über ein hypothetisches Episulfid-Derivat (vgl. Schema 14) zum gesuchten vinylogen Amidinsystem (VI) möglich ist.



Schema 7

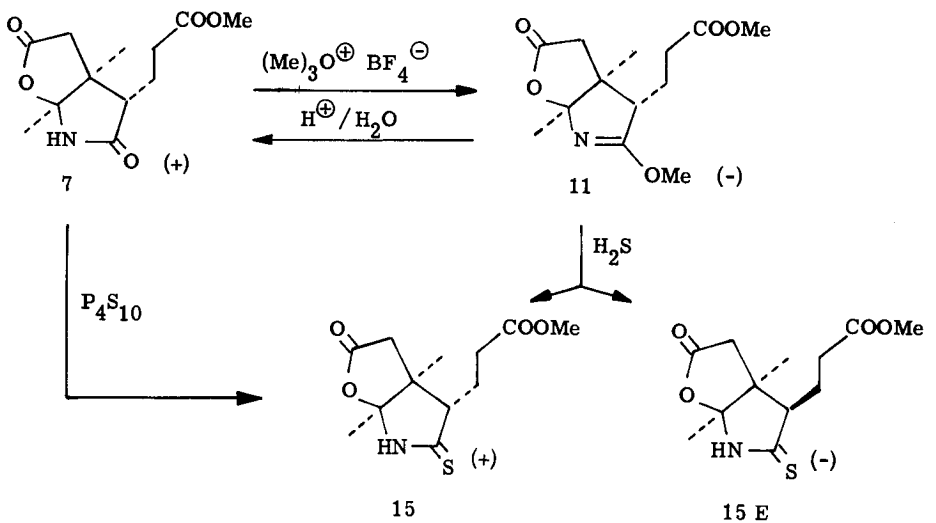
Bevor auf die neuartige Kondensationsmethode eingegangen wird, sei die Darstellung des Thiolactams (15) beschrieben.

Schon im Hinblick auf die Kondensationsversuche mit Iminoester resp. Thioiminoester wurde das Lactam (7) in das Thiolactam (15) via den Iminoester (11) überführt (A. Wick und H. Gschwend). Dabei kann die elektrophile Reakti-

vität der Iminoester, wie W. Häusermann[34] gezeigt hat, ausgenützt werden, indem diese mit Schwefelwasserstoff unter milden Bedingungen zu den entsprechenden Thioamiden umgesetzt werden (siehe Schema 8).

Zur Darstellung des Iminomethylesters (11) wurde gemäss der von H. Meerwein[35][36] beschriebenen Methode (7) mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat behandelt. Der Aethyllactimäther, wegen der leichten Zugänglichkeit von Triaethyloxonium-tetrafluoroborat eigentlich einfacher darzustellen, ist nicht vorzuziehen, da unter den Reaktionsbedingungen mit der Methylestergruppe in der Propionsäureseitenkette partielle Umesterung eintritt und Gemische entstehen.

Das in praktisch quantitativer Ausbeute erhältliche Produkt (11) hat in reinster Form einen Smp. von 97-98°. Es ist in der unnatürlichen Reihe positiv drehend $[\alpha]_D = +93,5^{\circ}$. Im IR-Spektrum ist das neue Auftreten der starken, der (C=N)-Streckschwingung zuzuordnenden Bande bei 1630 cm^{-1} charakteristisch. Das neu erscheinende Singulett im Kernresonanzspektrum bei 3,86 ppm ist wahrscheinlich der ($-OCH_3$)-Gruppe des Iminoesters zuzuordnen, während das Signal der zweiten Estermethylgruppe beinahe unverändert bei 3,69 ppm auftritt.



Schema 8

Die quantitative Rückgewinnung von (7) aus dem Iminoester (12) durch säurekatalysierte Hydrolyse beweist, dass die Konfiguration am Chiralitätszentrum erhalten geblieben ist.

Die Thiolyse zum Thiolactam (15) bereitete einige präparative Schwierigkeiten. Die zur Reaktion nötigen Bedingungen, flüssiger Schwefelwasserstoff (Autoklav) ohne Lösungsmittel bei Raumtemperatur mit einer katalytischen Menge Trifluoressigsäure, führten zum epimeren Thiolactam (15E) als Nebenprodukt und schwer auszuschliessendes Wasser bildete das Lactam (7) zurück. Die Ausbeute an isoliertem, gewünschtem Produkt konnte nicht über 62,4% gesteigert werden. Das gut kristallisierende Thiolactam (15) vom Smp. 138-139°, $[\alpha]_D = +118°$ (in Chloroform) zeigt im IR-Spektrum als hervorstechendes Merkmal das Auftreten der starken Thioamidbande bei 1470 cm^{-1}. Das Verschwinden des Lactamcarbonyls ist an den nun gleich intensiven Banden bei 1780 und 1730 cm^{-1} (Lacton- und Estercarbonyl) erkennbar. Das Thiolactam ist UV-aktiv mit einem Absorptionsmaximum bei 267 nm (13'900), während das NMR-Spektrum gegenüber dem Lactam (7) nur unwesentliche Unterschiede in den chemischen Verschiebungen aufweist. Im Massenspektrum ist der Molekular-Pik von m/e = 271 von grösster Intensität.

Das in 5% Ausbeute isolierte, im Dünnschichtchromatogramm eine gegenüber (16) kleinere Retention aufweisende epimere Thiolactam (15E) schmilzt bei 162-163°. Sein Drehwert weist gegenüber (15) ein entgegengesetztes Vorzeichen auf und beträgt in der unnatürlichen Reihe $[\alpha]_D = +20,4°$. Während das eine, bei tieferem Feld erscheinende, Methylgruppen-Singulett bei 1,62 ppm in (15) und (15E) chemisch genau gleich verschoben wird, ist das Signal bei 1,16 ppm des Thiolactams (15) im Epimeren (15E) um 17 Hz nach tieferem Feld verschoben. Diese Beobachtung erlaubt es, dieses Signal mit grosser Wahrscheinlichkeit der Methylgruppe in α-Stellung zum Asymmetriezentrum am Kohlenstoff 8 zuzuschreiben. Eine Beurteilung der magnetischen Umgebung führt zum gleichen Resultat, indem die in beiden Epimeren gleich verschobene Methylgruppe durch die Nachbarschaft von Sauerstoff und Stickstoff mehr entschirmt sein sollte.

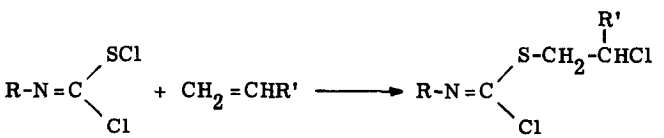
Eine in unserem Laboratorium von D. Miljkovic an einem andern Beispiel erfolgreich durchgeführte direkte Schwefelung mit Phosphorpentasulfid gab den Anstoss, diese alte Methode[37], auch in unserem Fall anzuwenden. Sie erwies sich als überaus ergiebig: 48-stündiges Rühren des Lactams (7) in Tetrahydrofuran mit einem Ueberschuss an Phosphorpentasulfid bei Raumtemperatur lieferte

das Thiolactam (15) in 85% Ausbeute, ohne dass das Epimere (15E) gebildet wurde. Das so in einstufiger Reaktion erhaltene (15) erwies sich in jeder Beziehung als identisch mit dem aus der Thiolyse des Lactimäthers erhaltenen Produkt.

Nachdem nun das Thioamid (15) in guter Ausbeute zur Verfügung stand, musste nach präparativ gangbaren Wegen für das in Schema 7 dargelegte Kondensationsprinzip gesucht werden. Als erstes Ziel drängte sich dabei die Synthese der schwefelgebrückten Verbindung (V) auf. Da deren Beständigkeit nicht voraussagbar war, musste jedoch auch mit eventuellen Folgeprodukten, z.B. im glücklichen Fall mit dem gesuchten System (VI, R = H) oder einem Produkt der Struktur (VI, R = SH) gerechnet werden.

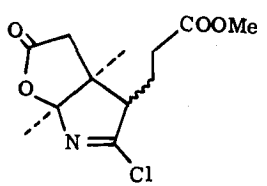
Die grosse Reaktionsfähigkeit der Sulfenylhalogenide gegenüber Olefinen[38-41] ist bekannt. Die Bildung von 1:1 Addukten ist so allgemein, dass die kristallinen Reaktionsprodukte mit 2,4-Dinitrobenzolsulfenylchlorid zur Charakterisierung[38] von Olefinen verwendet werden können. In einigen Fällen wurde die spontane Abspaltung von Halogenwasserstoff im Addukt beobachtet.

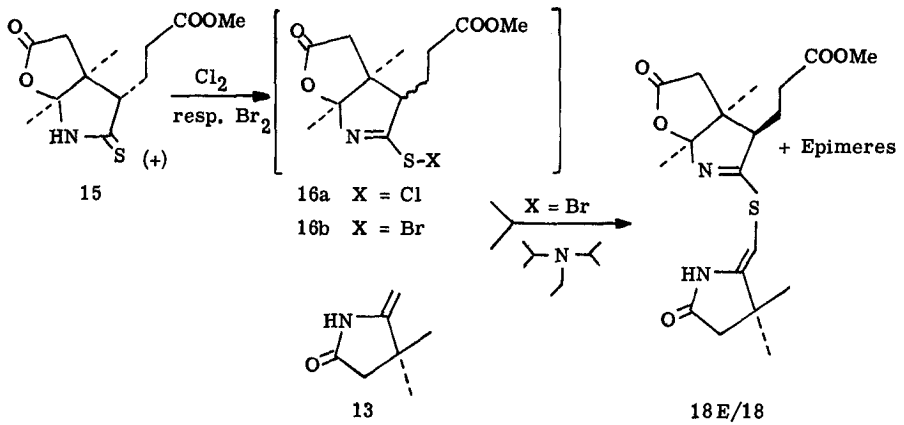
E. Ottmann und H. Hooks[42] veröffentlichten, während unsere Arbeiten im Gange waren, die Addition von Olefinen an das System der N-alkyl-S-chlorisothiocarbamoylchloride, das dem von uns angestrebten verwandt ist.



Unsere Versuche, das Thioamid (15) über das intermediär darzustellende Sulfenylchlorid (16) mit dem Enamid (13) zur schwefelgebrückten Verbindung (14) zu verknüpfen (siehe Schema 9), führten nicht zu nachweisbaren Kondensationsprodukten.

Einige Hinweise (z.B. Auftreten einer IR-Banden bei 1605 cm^{-1} bei der Chlorierung von (15), nachweisbare Mengen vom Ausgangsmaterial bei Verwendung von 1 Mol Cl_2) gaben zur Vermutung Anlass, dass das intermediär gebildete (16a) mit Chlor zum Iminchlorid (17) weiterreagiert.





Schema 9

Hingegen gelang es, über (16b) mit dem stärkeren Nukleofug X=Br, erstmals die Schwefelbrücke aufzubauen.

Das Thioamid (15) wurde bei 0° mit einem Aequivalent Bromlösung behandelt und das ausgefallene Hydrobromid von (16b) unter Verwendung der spezifischen Protonenbase[43] Diisopropyläthylamin mit (13) kondensiert. In 9% Ausbeute konnte chromatographisch ein Produkt als Oel isoliert werden, das im IR-Spektrum zwei neue charakteristische mittelstarke Banden bei 1655 und 1570 cm^{-1} aufwies (C=C- und C=H-Streckschwingung). Die Lactoncarbonylbanden (1775 cm^{-1}) war noch vorhanden; die Banden bei 1725 cm^{-1} zeigte durch ihre starke Intensität das Zusammenfallen zweier Schwingungen (Ester- und Lactamcarbonyl) an. Weiter war das Vorhandensein der freien und assozierten (N-H)-Schwingung aufschlussreich (3400 resp. 3200 cm^{-1}).

Das UV-Absorptionsmaximum war mit 254 nm (8000) überraschend tief. Die dünnschichtchromatographisch einheitliche Substanz erwies sich im NMR-Spektrum jedoch (durch Integration in der Methylgruppenregion) als ein ca. 1:2 Gemisch der beiden epimeren Sulfide (18) und (18E). Durch Vergleich mit dem Spektrum der später auf anderem Weg rein dargestellten Verbindung (18E) lassen sich die beiden grösseren Singulette bei 1,27 und 1,42 ppm, dem Epimeren (18E) mit einem

β-Propionsäureesterrest zuschreiben. Die kleinern Methylgruppen-Singulette des Sulfids (18) hingegen treten bei 1,18 und 1,57 ppm auf. Für die Strukturzuordnung sind weiter folgende Signale wesentlich: das Singulett (6 Protonen, 2 Methylgruppen vom Enamid) bei 1,34 ppm, das Singulett bei 2,40 ppm von den geminalen Wasserstoffen am ankondensierten Enamid stammend, und natürlich das Signal des Vinylprotons bei 5,37 ppm.

Leider blieben zahlreiche Versuche, die Darstellung von (18) resp. (18E) auf diesem Weg zu reproduzieren, erfolglos. Dennoch war die Kenntnis gewisser spektroskopischer Daten des gesuchten Produkts für das Fortschreiten der weiteren Arbeit von grosser Nützlichkeit.

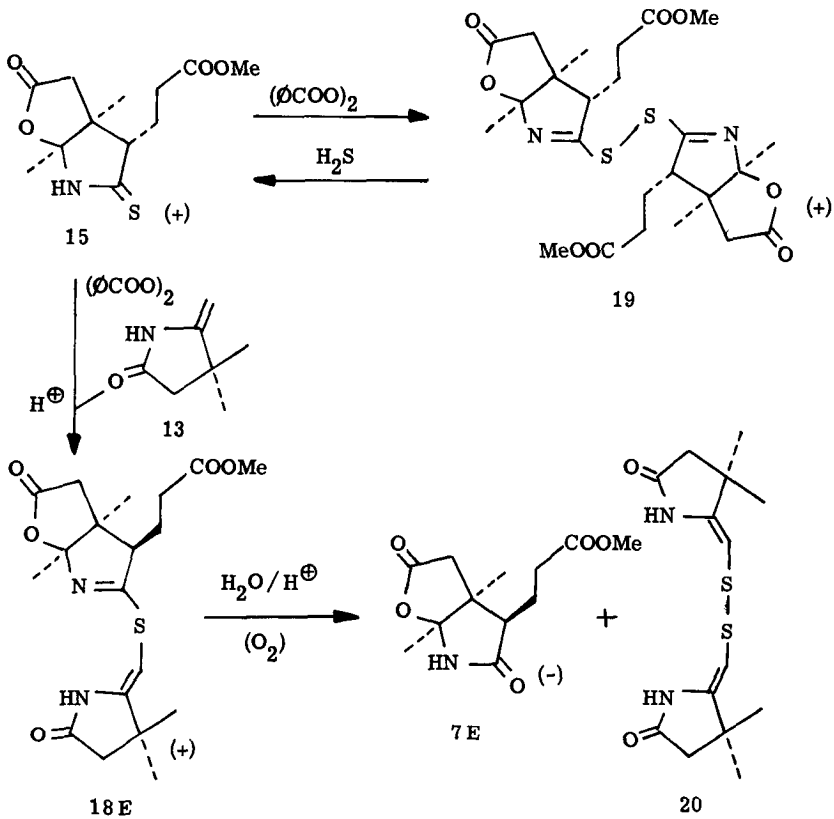
An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass der in Schema 9 angegebene Reaktionsverlauf nicht als bewiesen angesehen werden darf. Vielmehr deutet die später erfolgreiche Variante über ein intermediär gebildetes Disulfid (19) (siehe Schema 10) folgende Möglichkeit an: Brom kann das Thioamid (15) z.T. zum Disulfid (19) oxidiert haben, das eine Kondensation mit dem Enamid (13) eingegangen ist. In der Literatur ist die Darstellung von Disulfiden aus den entsprechenden Thioamiden mittels Jod[44)45)] bekannt, ebenfalls eine analoge Oxidation eines Thioharnstoffes mit Brom[46)].

Die Literaturbeobachtung von B. T. Golding, dass F. Hodosan und N. Serban[47)] mittels Perbenzoesäureanhydrid N,N'-Diphenylthioharnstoff glatt zum Disulfid oxidieren konnten, veranlasste uns, den Weg über ein entsprechend oxidiertes Zwischenprodukt für unsere Kondensation ins Auge zu fassen. Im Prinzip ist das symmetrische Disulfid nur ein Spezialfall der allgemeinen Formulierung R-S-X. Ionische Spaltung der Schwefel-Schwefel-Bindung von Disulfiden, sowohl elektrophil wie nukleophil induziert, sind in grosser Zahl bekannt[48)49)]. A. P. Lien, D. A. McCaulay und W. A. Proell[49)50)] beschreiben die säurekatalysierte Reaktion zwischen Disulfiden und Aethylen:

$$R\text{-}S\text{-}S\text{-}R \;+\; CH_2{=}CH_2 \xrightarrow{H^+} R\text{-}SCH_2\text{-}CH_2S\text{-}R \quad ,$$

die mit unserem Problem verwandt ist.

Neben schwefelgebrücktem Produkt wird bei der nukleophilen Substitution am einen Schwefel des Disulfids oder des protonierten Disulfids 1 Mol Thioamid zurückgebildet, das jedoch wenn möglich im gleichen Reaktionsgemisch wieder aufoxidiert und einer Kondensation zugänglich gemacht werden kann.



Schema 10

Neben der direkten Kondensation des Disulfids (19) mit dem Enamid (13) ist auch eine Weiteroxidation mittels Halogen zum Sulfenylhalogenid (entsprechend (16) und (17)) denkbar, die ohne Bildung von Halogenwasserstoff erfolgen sollte. Diese ursprünglich in Betracht gezogene Möglichkeit konnte jedoch nicht realisiert werden.

Die Oxidation des Thioamids (15) mit Benzoylperoxid (siehe Schema 10) lieferte in schneller Reaktion das symmetrische Disulfid (19) in praktisch quantitativer Ausbeute. Es liess sich in kristalliner Form mit einem Schmelzpunkt von 121,5-123,5^{o} und einem Drehwert von $[\alpha]_D = -173^{o}$ (in Chloroform, unnatürliche Rei-

he) gewinnen. Im IR-Spektrum sind die den (N-H)-Schwingungen zuzuordnenden Banden zwischen 3400-3100 cm^{-1} verschwunden, ebenso wie die Thioamid-Bande bei 1470 cm^{-1}. Dafür tritt eine neue Bande, die der (C=N)-Streckschwingung, bei 1590 cm^{-1} auf. Das UV-Absorptionsmaximum ist um 53 nm auf 214 nm (10'200) hypsochrom verschoben. Das fehlende (N-H)-Singulett und die in ihrer chemischen Verschiebung (1,22 und 1,49 ppm) veränderten, nun je 6 Protonen repräsentierenden Methylgruppensignale sind die wesentlichen Merkmale des NMR-Spektrums. Das ermittelte Molekulargewicht von 532 steht in guter Uebereinstimmung mit dem errechneten (540,6). Im Massenspektrum tritt ein Molekular-Pik nicht auf. Vielmehr wird die S-S-Bindung vollständig gespalten und das stärkste Fragment (M=271) ist das protonierte Produkt dieser Reaktion. In diesem Zusammenhang ist das unterschiedliche Verhalten des später beschriebenen Disulfides (20) (siehe auch Schema 10) von Interesse, das bei analogen Aufnahmebedingungen einen starken Molekular-Pik aufweist. Djerassi et al.[51] publizierten kürzlich das massenspektrometrische Verhalten einer Reihe von Thiuramdisulfiden, die in den meisten Fällen einen deutlichen Molekular-Pik geben.

Das Disulfid (19) lässt sich sehr einfach durch Einwirken von gelöstem Schwefelwasserstoff bei 0° während einer Stunde in das Thiolactam (15) zurückführen. Das so gewonnene kristalline (15) zeigt einen depressionslosen Mischschmelzpunkt mit authentischem (15) und ist auch dünnschichtchromatographisch sowie IR-spektroskopisch mit diesem identisch.

Die Frage nach der Kondensierbarkeit des Disulfids mit dem Enamid (13) beantwortete das Experiment: Wurde zu der Reaktionslösung von Thioamid (15) mit Benzoylperoxid das Enamid in 1,5-fachem Ueberschuss und eine katalytische Menge Chlorwasserstoff zugegeben, konnten 69% kristallines Kondensationsprodukt (18E) isoliert werden. Das Produkt (18E) weist gegenüber dem Disulfid (19) invertierte Konfiguration am Kohlenstoff 8 auf. Die Reaktion war bei Raumtemperatur innert Stunden beendet, ohne Anwesenheit von Chlorwasserstoff verlief sie wesentlich langsamer. Bei dieser Gelegenheit wurde beobachtet, dass über Phosphorpentoxid destilliertes Methylenchlorid bereits, gemessen an seiner katalytischen Wirksamkeit eine beträchtliche Konzentration ($\sim 10^{-4}$ molar) von Chlorwasserstoff enthält. Kleinversuche am Disulfid (19), mittels Dünnschichtchromatogramm und IR-Spektrum verfolgt, zeigten, dass in neutraler Lösung praktisch keine Reaktion mit dem Enamid (13) erfolgte. Katalyse mit Benzoesäure liess die Kondensation, wenn auch in kleinerer Geschwindigkeit als bei Anwesenheit von

Chlorwasserstoff ablaufen. Im weiteren wurde getestet, dass das Enamid (13) unter den Reaktionsbedingungen stabil gegen Benzoylperoxid ist (B. T. Golding).

Wegen der enormen Hydrolyseempfindlichkeit der schwefelgebrückten Verbindung musste streng auf Ausschluss von Wasser geachtet werden. Die chromatographische Aufarbeitung wurde, um Racemisieren des Chiralitätszentrums 8 zu vermeiden, stets im Kühlraum (2°) schnell und mit absolutierten, säurefreien Lösungsmitteln vorgenommen. Trotz dieser Vorsichtsmassnahmen muss jedoch ein kleiner Verlust durch auf der Säule zurückgehaltenes Material in Kauf genommen werden; er ist beim Chromatographieren bei Raumtemperatur beträchtlich höher. Da NMR-spektroskopische Untersuchungen am Rohprodukt ausgeblieben sind, kann nicht mit Sicherheit das Vorhandensein des Epimeren mit α -Propionsäureester (18) im Rohprodukt angenommen werden. Doch machen dies die Beobachtungen bei der Kondensation des Ring C -Enamids (25) wahrscheinlich.

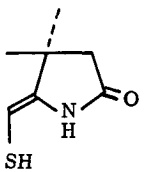
Reines Sulfid (18E) schmilzt bei 154-156°. Seine spezifische Drehung weist das gleiche Vorzeichen wie (15) auf und beträgt $\alpha_D = -89^{o}$ (in Chloroform, unnatürliche Reihe). Das IR-Spektrum ist bis auf kleine Unterschiede im Fingerprintgebiet identisch mit dem schon diskutierten IR-Spektrum des Epimerengemisches von (18) und (18E). Das UV-Absorptionsmaximum ist mit 262 nm (14'400) um 5 nm hypsochrom gegenüber dem Thiolactam (15) verschoben, daneben tritt eine starke Endabsorption bei 220 nm (8900) auf, was das Vorhandensein von 2 getrennten π -Systemen deutlich macht. Dass es sich beim vorliegenden Produkt um ein konfigurativ einheitliches Produkt handelt, geht aus dem Kernresonanzspektrum hervor. Die Singulette bei 1,18 und 1,57 ppm, die im Spektrum des Epimerengemisches auftreten, sind verschwunden, dafür umfassen nun die Signale bei 1,27 und 1,42 ppm je 3 Protonen. Die beiden Methylgruppen des ankondensierten Enamids (13), deren nähere Umgebung identisch ist, geben Anlass zu einem Singulett bei 1,34 ppm, ebenso als Singulett bei 2,40 ppm erscheinen die geminalen Wasserstoffe am gleichen Ring. Das Vinylproton-Signal bei 5,37 ppm ist im Gegensatz zu demjenigen des Epimerengemisches scharf singulettiert.

Der Molekularpik bei m/e 394 ist aussergewöhnlich stark. Einen besonderen Hinweis verdient das deutliche Fragment bei m/e 362, das in seiner Masse der entschwefelten, angestrebten Verbindung (14) entspricht.

Wie im Schema 10 gezeigt, wurde die Struktur und besonders die Chiralität am Kohlenstoff 8 von (18E) durch die saure Hydrolyse sichergestellt. Sie liefert als das eine Bruchstück fast ausschliesslich das Lacton-Lactam (7E). Dessen

Schmelzpunkt, dünnschichtchromatographisches Verhalten sowie die IR- und NMR-Spektraldaten stimmen mit dem von R. Wiederkehr[28] in der unnatürlichen Reihe charakterisierten (7E) überein. Ein Mischschmelzpunkt mit Lacton-Lactam (7), aus dem (18E) aufgebaut worden ist, ergab eine Depression von 24°.

Als zweites Bruchstück gelang es, das sich vom intermediär gebildete Thiol (21) durch spontane Luftoxidation ableitende Disulfid (20), wenn auch nur in ge-



21

ringer Ausbeute zu isolieren. Die gelblichen Nadeln vom Smp. 171-172,5° haben ein UV-Absorptionsmaximum von 243 nm (22'000). Im IR-Spektrum lässt sich die scharfe Bande bei 3390 cm^{-1} der freien (N-H)-Streckschwingung zuordnen; das Lactamcarbonyl gibt Anlass zu einer starken Bande bei 1720 cm^{-1}, die (C=C)-Doppelbindung zu einer etwas schwächeren Bande bei 1630 cm^{-1}. Sehr signifikant für die angenommene Struktur ist das nur 4 Singulette aufweisende Kernresonanzspektrum. Die Signale mit dem Intensitätsverhältnis 12 : 4 : 2 : 2 erscheinen bei 1,30 (Methylprotonen); 2,40 (Methylenprotonen); 5,36 (Vinyl-Protonen) und 8,10 ppm (N-H-Protonen). Das einfache Massenspektrum weist neben dem Molekularpik m/e = 312 als Hauptpik die durch Spaltung der Schwefel-Schwefel-Bindung gebildeten Fragmente m/e = 156 auf [a].

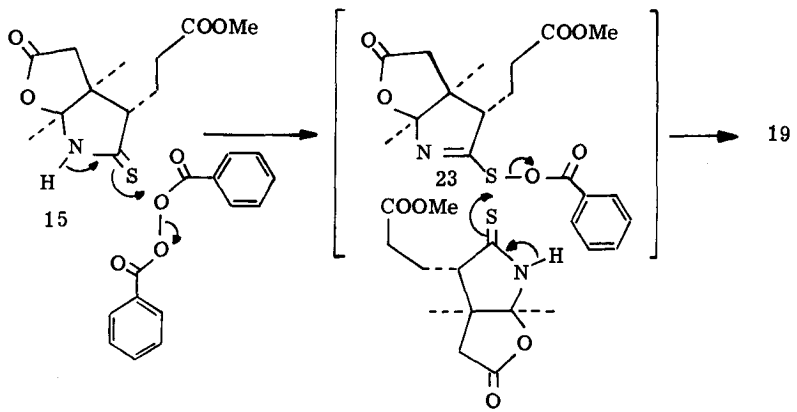
In Verfolgung des in Schema 7 aufgezeichneten Kondensationsprinzipes wurde von Anfang an versucht, über ein Zwischenprodukt vom Typ R-S-X, X=OR zur schwefelgebrückten Verbindung (18) zu gelangen.

A. I. Havlik und N. Kharasch[52] beschreiben die erste Isolierung einer solchen Verbindung, des 2,4-Dinitrophenylsulfensäureacetats und seine Addition an Cyclohexen. Sie erfolgt analog wie die des Sulfenylchlorids, jedoch langsamer.

---

a) Vgl. Diskussion des Massenspektrums von (19), S. 27.

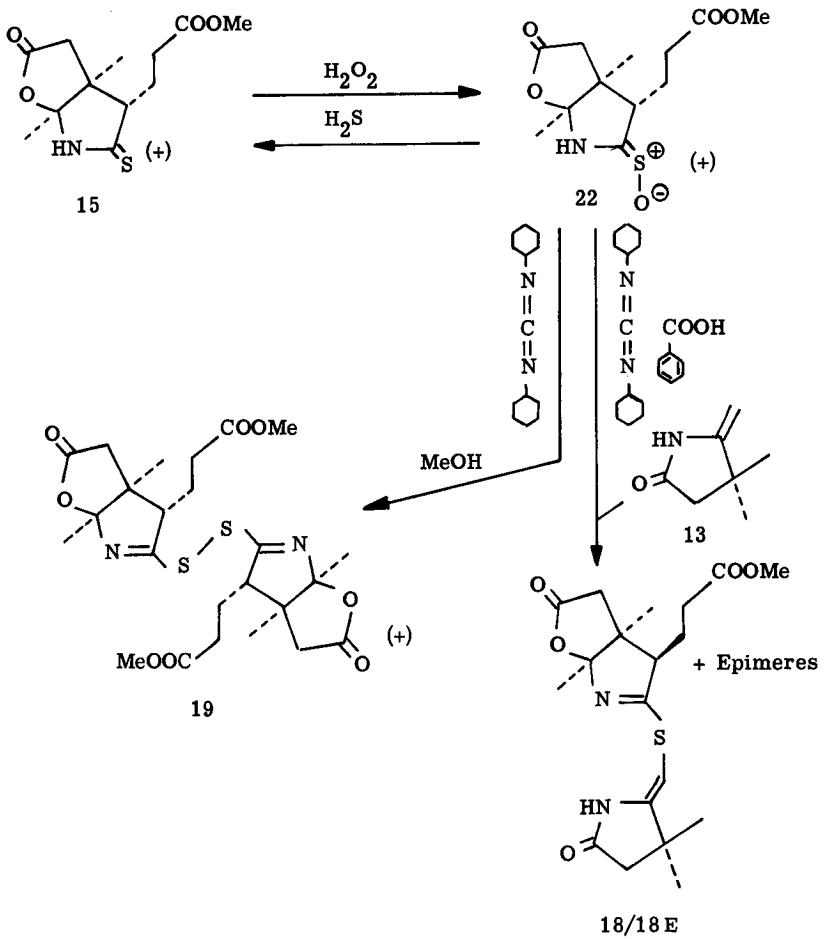
Eine mechanistische Betrachtung der oben beschriebenen Benzoylperoxid-Oxidation des Thioamids (15) zum Disulfid (19) lässt als wahrscheinlich erscheinen, dass diese, wie im Schema 11 formuliert (eventuell synchrone Protonenübertragung über Sechsring), ebenfalls über ein Zwischenprodukt (23) eines solchen Typs abläuft. Nur erfolgt hier die nukleophile Substitution am Schwefel durch ein im Reaktionsgemisch vorhandenes weiteres Thioamid.



Schema 11

Zur Vermeidung einer solchen Substitution bietet sich der Weg über das voll oxidierte S-Oxid (22) (siehe Schema 12) an, das z.B. mit Benzoesäure das gemischte Anhydrid (23) bilden sollte.

S-Oxide von Thioamiden sind durch die Untersuchungen von W. Walter et al. in neuerer Zeit bekannt geworden[53-55]. In Anlehnung an seine Vorschrift verlief die Oxidation des Thiolactams (15) zum S-Oxid (22) mittels Wasserstoffperoxid in Methanol bei 0° über Nacht beinahe quantitativ. Trotzdem bereitete die Isolierung des Produktes wegen dessen starker Temperaturempfindlichkeit präparative Schwierigkeiten. Aus der Reaktionslösung konnten nach Zugabe von Aether direkt über 90% an kristallinem (22) vom Smp. (mit Zersetzung) 93-95° in der Kälte erhalten werden, welches allerdings gemäss Dünnschichtchromatogramm noch eine Spur Ausgangsmaterial (15) enthielt. Wurde zur eingeengten Reaktions-



Schema 12

lösung kein Aether zugefügt, so belief sich die Ausbeute auf 65-74% dünnschichtchromatographisch einheitlicher Kristalle vom Zersetzungspunkt 120-122° resp. 116-118°. Das S-Oxid liess sich in der Kälte umkristallisieren (Smp. mit Zersetzung 122-124°); es ist bei -25° mehrere Wochen haltbar. Seine spektroskopi-

schen Daten seien wie folgt zusammengefasst: Das hervorstechendste Merkmal ist das stark bathochrom (35 nm) auf 302 nm (11'100) verschobene UV-Absorptionsmaximum, wie es für Thioamid-S-Oxide charakteristisch ist[53]. Im IR-Spektrum ist die freie Streckschwingung der (N-H)-Bindung nur schwach sichtbar (3360 cm^{-1}), während die breite Schwingung für assoziiertes (N-H) stark gegen tiefere Wellenzahlen verschoben und von den (C-H)-Streckschwingungen überlagert ist. Lacton- und Estercarbonyl geben unverändert zu Banden bei 1780 und 1730 cm^{-1} Anlass, hingegen ist die Thioamid-Bande von 1470 auf 1510 cm^{-1} verschoben worden. Im NMR-Spektrum ist einzig erwähnenswert, dass ein Wasserstoff umfassendes Multiplett aus dem Signalhaufen von ca. 2,3-2,9 ppm gegen tieferes Feld herausgetreten ist und um ca. 3,15 ppm zentriert ist. Dies dürfte das Signal des tertiären Wasserstoffs am Kohlenstoff 8 repräsentieren, das durch den zusätzlichen Sauerstoff eine verstärkte Entschirmung erfährt. Die spezifische Drehung beträgt in der unnatürlichen Reihe $[\alpha]_D = -290^o$ (in Chloroform). Wegen der thermischen Unbeständigkeit von (22) konnte keine befriedigende Elementaranalyse erhalten werden. Eine Betrachtung der Struktur des S-Oxids (22) lässt erkennen, dass mit dem Auftreten von geometrischen Isomeren gerechnet werden muss. Eine derartige Isomerie an der C=S-Doppelbindung konnte erst in neuerer Zeit von I. F. King und T. Durst[56] am Beispiel der cis- und trans-Oxithiobenzoylchloride beobachtet werden. In unserem Fall konnte sie nicht nachgewiesen werden. Die in den Formelschemata gewählte trans-Anordnung des Sauerstoffs zur Propionsäureester-Seitenkette muss als unbewiesen angesehen werden und ist nur auf eine Betrachtung der räumlichen Beanspruchung der Substituenten an der C=S-Doppelbindung im Thioamid (15) gegründet. Wie das Disulfid (19) wird auch das S-Oxid (22) mit gelöstem Schwefelwasserstoff in das Thioamid (15) zurückreduziert. Es wurde in 75% Ausbeute isoliert und ist identisch mit originalem Thioamid. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes liess nur kleine Mengen des epimeren Thiolactams (15E) und des Lactams (7) erkennen.

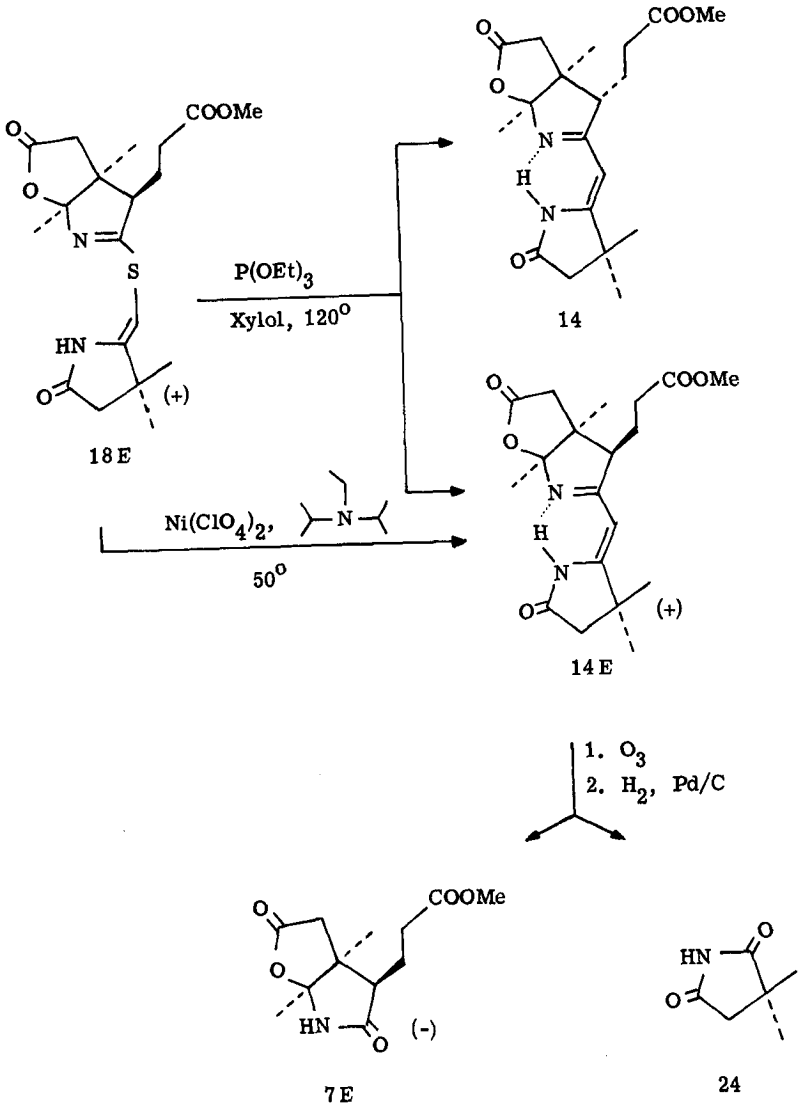
Der Versuch, das S-Oxid (15) mittels Trimethyloxonium-tetrafluoroborat am Sauerstoff zu methylieren und so zu einem kondensationsfähigen Zwischenprodukt der Struktur R-S-OCH_3 zu gelangen, ergab undefinierte Gemische. Ein anderer Zugang ergäbe sich durch Kondensation des S-Oxids mit Methanol unter Beihilfe von Carbodiimiden. Ein entsprechender Ansatz: Methanolische Lösung von (15) mit N'N-Dicyclohexylcarbodiimid unter Beigabe des Enamids (13) führte zur Isolierung eines unerwarteten öligen Produktes. Die spektroskopischen Daten und besonders

eine Molekulargewichtsbestimmung (gefunden 489) stützten die Vermutung, dass es sich um das Anhydrid des S-Oxids der Formel R-S-O-S-R handelte, was unter Annahme einer stärkeren Nukleophilität des S-Oxids gegenüber Methanol plausibel erscheint. Beim späteren Vergleich mit dem durch Benzoylperoxid-Oxidation von (15) erhaltenen Disulfid (19) stellte sich jedoch die Identität der beiden Produkte heraus. Führt man die Reaktion ohne Zugabe von Enamid (13) durch, konnte (19) in einer Ausbeute von 39% in kristalliner Form gewonnen werden. Die Kristalle ergaben keine Depression im Mischschmelzpunkt mit authentischem (19). Die Erklärung für die Entstehung des im Vergleich zu (15) auf niedrigerer Oxidationsstufe stehenden Disulfids (19) stützt sich auf die Beobachtung, dass Anhydride der Sulfensäuren (R-S-OH) spontan zu den entsprechenden Disulfiden und Disulfoxiden disproportionieren[57) 58)]. Ein Disulfoxid konnte in unseren Versuchen nicht gefasst werden.

Eine Variation des obigen Kondensationsprinzipes stellt der Versuch dar, mit dem S-Oxid (22) und Benzoesäure unter Anwendung von Carbodiimid intermediär zu einem reaktiven Anhydrid der Struktur (23) zu gelangen. Dass diese Möglichkeit prinzipiell zum Ziel führt, zeigt der Versuch: Reaktion von (22) und Benzoesäure unter Zugabe von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid bei -20 bis +20° und anschliessende Addition des Enamids (13) verlief unter Bildung der gesuchten schwefelgebrückten Verbindung, wenn auch in schlechter Ausbeute. Es wurde chromatographisch ein kristallisierbares Oel gewonnen, aus dem sich UV-spektroskopisch eine Ausbeute von 24% berechnet. Die Isolierung reiner Kristalle von (18E) resp. (18) gelang nicht, da noch schwer abtrennbare Verunreinigungen u.a. auch N,N'-Dicyclohexylharnstoff vorhanden waren. Doch erlaubt die dünnschichtchromatographische, UV- und vor allem IR-spektroskopische Untersuchung der schliesslich anfallenden Kristalle vom Smp. 115-125° eine eindeutige Strukturzuordnung im Sinne der schwefelgebrückten Verbindungen (18E) resp. (18). Höchst wahrscheinlich handelt es sich wieder um ein Epimerengemisch von (18E) und (18).

Nachdem mit der "Disulfid"-Methode ein präparativ gangbarer Zugang zu einem schwefelgebrückten Kondensationsprodukt von Ring B und Modell-Ring C gefunden war (Verbindung 18E), blieb als letztes Problem die Schwefel-Eliminierung (siehe Schema 13).

Im Sinne einer Voruntersuchung wurde zuerst die Möglichkeit angegangen, auf rein pyrolytischem Weg den Schwefel auszustossen und zum gesuchten vinylo-


COOMe
O
O
N
S
HN
O
(+)
18 E
P(OEt)3
Xylol, 120°
COOMe
O
O
N
H
N
O
14
Ni(ClO4)2,
N
50°
COOMe
O
O
N
H
N
O
(+)
14 E
1. O3
2. H2, Pd/C
COOMe
O
O
HN
O
(-)
7 E
O
HN
O
24

Schema 13

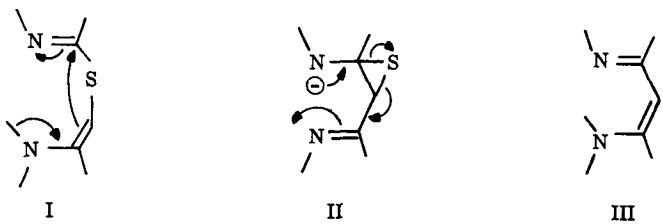
gen Amidinsystem (14) resp. (14E) zu gelangen. Bei einer Temperatur von 180-185° in o-Dichlortoluol-Lösung konnten denn auch nach 5 Stunden, in schlechter Ausbeute, die ersten Kristalle eines Gemisches von (14E) und (14) erhalten werden. Das Verhältnis der beiden Epimeren (14E) zu (14) betrug, abgeschätzt aus den relativen Intensitäten der Methylgruppenpiks im NMR-Spektrum (siehe näheres unten) ca. 3:1.

Eine dramatische Verbesserung der Ausbeute konnte jedoch mit der Anwendung von Triäthylphosphit erzielt werden, das wie andere organische Verbindungei mit dreiwertigem Phosphor, unter anderem als Entschwefelungsreagenz für Episulfide [59] und in neuerer Zeit für Thionocarbonate [60] bekannt ist.

In 92% Ausbeute wurde kristallines, desulfuriertes Produkt (Smp. zwischen 133 und 138°) isoliert, wenn (18E) mit einem ca. 5-fachen Ueberschuss an Triäthylphosphit in Xylol während 48 Stunden auf 120° erhitzt worden war. Allerdings konnte dabei nicht vermieden werden, dass ein Epimerengemisch von (14E) und (14) anfiel. Wieder wurde die Labilität des Chiralitätszentrums am Kohlenstoff 8 bestätigt. Das Epimerengemisch ist signifikant vor allem im Kernresonanzspektrum: Neben dem Singulett der 6 Methyl-Wasserstoffe des Ring C bei 1,35 ppm treten 4 weitere Signale in der Methyl-Region auf. Die 2 stärkeren Singulette bei 1,28 und 1,45 ppm können, wie später bewiesen wurde, eindeutig dem Epimeren (14E) zugeschrieben werden, während die ca. halb so grossen Singulette bei 1,22 und 1,57 ppm von (14) stammen. Das Verhältnis der Epimeren (14E) zu (14) ist demnach ca. 2:1. Das Signal der Estermethylgruppen erscheint als ein scharfes Singulett bei 3,75 ppm und auch das Vinylproton bei 5,10 ppm lässt keine Aufspaltung, verursacht durch das Vorhandensein von zwei diasteromeren Verbindungen, erkennen. Letzteres ist gegenüber der schwefelgebrückten Verbindung deutlich (27 cps) mehr abgeschirmt. Auffallend am NMR-Spektrum ist das kaum mehr erkennbare, extrem breite Signal des (N-H)-Wasserstoffs, was auf eine starke interne Assoziierung hinweist. Das wird im IR-Spektrum deutlich, das keine der freien (N-H)-Schwingung zuzuordnende scharfe Bande mehr bei ca. 3400 cm^{-1} aufweist, sondern nur eine breite Bande bei 3190 cm^{-1}. Die interne Wasserstoffbrücke ist bewiesen durch die Konzentrationsunabhängigkeit dieser Bande in einer Verdünnungsreihe (aufgenommen von reinem (14E), siehe unten). In der Carbonylregion sind die nun konjugierten (C=C)- und (C=N)-Streckschwingungen im Vergleich zu (18E) um den gleichen Betrag (15 cm^{-1}) gegen tiefere Wellenzahlen verschoben und treten bei 1640 und 1555 cm^{-1} auf. Im Gegensatz zum ähnlichen, von

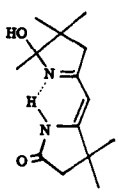
R. Scheffold[32] beschriebenen System[a] aus der 1,7,7,12,12-Pentamethylcorrin-Synthese (UV: 350 nm (22'400), 283 nm (4'000)), ist im UV-Spektrum kein starkes Absorptionsmaximum oberhalb 300 nm vorhanden. Mit einem ε von nur 1100 ist die Bande von 346 nm wohl charakteristisch jedoch vergleichsweise sehr schwach. Das Absorptionsmaximum liegt bei 291 nm (17'200)[b]. Im Dünnschichtchromatogramm manifestierte sich das Gemisch der Epimeren durch zwei knapp getrennte Flecken. Eine Auftrennung in die Komponenten war durch Umkristallisation nicht möglich.

Unsere Vorstellungen über den Mechanismus der Schwefeleliminierung sind im Schema 14 zusammengefasst. Es wird darin ein hypothetisches Zwischenprodukt der Struktur II formuliert, das einen gespannten epi-Sulfid-Ring enthält. Dieses sollte leicht, unter Ausstossung von Schwefel, zum gesuchten vinylogen Amidinsystem zerfallen.



Schema 14

a)



b) In neuerer Zeit beschreibt P. Wehrli[20] ein analoges Corrinzwischenprodukt, in dem die OH-Gruppe durch die CN-Gruppe ersetzt ist, dessen UV-Spektrum der hier beschriebenen Verbindung auffallend gleicht (288 nm (19'800), Plateau ~330-350 nm (700)).

Obwohl reaktionsmechanistische Versuche fehlen, darf doch angenommen werden, dass die Ausbildung des dreigliedrigen Ringes von II geschwindigkeitsbestimmend ist. Andererseits sollte jede räumliche Verformung von I im Sinne einer Annäherung der beiden reaktiven Kohlenstoffzentren zu einer erleichterten Episulfidbildung und somit auch erleichterten Schwefeleliminierung führen. Für eine Verformung im gewünschten Sinn bietet sich Komplexbildung mit einem stickstoffaffinen Metall an.

Das Experiment erbrachte folgenden Befund: Schwefelgebrückte Verbindung (18E) mit etwas mehr als 2 Mol Nickel-II-perchlorat in Acetonitril mit der Base Diisopropyläthylamin erlaubte bereits bei einer Temperatur von 50° die Entschwefelung durchzuführen. Der dabei anfallende grüne, nicht isolierte Ni-Chelat von (14E) konnte mit Cyanidionen dekomplexiert werden. Es fielen farblose Nadeln vom Smp. $147\text{-}148^{o}$, $[\alpha]_{D} = +113^{o}$ (in Chloroform) an. Leider konnte die nur 32% betragende Ausbeute nicht erhöht werden. Die basischen, relativ milden Reaktionsbedingungen ergaben jedoch ein reines, vom Epimeren (14) freies Produkt, dessen Methyl-Protonen im Kernresonanzspektrum bei 1,28 (3H), 1,35 (6H) und 1,45 ppm (3H) als Singulette auftreten.

Die Annahme, dass es sich um das Epimere (14E) mit dem β -Propionsäureester-Substituent am Ring B handelt, die sich aus der Reaktion sowie einem Vergleich der chemischen Verschiebung der Methylgruppen mit derjenigen der Methylgruppen in den gesicherten Verbindungen (18) und (18E) ableitet, konnte durch Ozonabbau bewiesen werden. Neben in guter Ausbeute (65%) isoliertem α,α'-Dimethylsuccinimid (24) wurden in nur 2% Ausbeute kristallines Lacton-Lactam (7E) gefasst, dessen Identität mit dem Lacton-Lactam, erhalten aus der Hydrolyse von (18E), sichergestellt ist.

Die bis dahin beschriebenen Experimente haben gezeigt, dass mit dem in Schema 5 entworfenen Kondensationsprinzip die gewünschte C → C-Knüpfung zu einem vinylogen Amidinsystem realisierbar ist. Andererseits deckten sie auch die enorme Labilität des Chiralitätszentrum am Kohlenstoff 8 auf, was ein Entstehen von epimeren Gemischen zur Folge hat. In diesem Zusammenhang ist es interessant zu wissen, dass in neuerer Zeit in unserem Laboratorium eine selektive Deprotonierung am Ring B auch in verschiedenen Corrinen beobachtet worden ist[23]. Bereitet die in jeder Stufe neu eintretende Epimerisierung auch erhöhte präparative Schwierigkeiten, so kann sie doch nicht als grundlegendes Hindernis angesehen werden. Es darf angenommen werden, dass auch in einer spä-

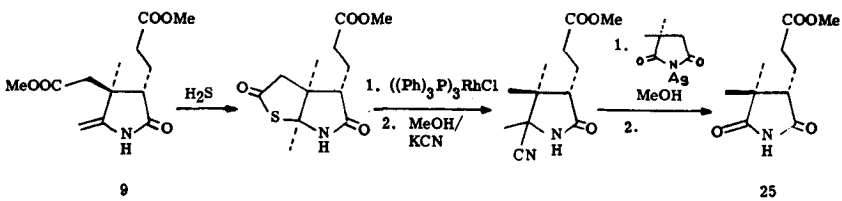
teren Phase der Synthese die am Kohlenstoff 8 epimeren Verbindungen äquilibrierbar sind und einzig die relative thermodynamische Stabilität der beiden Isomeren massgebend ist, welche von Stufe zu Stufe, wie die folgenden Experimente zeigen, ändern kann.

Mit der erfolgreich abgeschlossenen B-C-Kondensation unter Verwendung der Modell-Ring C-Komponente (13) war die Zeit gekommen, die Reaktionsfolge auf das optisch aktive, in seiner absoluten Konfiguration dem Vitamin B_{12} entsprechenden Enamid (25) (vgl. Schema 15) zu übertragen. P. Dubs[61] hat an unserem Laboratorium die Aufgabe gelöst, aus dem Lacton-Lactam (7) dieses Enamid zu gewinnen. Ein prinzipielles Synthese-Ziel, von einem Ring B-Zwischenprodukt die andern Ringe abzuwandeln, war damit für den Ring C erfüllt. Da dieser Syntheseweg[a] jedoch nur ca. 30-40%-ige Ausbeute liefert und es R. B. Woodward basierend auf Vorarbeiten von J. W. Cornforth gelungen ist, das gleiche Enamid (25) ausgehend vom leicht erhältlichen (+)-Campher darzustellen, wurde in der Folge dieses Produkt verwendet[b].

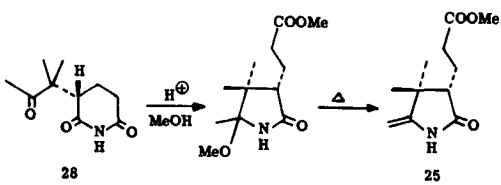
Bei der Uebertragung der gesammelten Erfahrung auf die Kondensation von Thioamid (15) mit diesen optischen aktiven Ring C-Enamid (25) wurde es als für präparativ ratsam gehalten, die hydrolyseempfindliche schwefelgebrückte Stufe (als Epimerengemisch anfallend) nicht zu isolieren, sondern in aufgearbeiteter roher Form direkt die Entschwefelung vorzunehmen. Die für die Darstellung des

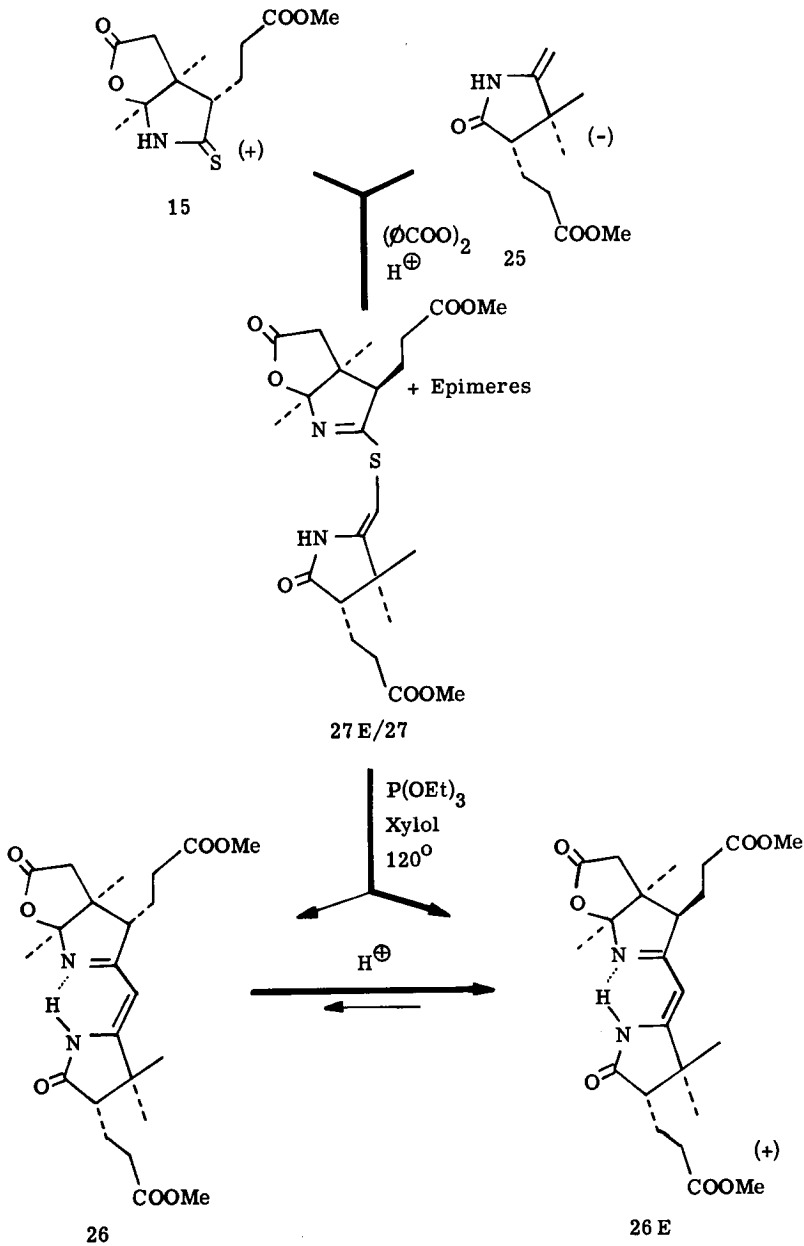
---

a)



b) Wir danken Herrn Prof. R. B. Woodward, Harvard University, USA, für die Ueberlassung grösserer Mengen eines direkten Vorläufers (28) von (25).




COOMe
O
O
HN
S
(+)
15
HN
O
(-)
COOMe
25
(ØCOO)2
H⊕
COOMe
O
O
N
S
+ Epimeres
HN
O
COOMe
27 E/27
P(OEt)3
Xylol
120°
H⊕
COOMe
O
O
N
H
N
O
COOMe
26
COOMe
O
O
N
H
N
O
(+)
COOMe
26 E

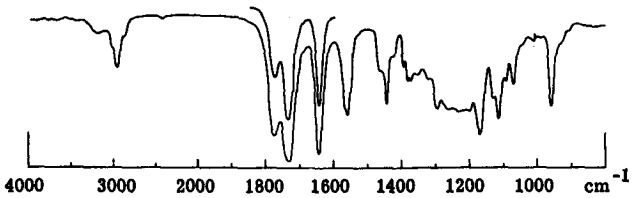
Schema 15

tricyclischen Enamidsystems (14) resp. (14E) ausgearbeiteten Reaktionsbedingungen konnten direkt übernommen werden (siehe Schema 12). Die Ausbeute an kondensiertem Produkt (26) und (26E) berechnete sich UV-spektroskopisch auf bis 80% für die mehrstufige Reaktion.

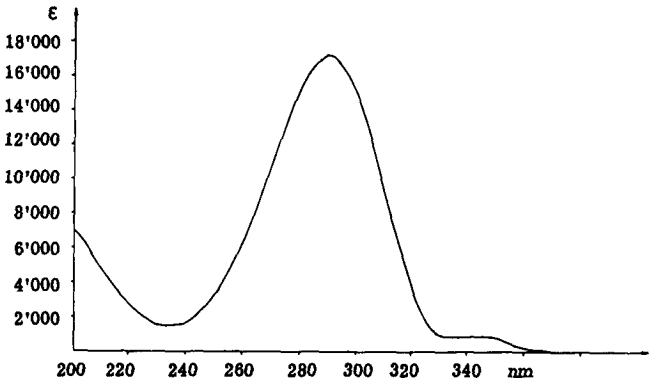
Die schwefelgebrückten Epimeren (27) resp. (27E) werden, wie aus dem UV-Spektrum des Rohprodukts der Kondensation berechnet wurde, in einer Ausbeute bis 90% gebildet. Zur Charakterisierung wurden sie als öliges Gemisch (76%) erhalten, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die IR-, UV- und NMR-spektroskopischen Daten entsprechen weitgehend denjenigen von (18/18E). Das UV-Absorptionsmaximum liegt bei 267 nm (14'300), die Hauptbanden im IR-Spektrum treten bei 1780, 1725, 1665 und 1575 cm^{-1} auf. Die im Kernresonanzspektrum zu zwei Singuletten Anlass gebenden Methylgruppen sind in beiden Epimeren chemisch gleich verschoben: 1,20 und 1,35 ppm. Die Methylgruppen-Signale am Ring B treten schwächer bei 1,13 und 1,54 für (27) und stärker bei 1,27 und 1,42 ppm für (27E) auf. Das Verhältnis der Epimeren (27): (27E) im Rohprodukt ist unbekannt; das Kernresonanzspektrum wurde von einer Chromatogrammfraktion aufgenommen, die ca. 80% (27E) enthielt. Die Methylester-Protonen bilden 2 Singulette bei 3,70 und 3,73 ppm; das Vinylproton schliesslich erscheint bei 5,45 ppm als Singulett mit einer Schulter gegen tieferem Feld.

Aus dem mit Triäthylphosphit entschwefelten Rohprodukt (ohne Isolierung der schwefelgebrückten Epimeren) lässt sich (26E) relativ einfach in einer Ausbeute von 40-45% kristallin gewinnen.

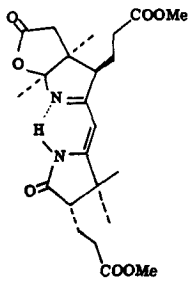
(26E) schmilzt bei 142,5-143,5° und hat eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D = +45^o$ (Chloroform). Eine breite Bande bei 3200 cm^{-1} im IR-Spektrum (siehe Figur 1) lässt sich dem intern gebrückten N-H zuschreiben, weitere Kennzeichen des IR-Spektrums sind die Banden bei 1775, 1730, 1645 und 1560 Wellenzahlen, welche in dieser Reihenfolge dem 5-Ring-Lacton, den beiden Estergruppen sowie dem 5-Ring-Lactam, der konjugierten (C=C)-Bindung und dem der konjugierten (C=N)-Bindung zuzuordnen sind. Das UV-Spektrum (siehe Figur 1) unterscheidet sich gegenüber dem der Modellsubstanz (14E) praktisch nicht. Absorptionsmaxima: 346 nm (920), 291 nm (17'300), Endabsorption 210 nm (4'800). Im NMR-Spektrum (siehe Figur 1) erscheinen die Signale der nun nicht mehr identischen Methylgruppen im Ring C bei 1,21 und 1,36 ppm (Zuordnung möglich aus Aequilibrierungs-Experimenten (26)$\rightleftharpoons$(26E), siehe dort), während die beiden andern Methylgruppensignale bei 1,29 und 1,46 ppm auftreten. Die beiden Estermethylgrup-



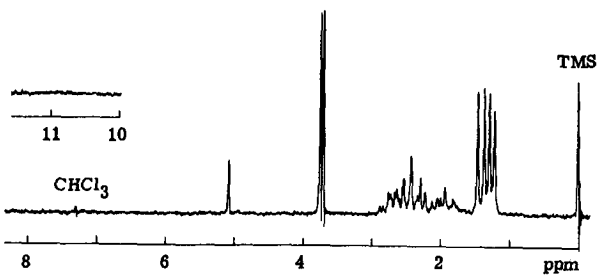
a)



b)



26 E



c)

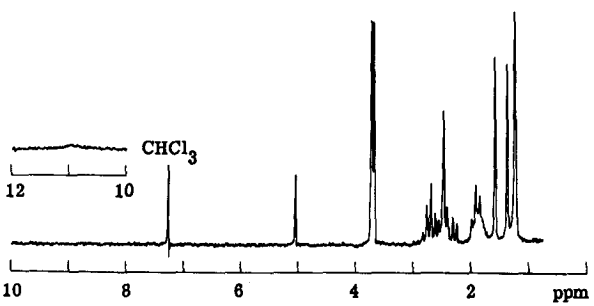
Figur 1 a) IR-Spektrum ($CHCl_3$)
b) UV-Spektrum (EtOH)
c) NMR-Spektrum ($CDCl_3$)

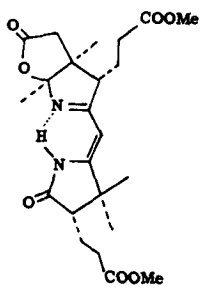
pen geben Anlass zu zwei getrennten Singuletten bei 3,70 und 3,75 ppm. Das Vinylproton tritt an der erwarteten Stelle auf: 5,07 ppm.

Die Isolierung von (26) bereitete präparativ grosse Schwierigkeiten, da es 1. sich chromatographisch nur sehr schlecht von (26E) abtrennen lässt (nur wenig grössere Retention) und 2. auch bei sorgfältigem Chromatographieren (säurefreie Lösungsmittel, Kälte) teilweise epimerisiert und schliesslich 3. (26) allen Kristallisationsversuchen widerstand. Mehrfaches Chromatographieren ergab in geringer Ausbeute (3%) ein amorphes Produkt vom Smp. ca. 80°, das gemäss NMR-Spektrum (siehe Figur 2) kein (26E) enthält. Ist die chemische Verschiebung der Ring C-Methyl-Signale mit 1,22 und 1,36 ppm praktisch gleich wie diejenigen in (26), so erscheinen die Methyl-Protonen des Ringes B deutlich auseinanderverschoben bei 1,22 und 1,57 ppm, wie das schon in der Modell-Reihe allgemein festgestellt werden konnte. Die Methylester-Signale fallen mit denjenigen von (26E) zusammen, während das Vinylproton um ca. 1 cps nach tieferem Feld verschoben ist.

Das UV-Spektrum ist praktisch gleich wie das von (26E) und auch das IR-Spektrum unterscheidet sich nur unwesentlich in der Region 900-1150 Wellenzahlen.

Die bei der Aufarbeitung beobachtete starke Epimerisierungstendenz liess sich NMR-spektroskopisch schön demonstrieren. Versetzte man (26) und (26E) in Deuterochloroform mit einer Spur Chlorwasserstoff, so liess sich die Epimeri-





26

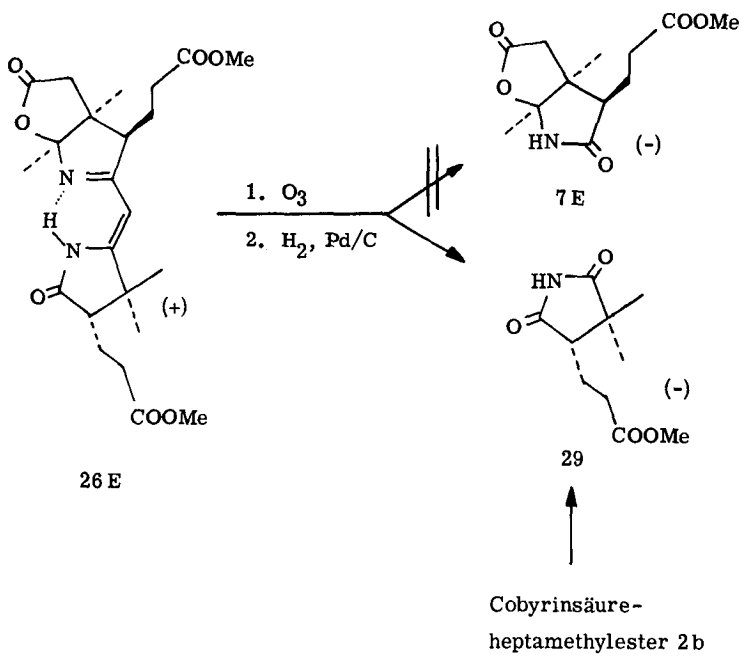
Figur 2 NMR-Spektrum
(100 MHz, $CDCl_3$)

sierung direkt durch periodische Aufnahme des NMR-Spektrums verfolgen. Beide reine Verbindungen epimerisierten bei Raumtemperatur innerhalb 4-5 Stunden zum gleichen, im thermodynamischen Gleichgewicht stehenden Gemisch von ca. 1:2 für (26) zu (26E). Eine gleiche Epimerisierung zum selben Gemisch trat ein, wenn reines (26E) den für die Desulfurierung angewandten Reaktionsbedingungen (17 Stunden 120°, mit Triäthylphosphit) ausgesetzt wurde.

Das bedeutet, dass im Rohprodukt der Desulfurierungsreaktion ebenfalls ein Epimerengemisch dieser Zusammensetzung vorliegt.

Analog wie die Ozonolyse der Modellsubstanz (14E) sollte der Ozonabbau von (26E) beweiskräftigen Aufschluss über die Chiralität am Kohlenstoff 8 liefern (vgl. Schema 16).

Die vorläufige Zuordnung der Epimeren (26) und (26E) basierte vor allem auf der Analogie in der chemischen Verschiebung der Methylgruppensignale von



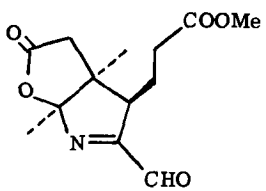
Schema 16

Ring B im Kernresonanzspektrum, wie folgende Tabelle illustriert:

Verbindung	:	(14)	(26)	(14E)	(26E)
Methyl an C_7	:	1,22	1,22	1,28	1,29
Methyl an C_6	:	1,57	1,57	1,45	1,46

Es gelang aus den reduktiv aufgearbeiteten Ozonolyseprodukten von (26E) in 71% Ausbeute das kristalline Imid (29) zu isolieren. Seine spektroskopischen und physikalischen Eigenschaften erwiesen sich als identisch mit Imid, das durch Ozonolyse des zur Synthese verwendeten Enamids (25) entsteht. Insbesondere erlaubt die innerhalb der Fehlergrenze identische Drehung von $[\alpha]_D = -52,5^o$ den Schluss, dass das Chiralitätszentrum des Ringes C intakt geblieben ist. An dieser Stelle sei erwähnt, dass T. Bogard[29] in unserem Laboratorium ebenfalls dieses vom Ring C stammende kristalline Imid aus dem Ozonabbau von Cobyrinsäureheptamethylester (2b) erhalten hat. Auch P. Dubs[61] gelangte zum identischen Imid durch Ozonolyse seines aus (7) gewonnenen Enamids (25).

Das zweite erwartete Produkt, das Lacton-Lactam (7E) war unter den angewandten Bedingungen nicht nachweisbar. Es scheint, dass ausschliesslich die Bindung zwischen den Kohlenstoffen 15 und 16 von Ozon angegriffen wird. Dies könnte zu einem hochreaktiven Ring-B-Bruchstück der Struktur (30E) führen, das unkontrollierte Folgereaktionen eingehen kann.



30 E

Eine absolut gesicherte Zuordnung der Epimeren (26) und (26E) muss auf dieser Stufe demnach ausbleiben.

Inzwischen ist es B. T. Golding gelungen, (26) und (26E) in die entsprechenden, in 10 Stellung bromierten Derivate überzuführen. Ozonolyse dieser neuen Verbindung führte zur Isolierung (in geringer Ausbeute) des Lacton-Lactams (7)

aus dem Bromderivat von (26) und des epimeren Lacton-Lactams (7E) aus dem Bromderivat von (26E). Damit darf auch die Zuordnung von (26) und (26E) als gesichert angesehen werden.

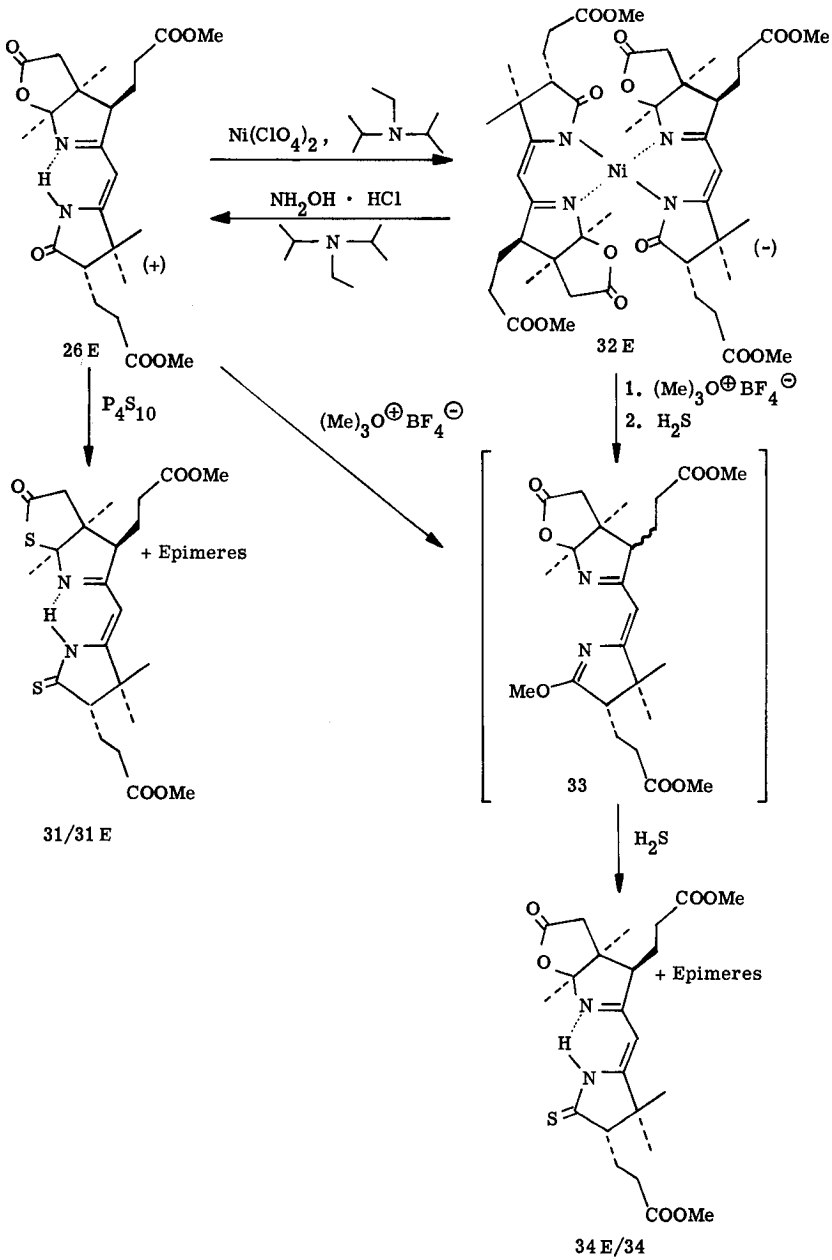
Es ergab sich nun die Aufgabe, das tricyclische Enamid (26E) in eine mit einem entsprechenden Derivat der "linken" Seite kondensierbare Form überzuführen. Eine Verknüpfung der Ring C und D nach einem der B → C-Kondensation analogen Konzept erfordert im Ring C die Thiolactam-Funktion.

Der naheliegende Versuch, die "Schwefelung" des Amids mittels Phosphorpentasulfid vorzunehmen (B. T. Golding), wie sie sich für das Thiolactam (15) bewährt hat, führte hier zu einem unerwarteten Ergebnis: Wohl entstand das gewünschte Thiolactam im Ring C, gleichzeitig aber wurde das Lacton angegriffen, was die Bildung eines epimeren Thio-S-Lacton-Gemisches (31, 31E) zur Folge hatte (siehe Schema 17).

Obwohl dieses in 67% Ausbeute isolierte Produkt für die synthetische Zwecke nicht als unbrauchbar angesehen werden kann, interessierte doch die Darstellung des Thiolactams (34) resp. (34E) mit intakt gebliebenem Lactonring. Es lag nahe, auf die "Iminoestermethode" zurückzukommen (siehe auch Schema 6). Behandlung von (26E) in der üblichen Weise mit etwas mehr als einem Aequivalent Trimethyloxonium-tetrafluoroborat während 2 Tagen ergab ein uneinheitliches Produkt. Auch wasserfreies Aufarbeiten, mit Hilfe der für diese Zwecke gut geeigneten, von J. Schreiber in unserem Laboratorium entwickelten Dimethylamino-Polystyrolbase[a)] ergab ein Gemisch, die sofortige Aufnahme des NMR-Spektrums deutlich machte. Vereinbar mit der Struktur (33) ist das Auftreten einer neuen Bande bei 3,93 ppm, die mit grosser Wahrscheinlichkeit der Methylgruppe des Iminoesters zuzuordnen ist. Das Intensitätsverhältnis gegenüber den Methylester-Signalen (neben einem Hauptpik bei 3,68 ppm treten mehrere kleinere in der nächsten Umgebung auf) beträgt jedoch ca. 1:4 und nicht 1:2 wie es die Formel (33) erfordert. Dies weist auf einen ca. 50% Anteil von (33) im Gemisch hin. Neben den Signalen des Ausgangsmaterials, das sich auch im IR-Spektrum noch erkennen lässt, erscheinen Signale, die die Vermutung wahrscheinlich machen, dass

---

a) Siehe Bemerkung S. 77.


COOMe
Ni(ClO4)2,
NH2OH · HCl
(+)
(-)
26 E
32 E
P4S10
(Me)3O⊕BF4⊖
1. (Me)3O⊕BF4⊖
2. H2S
+ Epimeres
31/31 E
33
MeO
H2S
34 E/34

Schema 17

teilweise ein elektrophiler Angriff am 5-Ring-Lacton erfolgt ist. So sind die beiden charakteristischen Singulette bei 2,18 und 3,50 ppm der auf Seite 51 (siehe auch Schema 19) beschriebenen Verbindung (36), die bei Behandlung von (26E) mit einer Spur Alkoholat und Diazomethan entsteht, deutlich zu erkennen. Diese Annahme wird auch gestützt durch die in ihrer Intensität deutlich schwächeren Bande des Lactoncarbonyls bei 1770 cm^{-1} im IR-Spektrum, die sich nur noch als Schulter an die Estercarbonylbande (1730 cm^{-1}) anlehnt. Das UV-Absorptionsmaximum liegt bei 294 nm (11'600) mit Schultern bei 344 nm (6'800) und 255 nm (8'800).

Von einer chromatographischen Reinigung musste wegen der starken Wasserempfindlichkeit der Iminoester Abstand genommen werden. Die saure Hydrolyse ergab (26E) in nur 40% Ausbeute kristallin zurück.

Ueberraschend einfach erfolgte die Umsetzung von (33) (im Gemisch) mit Schwefelwasserstoff. Schon in gesättigter Methylenchloridlösung in Gegenwart der Polymerbase bei Raumtemperatur bildete sich das gesuchte tricyclische Thiolactam (34, 34E). Das hochkristalline gelbliche Produkt vom Smp. 174-176°, $[\alpha]_D = +205^o$ konnte in 32% Ausbeute isoliert werden. Daneben wurden 12% Ausgangsprodukt (26E) zurückgewonnen. Das UV-Spektrum des Thiolactams gleicht mit den Absorptionsmaxima 246 nm (13'400), 337 nm (22'800) und 402 nm (850) demjenigen von (31, 31E). Auch in der (N-H)-Region des IR-Spektrums stimmen die beiden Verbindungen überein; in der Carbonylregion ist der wesentliche Unterschied die noch vorhandene Lactonbande bei 1775 cm^{-1} und die fehlende Bande bei 1700 Wellenzahlen (Thiolacton). Einmal mehr liess das NMR-Spektrum das Vorliegen eines Epimerengemisches erkennen. Das Verhältnis der Singulette bei 1,47 und 1,59 ppm beträgt ca. 3:1, was wahrscheinlich dem Verhältnis (34E) zu (34) entspricht (siehe auch Tabelle S. 44). Die übrigen Methylgruppen-Signale erscheinen bei 1,19 mit Schulter bei 1,21 ppm, bei 1,29 und 1,35 ppm. Die Protonen der beiden Methylestergruppen sind in beiden Epimeren chemisch gleich verschoben (3,70 und 3,75 ppm). Das Vinylproton-Singulett (mit Schulter gegen tieferes Feld) tritt bei 5,10 ppm auf. Dünnschichtchromatographisch werden die beiden Epimeren deutlich getrennt, jedoch war es mit den zur Verfügung stehenden geringen Substanzmengen nicht möglich, sie durch fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie präparativ zu trennen.

Die unbefriedigende Ausbeute an (34) resp. (34E) deren Ursache hauptsächlich in der schlechten Darstellung des Iminoesters (33) zu suchen ist, verlangte

eine Alternativlösung. Ein Metallkomplex der Struktur (32E) schien aus folgendem Grund für die Lösung des Problems geeignet: Die Nukleophilie des Lactamsauerstoffs im Ring C sollte erhöht werden, wenn das Proton am Stickstoff durch ein elektropositiveres Metallion ersetzt wird, und daher einer Alkylierung mittels Trimethyloxonium-tetrafluoroborat besser zugänglich sein. Anderseits sollte sich die Reaktivität des Lacton-Carbonyls nicht in diesem Mass ändern.

Der aus diesem Grund angestrebte Ni-Komplex (32E) bildete sich bereits mit einer Acetonitril-Lösung von Ni(II)-perchlorat und der Base Diisopropyläthylamin. In 77% Ausbeute konnten grüne Nadeln vom Smp. 192-194° isoliert werden. Die spezifische Drehung ist mit $[\alpha]_D = -676^{o}$ ausserordentlich gross. Das ungewöhnlich scharf strukturierte IR-Spektrum hat u.a. Banden bei 1785, 1730 mit Schulter bei 1710, 1565 und 1510 Wellenzahlen. Die Bande bei 1710 cm^{-1} ist wahrscheinlich dem gegen kleinere Wellenzahlen verschobenen Lactamcarbonyl zuzuordnen. Die Streckschwingung der konjugierten (C=C)- und (C=N)-Bindungen sind gegenüber dem freien Liganden (26E) sehr stark gegen tiefere Wellenzahlen verschoben (80 resp. 50 cm^{-1}). Dieser Effekt lässt sich durch eine Rückbindung der d_{xz}- resp. der d_{yz}-Orbitale des zentralen Nickelatoms in ein antibindendes, leeres Orbital des konjugierten Systems des Liganden erklären. Mit einer solchen Rückbindung wäre eine Schwächung der π-Bindungen verbunden, wie sie im IR-Spektrum beobachtbar ist (siehe auch analoge Effekte in Arbeiten von H. Gschwend[17], J. P. Collmann et al.[62]). In der (NH)-Region des IR-Spektrums findet sich keine Bande. Das UV-Absorptionsmaximum bei 339 nm hat den hohen molaren Extinktionskoeffizienten von 34'300, kleinere Maxima 405 nm (3'500) und 442 nm (1'800) reichen in den sichtbaren Bereich hinein. Der Ni-Komplex mit einem gefundenen Molekulargewicht von 933 (ber. 953,7) ist paramagnetisch mit μ = 3,10 B.M.; das NMR-Spektrum in $CDCl_3$ weist nur uninterpretierbare Signale auf. Diese Tatsachen deuten auf eine tetrahedrale Struktur[63] hin. Für eine solche Struktur mit zwei identischen chiralen Liganden sind prinzipiell zwei diastereomere Anordnungen möglich. Indizien für das Auftreten eines solchen Gemisches konnten keine erbracht werden; ebensowenig ist bekannt, um welches Isomere es sich handelt.

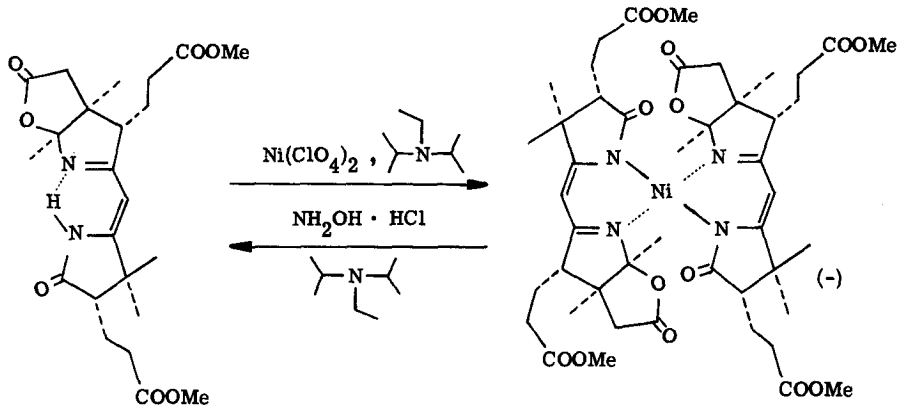
Die Dekomplexierung von (32E) erfolgte einfach und ohne Epimerisierung des Liganden durch Rühren in einer Lösung von Hydroxylamin-Hydrochlorid mit einem Ueberschuss an Diisopropyläthylamin. (26E) wurde in 87% Ausbeute in kristalliner Form zurückgewonnen.

Wurde der Ni-Komplex mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat in Methylenchlorid gerührt, so bildete sich unter Farbänderung das Iminoester - Ni - Bisfluoroborat. Dieses wurde nicht isoliert, sondern mit Dimethylamin-Polystyrolbase versetzt und direkt Schwefelwasserstoff eingeleitet. Dabei fiel sofort ein schwarzer Niederschlag von Nickelsulfid aus und beim Stehenlassen über Nacht wurde das Thioamid in 56% Ausbeute gebildet. Das Verhältnis der Epimeren (34) zu (34E) beträgt 1:2. Es wurde wieder das Gemisch charakterisiert. Die spektroskopischen und physikalischen Daten stimmen mit dem direkt aus dem Amid (26E) über den Iminoester gewonnenen (34, 34E) überein.

Neben den epimeren Thioamiden konnte noch 16% Ausgangsmaterial kristallin aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Die beinahe verdoppelte Ausbeute an Thioamid, die über die Alkylierung des Ni-Komplexes (32E) gegenüber der Alkylierung von (26E) erzielt wird, lässt schliessen, dass sich der Iminoester (33) wie erwartet besser bildet. Allerdings scheint die Reaktion mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat auch so noch nicht einheitlich zu sein.

Die gute Kristallisierbarkeit des Ni-Chelats (32E) gab die Anregung, ein entsprechendes kristallines Derivat des Epimeren (26) darzustellen, mit der zusätzlichen Absicht über diesen Weg durch Dekomplexierung zu reinem, kristallinem Ligand (26) zu gelangen.

Die Darstellung von (32) erfolgte auf normale Weise (siehe Schema 18). Wohl hat der Ni-Komplex (32) im Vergleich zu (32E) stark verschiedene Retention und lässt sich daher chromatographisch abtrennen, doch erfolgt die Komplexierung und die Aufarbeitung unter zusätzlicher Epimerisierung. Auch lässt sich natürlich nicht umgehen, dass "gemischte" Komplexe entstehen, d.h. Komplexe in denen die Chiralität am Kohlenstoff 8 der beiden Liganden nicht einheitlich ist. Im Dünnschichtchromatogramm ist das Auftreten von Flecken zwischen denjenigen von (32) und (32E) sehr wahrscheinlich solchen Mischkomplexen zuzuschreiben.



Schema 18

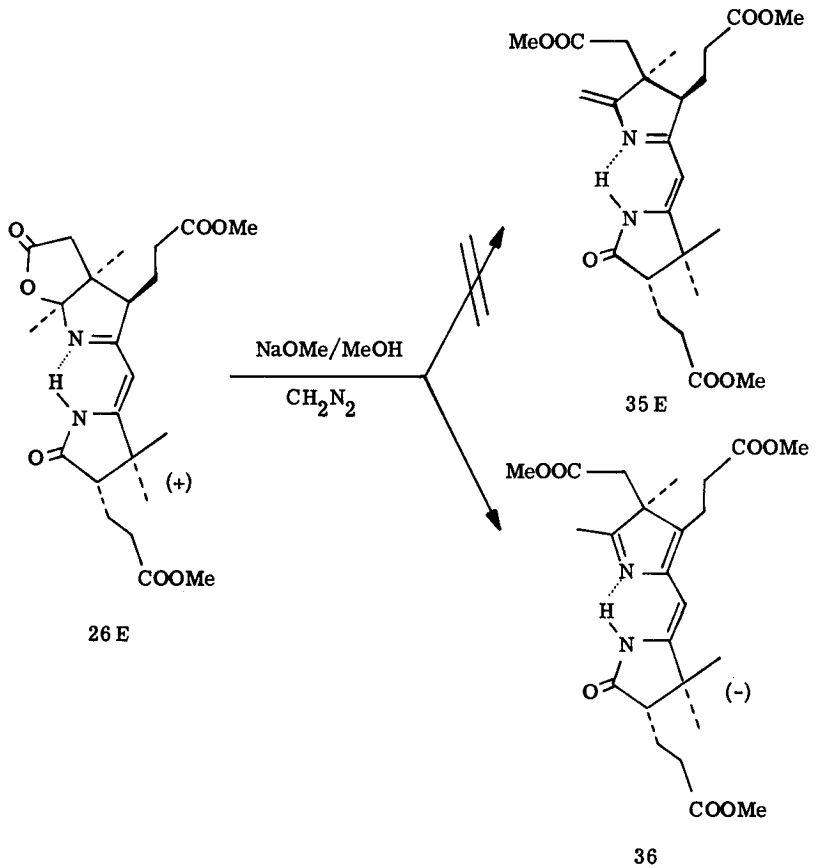
Aus diesen Gründen konnte reiner kristalliner Komplex (32) nur in schlechter Ausbeute erhalten werden. Sein Smp. ist mit 232-233° sehr hoch. Das gefundene Molekulargewicht 973 stimmt mit dem berechneten (953,7) gut überein. Das UV-Spektrum ist praktisch identisch mit dem des epimeren Komplexes (32E) und auch im IR-Spektrum sind die Hauptbanden nur teilweise leicht verschoben: 1780, 1730 mit Schulter bei 1710, 1565 und 1515 cm^{-1}. Der Nickel-Komplex liess sich analog wie (32E), ohne dass Epimerisierung am Kohlenstoff 8 auftrat, dekomplexieren. Die oben erwähnte Möglichkeit, den Liganden (26) über (32) rein darzustellen, wurde wegen der nur verlustreichen Komplexgewinnung nicht realisiert.

Die Synthese-Planung zu jenem Zeitpunkt erforderte auch für eine Ring A - Ring B - Kondensation bereit zu sein, d.h. den Ring B von (26E) in eine reaktive, am Kohlenstoff 5 nukleophile Form (35E) überzuführen. Die Analogie zu der im Schema 5 auf S. 18 erwähnten Oeffnung des Lacton-Lactams (7) zum Enamid (9) ist offensichtlich.

Anwendung der gleichen Reaktionsbedingungen auf (26E), katalytische Menge Natriummethanolat in Methanol mit einem Ueberschuss an Diazomethan, zeitigte ein unerwartetes Ergebnis. Die spektroskopischen und analytischen Daten stehen

in Uebereinstimmung mit der in Schema 19 angegebenen Struktur (36), einem Tautomeren der gewünschten Struktur (35E).

Ohne Zugabe von Diazomethan wird das Ausgangsmaterial zurückerhalten.



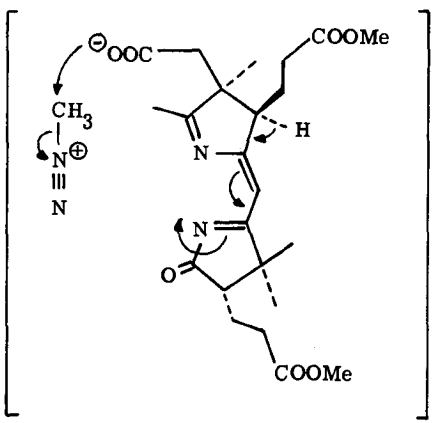
Schema 19

Das in 70% Ausbeute anfallende Imin (36) schmilzt analysenrein bei 93,5-94° und weist eine optische Drehung von $[\alpha]_D = -44^{o}$ (in Chloroform) auf. Das gekreuzt konjugierte System hat zwei UV-Absorptionsmaxima: 282 nm (17'600)

und als Schulter bei 240 nm (10'600). Die breite (N-H)-Bande bei 3270 cm^{-1} im IR-Spektrum ist in ihrer relativen Intensität nicht konzentrationsabhängig, was eine interne Ueberbrückung erklärt. Die C=N-Doppelbindung und die konjugierten (C=C)-Doppelbindungen geben Anlass zu einer starken Bande bei 1665 cm^{-1}, und zwei auffallend schwache Banden bei 1610 und 1590 cm^{-1}.

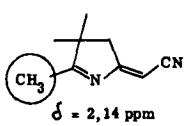
Im Kernresonanzspektrum treten die vier Methylgruppen als Singulette bei δ = 1,16, 1,22, 1,36 und 2,18 ppm auf. Letzteres Signal stammt vom Methyl im Ring B am sp_2-hypridisierten Kohlenstoff, wie ein Vergleich mit einer ähnlichen Struktur[a)] von W. Häussermann[34)] deutlich macht. Die drei Estermethylgruppen geben Anlass zu zwei Singuletten, eines bei 3,50 ppm und das 6 Protonen umfassende Signal bei 3,67 ppm. Das Vinylproton erscheint als scharfes Singulett bei 5,12 ppm.

Die mechanistischen Vorstellungen über den Verlauf der Reaktion ziehen als wahrscheinliches Zwischenprodukt das Anion der Struktur (37) in Betracht:



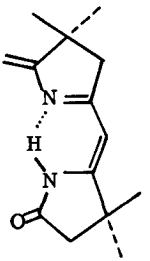
37

a)



Dieses könnte einerseits mit protoniertem Diazomethan zum Methylester reagieren und andererseits in der angegebenen Weise zum gekreuzt konjugierten π-System tautomerisieren.

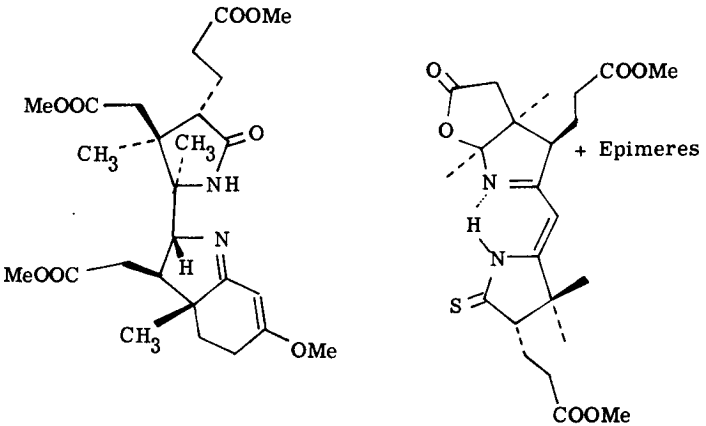
Damit wird ein bemerkenswerter Unterschied zum analogen B-C-Derivat für die Synthese von 1,7,7,12,12-Pentamethylcorrin (R. Scheffold[32]) offenkundig, das am Kohlenstoff 8 unsubstituiert, die stabilere Struktur 38 aufweist.



38

Eine mögliche Erklärung bietet die für die Struktur 35E anzunehmende Spannung, verursacht durch die ekliptische Anordnung der Substituenten am Ring B.

Gegenwärtig sind an unserem Laboratorium unter anderem Untersuchungen im Gange, welche die Ueberführung von (26E) resp. (36) in ein Derivat mit Donatorreaktivität am Kohlenstoff 5 zum Ziele haben. Der Stand der Vitamin B_{12}-Synthese bei der Einreichung der vorliegenden Promotionsarbeit ist im folgenden Schema 20 dargestellt. (Im Gegensatz zu der in der Formel dargestellten natürlichen Konfiguration ist vorerst nur die enantiomere "linke Hälfte" synthetisiert worden.)


COOMe
MeOOC
CH3
CH3
O
NH
N
H
MeOOC
CH3
OMe
O
O
COOMe
+ Epimeres
N
H
N
S
COOMe

Schema 20

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Bemerkungen

Die Analysen wurden im hiesigen mikroanalytischen Labor ausgeführt.

Zur Aufnahme der IR-Spektren dienten die Perkin-Elmer Gitterspektrographen, Modell 125 (PE 125) und Modell 257 (PE 257). Die Routine-Spektren wurden auf einem Perkin-Elmer Infracord aufgenommen. Abkürzungen: s stark, m mittel, w schwach, S Schulter.

Die UV-Spektren wurden auf den Beckmann Spektrophotometer Modell DK 1 sowie Cary Spektrophotometer Modell 14 aufgenommen, die Kontroll-Spektren auf einem Perkin-Elmer 137 UV-Apparat. Die eingeklammerten Werte hinter den Absorptionsmaxima bedeuten ε -Werte. S = Schulter.

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgten auf dem Varian A 60 Spektrometer (60 MHz), sowie auf dem Varian A 100 (100 MHz) mit der internen Referenz Tetramethylsilan $\delta = 0$. Die chemischen Verschiebungen δ wurden in ppm, Spin-Spin-Wechselwirkungen J in cps (Hz) angegeben. Abkürzungen: s Singulett, d Dublett, t Triplett, q Quadruplett, m Multiplett.

Die Molekulargewichtsbestimmungen wurden nach der thermoelektrischen Methode[64] im angegebenen Lösungsmittel ausgeführt.

Die Massenspektren wurden mit den Massenspektrographen Hitachi: RMU/6A bzw. 6D mit Direktzuführung, Ionisationsenergie 70 eV, Ionenquellentemperatur 200° aufgenommen.

Die optischen Drehungen wurden im 5 cm-Rohr mit einem lichtelektrischen Präzisionspolarimeter Zeiss gemessen. Die $[\alpha]_D$-Werte wurden durch graphische Extrapolation aus den angegebenen spezifischen Drehungswerten $[\alpha]$ ermittelt. c = g/100 ml.

Für die Dünnschichtchromatogramme wurden "Kieselgel G für Dünnschichtchromatographie nach Stahl" (Merck) verwendet. Die Platten wurden über Nacht bei 120° aktiviert. Die Substanzen wurden mit Jod sichtbar gemacht.

Die Schmelzpunkte wurden im offenen Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert. (Apparatur nach Dr. Tottoli).

Die im Text erwähnten absoluten Lösungsmittel entsprechen folgenden Qualitäten:

absolutes Methylenchlorid	:	1 x über $CaCl_2$, 1 x über P_2O_5 destilliert
absolutes Methanol	:	Fluka AG., Buchs, puriss. p.a.
absoluter Aether	:	Fluka AG., Buchs, puriss. (über Natrium) oder 1 x über $CaCl_2$, 1 x über NaH destilliert.
absolutes Acetonitril	:	über P_2O_5 destilliert.

Das Absaugen am Rotationsverdampfer wurde, wenn nicht besonders erwähnt, bei einer Temperatur von ca. 40° vorgenommen.

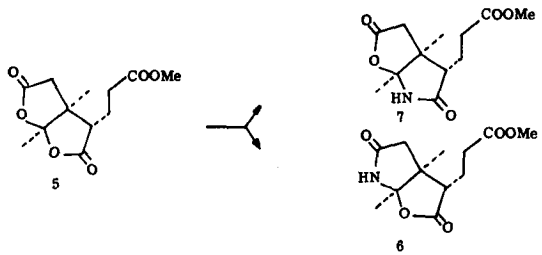
***

Folgenden Herren sowie ihren Mitarbeitern bin ich zu Dank verpflichtet:

Herrn W. Manser für die unter seiner Leitung durchgeführten mikroanalytischen Arbeiten.

Herrn P.-D. Dr. W. Seibl für Aufnahme und Interpretation der Massenspektren.

Herrn Prof. Dr. W. Simon für die in seinen Laboratorien aufgenommenen IR-, NMR- und UV-Spektren, sowie für die Bestimmung der Molekulargewichte.



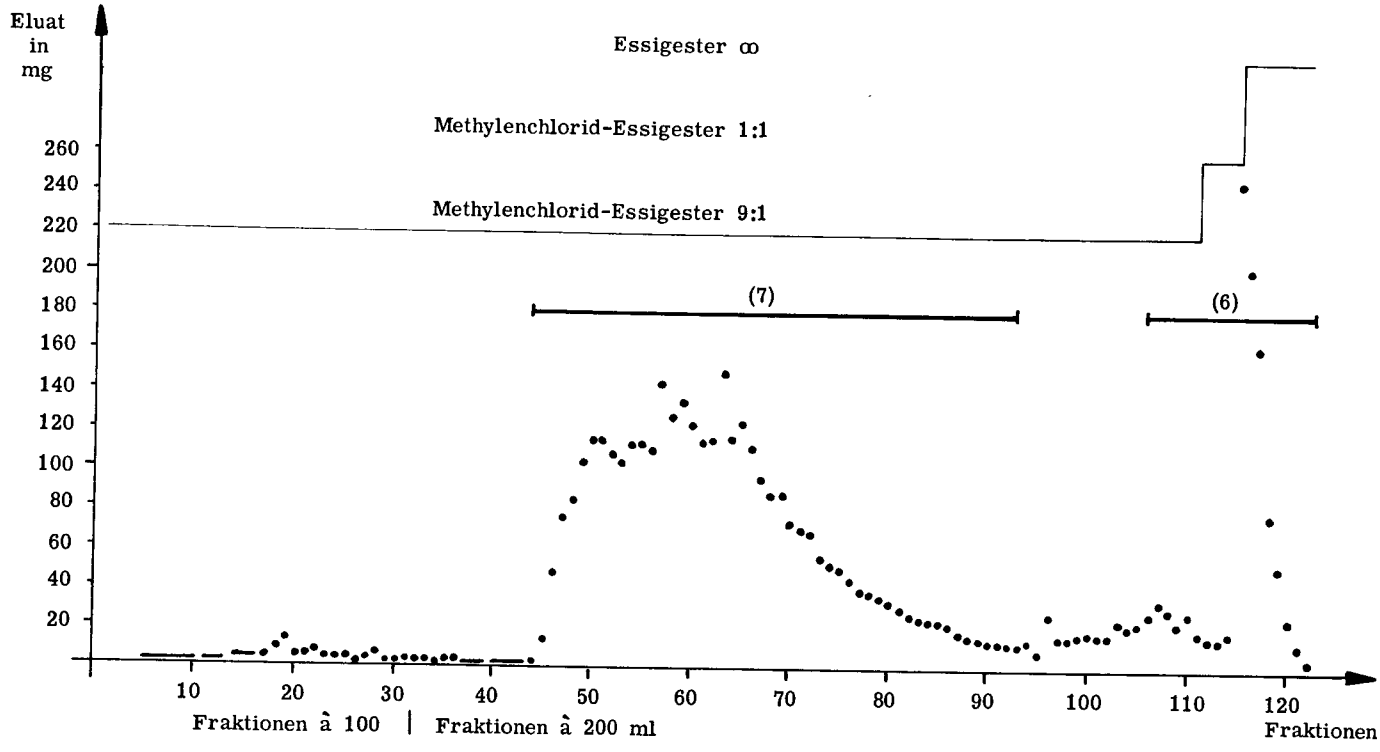
5,000 g (19,5 mMol) bicyclisches (+)-Dilacton (5) (natürliche Reihe) vom Smp. 125-126^{0} wurden in einem Kolben mit 200 ml, frisch mit Ammoniak bei 0^{0} gesättigtem, absolutem Methanol[a)] gegeben und bei Raumtemperatur im offenen Kolben (Watteverschluss) während einer Stunde gerührt, wobei die Lösung sich leicht gelblich färbte. Hierauf wurde am Rotationsverdampfer abgesaugt. Da das anfallende Oel noch Wasser enthielt, welches ein Lösen in Benzol verunmöglichte, wurde viermal in Methylenchlorid/Benzol gelöst und am Rotationsverdampfer wieder vom Lösungsmittel befreit. Das nun in Benzol lösliche Oel wurde in diesem Lösungsmittel auf eine Säule mit 300 g (60-fache Menge) Silicagel aufgetragen und chromatographiert (Säulendimensionen: 3,8/55 cm). Um eine gute Trennung zu erreichen, musste sehr langsam eluiert werden. Das Chromatogramm dauerte drei Wochen (ca. 8-10 Fraktionen à 200 ml (100 ml bis Fraktion 32) pro 24 Stunden). Vgl. Figur.

Aus den Fraktionen 5-43, eluiert mit Methylenchlorid-Essigester 9:1 konnten durch Kristallisation aus Methylacetat/Hexan 122 mg (2,4%) Ausgangsmaterial (5) vom Smp. 122-123^{0} zurückgewonnen werden. Es wurde dünnschichtchromatographisch, mittels IR-Spektrum und Mischschmelzpunkt (122-122,5, 122-125, 125-126^{0}) identifiziert.

Die ebenfalls mit Methylenchlorid-Essigester 9:1 eluierten Fraktionen 45-92 (ca. 3,4g, Eluationsmaximum Fraktion 63: 150 mg) wurden (nach Stich-Kontrolle der dünnschichtchromatographischen Einheitlichkeit) zusammengegeben und aus Methylacetat/Hexan das Lacton-Lactam (7) wie folgt kristallisiert:

a) Siehe Bemerkung S. 56.

Chromatogramm Lacton-Lactame (7) und (6)



1 x kristallisiert	3,070 g weisse Nadeln Smp. 136-137°
Kristallisation aus der Mutterlauge	0,203 g weisse Nadeln Smp. 133,5-134,5°
total	3,273 g (65,6%)

Zur Charakterisierung (vgl. unten) gelangte eine zweimal aus Methylacetat/Hexan umkristallisierte Probe vom Smp. 137,5-138°. Die IR- und Massenspektren wurden mit aus einem analogen Voransatz gewonnenen Kristallen vom Smp. 137-138° aufgenommen.

Aus den Fraktionen 106-121 (ca. 1,0 g, Eluationsmaximum Fraktion 115: 248 mg), die mit Methylenchlorid-Essigester 9:1 (bis Fraktion 111), 1:1 (bis Fraktion 115) und Essigester eluiert wurden[a], konnten nach Kristallisation aus Methylacetat/Hexan 0,800 g (16,0%) dünnschichtchromatographisch einheitliches, isomeres Lacton-Lactam (6) vom Smp. 144-145,5° gewonnen werden.

Zur Charakterisierung dieses Nebenproduktes gelangte eine aus einem analogen Voransatz gewonnene, dreimal aus Methylacetat/Hexan umkristallisierte Probe vom Smp. 148-149°.

Von den Mutterlaugen aus den Kristallisationen von (6) und (7) sowie den Mischfraktionen 93-106 (zusammen 0,600 g, 12%) wurde ein NMR-Spektrum aufgenommen. Es liess in der Methylregion erkennen, dass (6) und (7) in einem Verhältnis von ca. 1:1 vorlagen, jedoch traten daneben noch Signale (besonders starkes Singulett bei δ = 1,30 ppm) einer unbekannten Verbindung auf, deren Anteil auf ca. 50% geschätzt werden kann. Im Dünnschichtchromatogramm war zwischen den Flecken von (6) und (7) ein weiterer intensiver Fleck mit Rf = 0,32 (Essigester) sichtbar, der auch in den Dünnschichtchromatogrammen der Chromatogramm-Mischfraktionen (zwischen (6) und (7)) schwach sichtbar war.

Lacton-Lactam (7)

$C_{12}H_{17}O_5N$	ber.	C 56,46	H 6,71	N 5,49 %
(MG 255,3)	gef.	C 56,38	H 6,55	N 5,41 %

a) Diese Fraktionen waren dünnschichtchromatographisch nicht ganz einheitlich, zeigten jedoch einen Hauptfleck an der Stelle von (6). Fraktion 109 z.B. wies noch schwache Flecken bei Rf = 0,39 und 0,32 (Essigester) von (7) und der unbekannten Substanz auf.

IR ($CHCl_3$)	u.a. Banden bei 3420 w, 3220 w, breit, 1777 s, 1725 s, 1060 s, 910 s cm^{-1}.
NMR ($CDCl_3$)	δ = 1,18 (s,1H); 1,58 (s,1H); 1,70-2,12 (m,2H); 2,58 (AB, J=17,5; 1H); 2,78 (AB, J=17,5; 1H); unter AB-System: 2,17-2,92 (m,3H); 3,71 (s,3H); 7,60 (s,breit 1H).
MS	m/e = 255 (M) (100), 256 (M+1) (21), 257 (M+2) (3), 255 (4, mit Basis-Pik 124) Fragmente u.a.: 224 (19), 196 (12), 169 (20), 168 (22), 164 (10), 126 (25), 125 (12), 124 (100), 110 (20), 67 (10), 55 (14), 43 (37), 42 (26), 41 (19), (Pike J > 10).
$[\alpha]_D^{23^o}$	+ 55° (extrapoliert) c = 1,00 in $CHCl_3$
$[\alpha]^{23^o}$	+ 58° (578 nm), +67° (546 nm), +122° (436 nm), + 148° (405 nm), + 204° (365 nm)
DC	Rf = 0,39 (Essigester)

Lacton-Lactam (6)

$C_{12}H_{17}O_5N$	ber.	C 56,46	H 6,71	N 5,49 %
(MG 255,3)	gef.	C 56,55	H 6,70	N 5,28 %

IR ($CHCl_3$)	u.a. Banden bei 3420 w, 3200 w, breit, 1770 s, 1715 s, 1065 s, 1035 w, 950 m, 920 w cm^{-1}.
NMR ($CDCl_3$)	δ = 1,20 (s,1H); 1,60 (s,1H); 1,69-2,11 (m,2H); 2,36 (AB, J=17,5; 1H); 2,57 (AB, J=17,5; 1H); unter AB-System: 2,17-2,90 (m,3H); 3,71 (s,3H); 7,60 (s, breit 1H).
MS	m/e = 255 (M) (100), 256 (M+1) (20), 257 (M+2) (3), 255 (4) (mit Basis Pik 124) Fragmente u.a.: 224 (13), 211 (24), 138 (30), 136 (10), 125 (12), 124 (100), 110 (13), 67 (10), 55 (10), 43 (24), 42 (21), 41 (16), (Pike I > 10).

$[\alpha]_D^{23^o}$	-36° (extrapoliert) c = 0,995 in $CHCl_3$
$[\alpha]^{23^o}$	$-36,5^o$ (578 nm), -40° (546 nm), -61° (436 nm), -70° (405 nm), -83° (365 nm)
DC	Rf = 0,26 (Essigester)

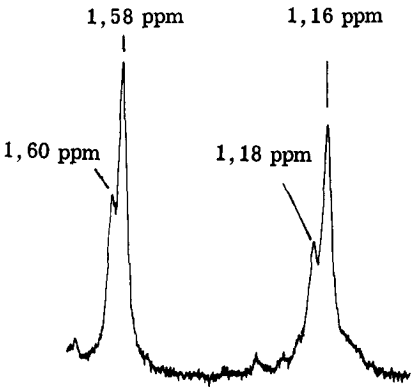
Untersuchung des Rohprodukts

In einem analogen Ansatz (ausgehend von 1,005 g (+)-Dilacton (5) vom Smp. 125-126°, eine Stunde bei RT in 50 ml ammoniakalischem Methanol gerührt) wurde das nach dem Einengen am Rotationsverdampfer erhaltene Oel sofort an 25 g Silicagel schnell chromatographiert. Die gemäss Dünnschichtchromatogramm Dilacton-freien Fraktionen 1-10 (eluiert mit Methylenchlorid, Methylenchlorid-Essigester 1:1 und Essigester) wurden zusammengegeben. Die mit Essigester-Aethanol 4:1 eluierten Fraktionen 11-14 (147 mg), welche im Dünnschichtchromatogramm (Essigester) einen zusätzlichen Flecken mit Rf = 0 aufwiesen, wurden an weiteren 4 g Silicagel chromatographiert. Mit 150 ml Essigester konnten nochmals 105 mg Gemisch von (7) und (6) erhalten werden. Zusammen ergab sich nach dem Trocknen am Hochvakuum (4 Stunden) 920 mg (92 %) eines kristallisierenden Gemisches von hauptsächlich (7) und (6). Das NMR-Spektrum dieses Gemisches erlaubte durch Intensitäts-Vergleich der Methylsignale von (7) und (6) mit Referenzspektren (eingewogene Mengen im Verhältnis 1:1, 2:1 und 3:1 von reinem (7) und (6), vgl. Figur) die Abschätzung des Verhältnisses der beiden isomeren Lacton-Lactame (7) und (6) zu ca. 69 : 31. Die Ausbeute berechnet sich daraus zu 63,5 % für (7) und 28,5 % für (6).

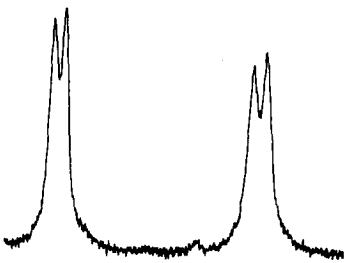
Nachschubansatz

In einem typischen Ansatz wurden 20,0 g (78,0 mMol) bicyclisches (+)-Dilacton (5) vom Smp. 125-126° in 700 ml gesättigter methanolischer Ammoniaklösung gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das nach dem Entfernen des Lösungsmittels anfallende Oel wurde wie oben beschrieben entwässert und an der 30-fachen Menge Silicagel chromatographiert. Aus den Fraktionen 15-37 (eluiert mit je ca. 400 ml Methylenchlorid-Essigester 9:1) konnten nach einmaliger Kri-

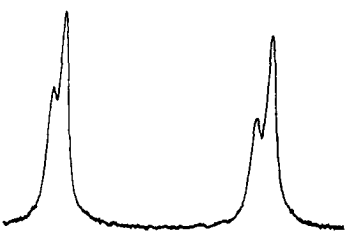
NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes und der Referenzgemische



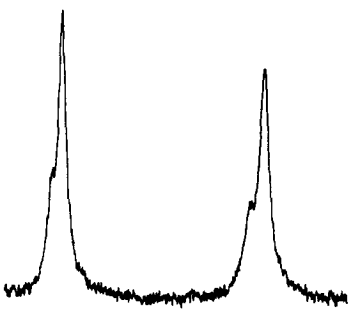
Rohprodukt



(6) : (7) = 1 : 1

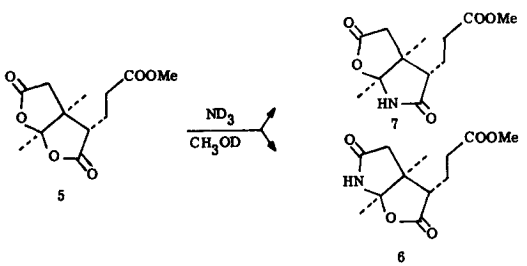


(6) : (7) = 1 : 2



(6) : (7) = 1 : 3

stallisation aus Methylacetat/Hexan 10,687 g (53,6 %) des Lacton-Lactams (7) vom Smp. 136-137° gewonnen werden. Aus der Mutterlauge erhielt man durch Kristallisation und einmalige Umkristallisation weitere 0,188 g (0,9 %) (7) vom gleichen Smp. Sobald in den Chromatogrammfraktionen dünnschichtchromatographisch das Auftreten von isomerem Lacton-Lactam (6) festgestellt wurde (eine blosse Andeutung an (6) wurde noch "durchgelassen"), eluierte man die Chromatographie-Säule mit ca. 3 Liter Essigester-Aethanol 1:1. Im gesamten fielen 8,32 g (die Mutterlauge aus der Kristallisation von (7) mitgerechnet) langsam kristallisierendes, leicht gelbliches Oel an, das hauptsächlich ein Gemisch von (6) und (7) darstellte und der Isomerisierungs-Reaktion[a)] zugeführt wurde.



a.) Darstellung von ND_3 in CH_3OD

Aus einer Gasbombe wurde bei 0° 1,887 g (111 mMol) Ammoniak in 5,595 g (280 mMol) Deuteriumoxid[b)] in einem 10 ml Kölbchen eingeleitet. Das Kölbchen wurde mit einem Schliffaufsatz mit Hahn versehen und mittels eines kurzen Schlauches an ein gleiches Kölbchen, welches 5,504 g (276 mMol) Deuteriumoxid enthielt, angeschlossen. Durch langsames Erwärmen von 0° auf 90° während 2 Stunden und Rühren mittels Magnetrührer wurde das Ammoniak (berechnet: 70,8 % deuteriert) in das zweite, in ein Kältebad von -70° getauchte Kölbchen getrieben. Als die Gasentwicklung nach dieser Zeit nur noch schwach war, wurde das zweite Kölbchen aufgetaut und gewogen. Es waren 1,167 g (60,8 mMol)

a) Siehe R. Wiederkehr[28)].
b) Hoechst, D_2O > 99,7 % deuteriert.

Ammoniak übergetrieben worden. Das Ammoniak war nun zu 92,8% deuteriert (berechnet). Dieses wurde auf analoge Weise in ein 10 ml Kölbchen, enthaltend 3,997 g (114 mMol) deuteriertes Methanol[a], wobei man zusätzlich ein Rohr mit Kaliumhydroxid-Pillen dazwischen geschaltet hatte, getrieben. Es wurden 0,678 g (34,4 mMol) Ammoniak in Deuteromethanol gelöst. Der Deuterierungsgrad der ammoniakalischen Methanollösung berechnet sich demzufolge auf 95,8%.

b.) Reaktion

153 mg (0,596 mMol) bicyclisches (-)-Dilacton (5) (unnatürliche Reihe) vom Smp. 125-126° wurden im oben erwähnten deuterierten ammoniakalischen Methanol gelöst und bei Raumtemperatur in verschlossenem Kölbchen während 1 3/4 Stunden gerührt. Hierauf wurde das Lösungsmittel und überschüssiges Ammoniak in eine Kühlfalle abgesaugt, das Rohprodukt in Chloroform aufgenommen und zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Kristallisation und einmalige Umkristallisation aus Chloroform/Hexan lieferten 81 mg (53%) eines kristallinen Isomerengemisches (Dünnschichtchromatogramm 2 Flecken, Rf = 0,39 stärker, 0,26 (Essigester)) der Lacton-Lactame (7) und (6) vom Smp. 124-126°, das wie folgt charakterisiert wurde.

IR ($CHCl_3$)	u.a. Banden bei 3420 w, 1775 s, 1725 s, 1060 s, 950 w, 910 s cm^{-1}
NMR ($CHCl_3$)	δ = 1,18 (s, mit Schulter, 3H); 1,58 (s, mit Schulter, 3H); 1,65-2,12 (m,2H); 2,12-3,00 (m,5H); 3,71 (s,3H); 7,40 (s, breit 1H).

Das Integral des Bereichs δ = 2,12-3,00 ppm (=A) wurde mit dem des Singuletts δ = 3,71 ppm (3H) (=B) verglichen. Das Verhältnis A:B, theoretisch 1,67 (für A=5H), beträgt 1,86 während es sich im Blindversuch (siehe unten) zu 1,85 bestimmt. Ein Einbau von Deuterium ist also NMR-spektroskopisch nicht feststellbar. A:B müsste bei vollständigem Einbau von einem Deuterium (A=4H) 1,33 betragen.

---

a) Fluka AG, Buchs, CH_3OD 98,5%.

MS m/e = 254 (M-1) (ca. 1), 255 (M) (100), 256 (M+1) (26), 257 (M+2) (5), 255 (5 mit Basis Pik 124)
Fragmente u.a.: 224 (20), 196 (5), 169 (25), 168 (15), 126 (27), 125 (35), 124 (100), 110 (18), 67 (10), 55 (14).

Der prozentuale Anteil für m/e = 256 (M+1) von 26 gegenüber 20 im Blindversuch (siehe unten) erlaubt folgende Berechnung:

d_o = 93,47 %
d_1 = 5,60 %
d_2 = 0,93 %

Demnach wäre also ca. 6% der Verbindung deuteriert. Dieser Wert muss als obere Grenze angesehen werden, ist doch schon im Blindversuch die relative Intensität von 20 für (M+1) höher als der theoretisch für $C_{12}H_{17}O_5N$ berechnete von 13,8%, was auf eine bimolekulare Reaktion mit Wasserstoff deutet (bei Estern allgemein bekannt). Da die absolute Pik-Grösse im Blindversuch kleiner ist (kleinere Konzentration), dürfte dort diese Addition von Wasserstoff in schwächerem Ausmass stattgefunden haben, womit ebenfalls eine kleinere relative Intensität des (M+1)-Piks verbunden wäre.

In analoger Weise zum oben beschriebenen Versuch wurde ein Blindversuch mit undeuterierten Reagentien, ausgehend von 152 mg (0,592 mMol) bicyclischem (-)-Dilacton (5) (unnatürliche Reihe) durchgeführt. Man erhielt nach zweimaliger Kristallisation aus Chloroform/Hexan 68 mg (45%) Kristalle vom Smp. 134-136° a).

IR ($CHCl_3$) u.a. Banden bei 3420 w, 1775 s, 1725 s, 1060 s, 950 w, 910 s cm^{-1}

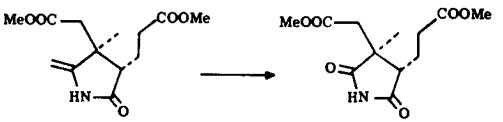
NMR ($CHCl_3$) δ = 1,18 (s,3H); 1,58 (s,3H); 1,65-2,12 (m,2H); 2,58 (AB, J=17,5; ~1H); 2,78 (AB, J=17,5; ~1H); unter AB-System: 2,17-2,92 (m, ~ 3H); 3,71 (s,3H); 7,65 (s, breit 1H).

MS m/e = 254 (M-1) (< 1), 255 (M) (100), 256 (M+1) (20), 257 (M+2) (4), 255 (3 mit Basis Pik 124)
Fragmente u.a.: 224 (14), 196 (9), 169 (17), 168 (11), 126 (17), 125 (10), 124 (100), 110 (8), 67 (6), 55 (10).

---

a) Schmelzpunktdifferenz verursacht durch kleineren Gehalt am Isomeren (6) (siehe NMR).

Die Darstellung des Enamids (9) aus dem Lacton-Lactam (7) wird von R. Wiederkehr [28] beschrieben.



469 mg (0,174 mMol) frisch im Kugelrohr destilliertes (+)-Enamid (9) wurden in 15 ml absolutem Methanol [a] gelöst und sofort auf -78° abgekühlt. Durch eine Fritte wurde Ozon (aus Welsbach Ozon Generator, Inlet pressure: 8 lbs./in^2, Outlett: 0,08 ft ^{3}/min, 110 Volt) während 5 Minuten eingeleitet. Die durch überschüssiges Ozon blau gefärbte Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, am Rotationsverdampfer leicht eingeengt (bis Lösung farblos), mit 20 ml absolutem Methanol verdünnt und mit 90 mg 10%-igem Palladium-Kohle-Katalysator versetzt. Es wurde während 1 1/2 Stunden unter Wasserstoff gerührt. Hierauf wurde durch Cellite filtriert und vom Lösungsmittel am Rotationsverdampfer befreit, wobei nach dem Trocknen am Hochvakuum 470 mg farbloses Oel anfielen. Dieses wurde an der 75-fachen Menge Silicagel chromatographiert.

Die mit 125 ml Aethanol-Hexan 1:1 eluierten Fraktionen 13-17 erwiesen sich dünnschichtchromatographisch als einheitlich, während die Fraktionen 11, 12 und 18 nur Spuren von rascher bzw. langsamer laufenden Verunreinigung zeigten. Durch Lösen der farblosen, öligen Produkte in Aether/Pentan und Animpfen mit aus einem Vorversuch gewonnenen Kristallen konnten weisse, feine Nadeln des Imids (10) gewonnen werden:

Kristallisation der Fraktionen 13-17	:	95 mg	Smp. 62,5 - 63°
Einengen der Mutterlauge zusammen mit Fraktionen 11, 12 und 18	:	52 mg	Smp. 62 - 63°
Einengen der Mutterlauge	:	30 mg	Smp. 61 - 62°
Einengen der Mutterlauge	:	15 mg	Smp. 61 - 62°
Nach Chrom. der Mutterlauge an 2 g Silicagel	:	7 mg	Smp. 61 - 62°
total		199 mg (42%)	Smp. 61-63°

a) Siehe Bemerkung S. 56.

Zur spektroskopischen Charakterisierung gelangten die Kristalle vom Smp. 62,5-63°; für die Analyse wurde eine dreimal aus Aether/Pentan umkristallisierte Probe vom gleichen Smp. verwendet.

$C_{12}H_{17}O_6N$	ber.	C 53,13	H 6,32	N 5,16 %
(MG 271,3)	gef.	C 53,10	H 6,38	N 5,11 %

IR ($CHCl_3$) u.a. Banden bei 3400 w, 3220 w breit, 1780 m, 1730 s, 1440 m, 1110 m, 1010 m cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$) δ = 1,22 (s,3H); ca. 1,60-2,25 (m,2H); 2,62 (AB, J=18, 1H); 2,88 (AB, J=18, 1H); unter AB-System ca. 2,4-3,18 (m,3H); 3,72 (s,6H); 8,92 (s,breit 1H).

MS m/e = 271 (M) (100), 272 (M+1) (20,5); 273 (M+2) (2,5); 271 (11, mit Basis Pik 166)
Fragmente u.a.: 240(64), 239 (49), 211 (21), 208 (12), 198 (39), 185 (38), 180 (26), 179 (12), 167 (11), 166 (100), 140 (26), 138 (35), 127 (10), 126 (20), 112 (31), 109 (14), 108 (16), 99 (10), 95 (22), 82 (12), 81 (38), 80 (11), 79 (13), 74 (22), 69 (11), 68 (12), 67 (31), 59 (37), 55 (32), 53 (18), 43 (20), 42 (16), 41 (39), 39 (23) (Pike I > 10).

$[\alpha]_D^{23°}$ - 79° (extrapoliert) c = 1,00 in $CHCl_3$

$[\alpha]^{23°}$ - 82,5° (578 nm), - 94° (546 nm), - 169° (436 nm), - 211° (405 nm), - 286° (365 nm).

DC Rf = 0,49 (Aether)

Imid (10) aus Ozonisierung von Cobyrinsäure-heptamethylester (2b)

Kristallisation und Charakterisierung

30 mg dünnschichtchromatographisch einheitliches (Rf = 0,49/Aether) Oel mit der Drehung $[\alpha]_D$ = - 69,5°, erhalten von T. Bogard[29] aus der Ozonolyse des natürlichen Cobyrinsäure-heptamethylesters (2b), wurde in eine gesättigte Lösung von Aether/Pentan gebracht und bei Raumtemperatur mit einem synthetischen Ring B-Imidkristall (10) (ca. 0,1 mg) angeimpft. Sehr langsam kristallisierten weisse Nadeln aus. Von Zeit zu Zeit setzte man etwas Pentan zu, um die

Kristallisation zu fördern. Nach 5 Tagen wurde filtriert.

1 x kristallisiert:	14 mg weisse Nadeln A
Einengen der Mutterlauge:	5 mg weisse Nadeln B
Mutterlauge:	11 mg farbloses Oel C

Die Kristalle A und B wurden zusammengenommen und umkristallisiert. Die Kristallisation erfolgte diesmal schnell und lieferte lange Nadeln:

2 x kristallisiert (A+B):	9 mg weisse Nadeln D
Einengen der Mutterlauge:	3 mg weisse Nadeln E
Mutterlauge:	6 mg farbloses Oel F

Mit den Kristallen D und E erfolgte die Charakterisierung wie folgt:

Kristalle E	Smp. 61 - 62°
synthetisches Imid (10)	Smp. 61,5 - 62,5^{o}
Mischung	Smp. 61 - 62

Die Drehung wurde mit den Kristallen D bestimmt, ebenfalls mit D wurde das Massenspektrum aufgenommen. Das Kernresonanzspektrum wurde vom durchkristallisierenden Oel aus der Drehungsmessung und den Kristallen E aufgenommen. Zur Aufnahme des IR-Spektrums wurde das NMR-Material nochmals aus Aether/Pentan kristallisiert.

IR ($CHCl_3$) u.a. Banden bei 3400 w, 3220 breit w, 1780 m, 1730 s, 1440 m, 1110 m, 1010 m cm^{-1}.
Das IR-Spektrum ist deckungsgleich mit demjenigen von synthetischem (10).

NMR ($CDCl_3$) δ = 1,22 (s,3H); ca. 1,60-2,25 (m,2H); 2,62 (AB,J=18,1H); 2,88 (AB,J=18,1H); unter AB-System ca. 2,4-3,18 (m,3H); 3,72 (s,6H); 8,80 (s, breit 1H).
(Bei δ = 0,95 ppm findet sich ein schwaches breites Multiplett, das wahrscheinlich von Pentan stammt; im übrigen ist das Spektrum identisch mit jenem von synthetischem Imid (10)).

MS m/e = 271 (M) (100), 272 (M+1) (17,5); 273 (M+2) (2,5), 271 (9 mit Basis Pik 166)
Fragmente u.a.: 240 (62), 239 (47), 211 (21), 208 (12), 198 (39), 185 (39), 180 (26), 179 (12), 167 (11), 166 (100), 140 (27), 138 (35), 127 (10), 126 (20), 112 (32), 109 (15), 108 (16), 99 (11), 95 (22), 82 (13), 81 (41), 80 (12), 79 (13), 74 (22), 69 (11), 68 (13), 67 (31), 59 (39), 55 (34), 53 (20), 43 (22), 42 (18), 41 (43), 39 (23), (Pike I > 10).
Das Spektrum ist innerhalb der Intensitätsfehlergrenze mit jenem des synthetischen Imids identisch.

$[\alpha]_D^{23^o}$ - 77,5° (extrapoliert) c = 0,32 in $CHCl_3$

$[\alpha]^{23^o}$ - 80° (578 nm), - 90,5° (546 nm), - 159,5 (436 nm) - 209° (405 nm), - 281° (365 nm).

DC Rf = 0,49 (Aether)
Im direkten Vergleich identisches Verhalten wie synthetisches Imid (10).

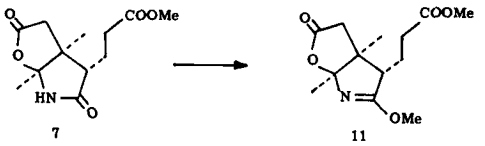
Von der Mutterlauge C (11 mg Oel) wurde die Drehung gemessen:

$[\alpha]_D^{23^o}$ - 38,5° (extrapoliert) c = 0,46 in $CHCl_3$

$[\alpha]^{23^o}$ - 39° (578 nm), - 45,5° (546 nm), - 78,5° (436 nm), - 106,5° (405 nm), - 139° (365 nm).

Das Massenspektrum zeigte alle charakteristischen Pike des Imids (10), wies aber als Verunreinigung u.a. eine Verbindung mit dem (wahrscheinlich) Molekular-Pik von 279 auf.

MS	u.a.	166	(100)	
		271	(15,5)	(100)
		272	(3)	(22,5)
		273	(1)	(4)
		279	(6,5)	(100)
		280	(1)	(19,5)
		281		(4)



3,000 g (11,7 mMol) bicyclisches (+)-Lacton-Lactam (7) (natürliche Reihe) vom Smp. 136-137° und 2,21 g (14,95 mMol) gefälltes Trimethyloxonium-tetrafluoroborat[36] wurden in 60 ml absolutem Methylenchlorid[a] unter Feuchtigkeitsausschluss während 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (Suspension). Es bildete sich ein voluminöser weisser Niederschlag. Nach beendeter Reaktionszeit wurde in der Tiefkühltruhe auf -20° abgekühlt und darauf mit 4 ml einer 5 m Kaliumcarbonatlösung (1,7 Moläquivalente bez. auf Trimethyloxonium-tetrafluoroborat) unter Eiskühlung während 5 Minuten kräftig geschüttelt. Dabei setzte sich das gebildete Kaliumtetrafluoroborat an der Kolbenwand fest, während der freigesetzte Lactimäther gelöst blieb. Die Methylenchloridlösung wurde direkt abdekantiert, einmal mit 0,2 m Dinatriumhydrogenphosphat (pH = 8) und Eis und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden noch einmal mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Trocknen am Hochvakuum blieben 3,059 g (96,6 %) farbloser, öliger Lactimäther (11) zurück, der bald durchkristallisierte (Smp. 91-95°). Da beim Umkristallisieren die Ausbeute an kristallinem (11) wegen der starken Hydrolyseempfindlichkeit durch kleinste Spuren von Wasser drastisch sinkt, wurde das Rohprodukt direkt weiterverarbeitet.

In einem analogen Versuch, (A. Wick) ausgehend von 2,23 g (-)-Lacton-Lactam (7) (unnatürliche Reihe), belief sich die Ausbeute nach einmaliger Kristallisation aus absolutem Methylenchlorid / absolutem Aether / absolutem Hexan auf 2,18 g, (92,7 %) farblose Nadeln vom Smp. 95-97°.

Zur Charakterisierung (A. Wick) gelangte eine einmal kristallisierte Probe aus einem analogen Ansatz (unnatürliche Reihe) vom Smp. 97-98°.

---

a) Siehe Bemerkung S. 56.

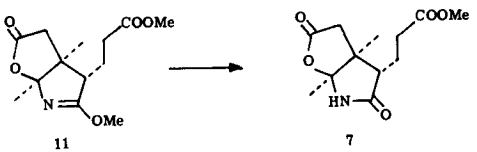
$C_{13}H_{19}O_5N_5$	ber.	C 57,98	H 7,11	N 5,20 %
(MG 269,3)	gef.	C 57,92	H 7,10	N 5,12 %

IR ($CHCl_3$) u.a. Banden bei 1765 s, 1730 s, 1630 s, 1455 m, 1445 m, 1385 m, 1380 m, 1360 m, 1105 m, 1065 m, 955 m cm^{-1}.

NMR ($CDCl_3$) δ = 1,18 (s,3H); 1,54 (s,3H); ca. 1,65-2,10 (m,2H); ca. 2,10-2,90 (m,5H); 3,69 (s,3H); 3,86 (s,3H).

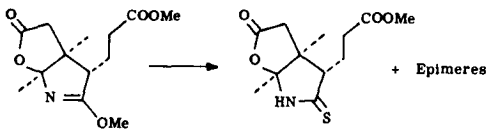
$[\alpha]_D^{23^o}$ + 93,5° (extrapoliert) c = 1,05 in $CHCl_3$ (unnatürliche Reihe).

$[\alpha]^{23^o}$ + 95,5° (587 nm), + 109° (546 nm), + 189° (436 nm), + 206° (405 nm), + 300° (365 nm).



143 mg (0,53 mMol) (+)-Lactimäther (11) (unnatürliche Reihe) vom Smp. 97-98° wurden in 5 ml Methanol und 5 ml Wasser gelöst und bei 0° mit 5 Tropfen 2 n Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch liess man während 23 Stunden bei 0° stehen. Hierauf wurde das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt, der wässrige Rückstand mit Eis und Wasser verdünnt und mehrmals mit Methylenchlorid ausgezogen. Die organischen Phasen wurden mit Eiswasser neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels konnten aus dem Rückstand (140 mg) durch Kristallisation aus Methylacetat/Hexan/Aether 107 mg (80%) Lacton-Lactam (7) vom Smp. 135-137° isoliert werden. Ein Mischschmelzpunkt mit authentischem (7) zeigte keine Depression.

Das IR-Spektrum der Mutterlauge zeigte das Vorhandensein von hauptsächlich (7) an. Das Auftreten von epimerem Lacton-Lactam (7E) konnte nicht festgestellt werden (Fehlen der typischen IR-Bande bei 960 cm^{-1}) (Versuch ausgeführt von H. Gschwend).



11 15 15E

3,033 g (11,24 mMol) (-)-Lactimäther (11) (natürliche Reihe), kristallines Rohprodukt aus der oben beschriebenen Reaktion, wurden in ein auf 40-50° aufgewärmtes Bombenrohr eingefüllt. Es wurde ein mit zwei Glasröhrchen versehener Gummistopfen aufgesetzt und mit Parafilm Stopfen und Gewinde des Bombenrohrs gut umwickelt. Anschliessend begann man einen durch zwei Kühlfallen (-50°) vorgekühlten Schwefelwasserstoff-Strom (aus H_2S-Bombe) einzuleiten und kühlte das Bombenrohr durch Eintauchen in ein Kältebad auf -78° ab. Nach 45 Min. kontinuierlichen Gasdurchflusses wurde das Bombenrohr aus dem Kältebad gehoben, der Parafilm sowie der Einleitungsstopfen entfernt und sofort 3 Tropfen Trifluoressigsäure in den kondensierten Schwefelwasserstoff gegeben. Man verschloss das Bombenrohr möglichst rasch und liess auf Raumtemperatur auftauen. Wichtig für das Gelingen der Umsetzung ist der Ausschluss von Feuchtigkeit. Nach 24 Stunden wurde wieder auf -78° abgekühlt und der Verschluss des Bombenrohrs leicht gelockert, so dass der Schwefelwasserstoff beim Erwärmen auf Raumtemperatur leicht entweichen konnte. Den Rückstand nahm man in Methylenchlorid auf, filtrierte durch Watte und entfernte das Lösungsmittel. Es blieb ein farbloses, langsam kristallisierendes Oel (3,237 g) zurück. Nach Kristallisation und einmaliger Umkristallisation aus Methylacetat / Aether / Hexan erhielt man 1,500 g des Thiolactams (15) vom Smp. 132-133°. Zur weiteren Reinigung wurde noch zweimal aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch umkristallisiert, wobei man 0,955 g (31,3%) (15) als weisse Kristalle vom Smp. 136-137,5^{o} erhielt.

Die gesamten Mutterlaugen wurden an der 60-fachen Menge Silicagel chromatographiert. Mit 200 ml Benzol-Aether 3,5:1 konnte man in den Fraktionen 8-9 ein kristallisierendes Oel erhalten, das nach einmaliger Kristallisation aus Methylacetat/Hexan 0,162 g (5,3 %) des epimeren Thiolactams (15E) vom Smp. 160-161,5^{o} ergab.

Zur Charakterisierung dieses Epimeren gelangte eine aus einem analogen Ansatz aus (+)-Lactimäther (unnatürliche Reihe) gewonnene Probe. Sie wurde dreimal aus Methylacetat/Hexan umkristallisiert (Smp. 162-163°) (H. Gschwend).

Die Fraktionen 11-16, gleich wie oben mit 600 ml eluiert, wurden nach Kontrolle ihrer dünnschichtchromatographischen Einheitlichkeit zusammengegeben und aus Methylacetat/Hexan das Thio-Lactam (15) wie folgt kristallisiert:

1 x kristallisiert	0,836 g	Smp. 137,5 - 138,5^{o}
Kristallisation aus der Mutterlauge	(0,155 g)	Smp. 130 - 131°
Umkristallisation der durch Einengung der Mutterlauge gewonnenen Kristalle	0,113 g	Smp. 135 - 137°
total	0,949 g (31,1%)	

Die Totalausbeute an (15) beläuft sich somit auf 1,904 g (62,4%) vom Smp. 135-138,5^{o}.

Die sämtlichen analytischen und spektroskopischen Daten stimmen mit dem in der folgenden Versuchsbeschreibung erhaltenen Thiolactam überein. Ein Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression: 138-139, 138-139, 138-139°.

Die Fraktionen 22-27, eluiert mit 600 ml Essigester-Benzol 2:1, ergaben nach einmaliger Kristallisation aus Methylacetat/Hexan 0,466 mg (16,2%) vom Smp. 135-136° Lacton-Lactam (7), welches dünnschichtchromatographisch sowie mittels eines Mischschmelzpunktes identifiziert wurde (135-136, 135-136, 136-137°).

In der Mutterlauge der analogen Kristallisation eines analogen Versuchs in der unnatürlichen Reihe (H. Gschwend) konnten NMR-spektroskopisch 3,9% des epimeren Lacton-Lactams (7E) festgestellt werden. Es wurde nicht isoliert.

Epimeres Thio-Lactam (15E) (unnatürliche Reihe)

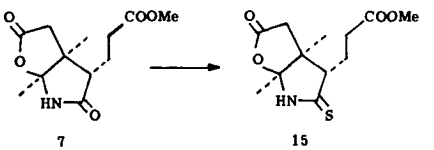
$C_{12}H_{17}O_4SN$	ber.	C 53,13	H 6,32	N 5,16	S 11,82 %
(MG 271,3)	gef.	C 53,22	H 6,49	N 5,44	S 11,72 %

IR ($CHCl_3$) u.a. Banden bei 3390 w, 3200 w breit, 1790 s, 1730 s, 1475 s, 1460 s, 1435 s, 1390 m, 1115 s, 1065 s, 950 s cm^{-1}.

UV (EtOH) 266 nm (15'500)

NMR ($CDCl_3$)	δ = 1,33 (s,3H); 1,62 (s,3H); 1,70-2,34 (m,2H); 2,36-3,03 (m,5H); 3,70 (s,3H); 8,37 (s, breit 1H).
$[\alpha]_D^{23^o}$	+ 20,4° (extrapoliert) c = 1,03 in $CHCl_3$ (unnatürliche Reihe)
$[\alpha]^{23^o}$	+ 22,5° (578 nm), + 30° (546 nm), + 171° (436 nm), + 496° (405 nm).
DC	Rf = 0,61 (Methylenchlorid-Essigester 1:1)

Die Charakterisierung des aus (11) gewonnenen Thiolactams (15) finden sich bei Angaben von H. Gschwend.



3,000 g (11,75 mMol) bicyclisches (+)-Lactam (7) (natürliche Reihe) vom Smp. 136-137° wurden in 240 ml frisch über Natriumhydrid destilliertem Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung mit 6,0 g (150 mMol Schwefel) Phosphorpentasulfid[a)] versetzt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur verschlossen unter Stickstoffatmosphäre gerührt, wobei das gelbliche Phosphorpentasulfid langsam in Lösung ging und ein weisser Niederschlag sich an den Kolbenwänden festsetzte. Ein Dünnschichtchromatogramm des Reaktionsgemisches nach 48 Stunden zeigte nur noch eine minimale Menge Lactam (7) an. Nach 65 Stunden wurde abgebrochen, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und in ca. 30 ml Methylenchlorid aufgeschlämmt. Zur groben Abtrennung der Phosphorverbindungen wurde an der 30-fachen Menge Silicagel mit Methylenchlorid-Essigester 2:1 schnell chromatographiert, wobei sich auf der Säule eine braunschwarze Zone bildete und über dem Silicagel weisser ungelöster Rückstand blieb. Aus den Fraktionen 2-5 (400 ml) konnte durch Kristallisation aus Methylacetat/Hexan 2,488 g (78,3%) Nadeln des Thiolactams (15) vom Smp. 137-138° gewonnen werden. Aus

a) Fluka AG, purum, nicht weiter gereinigt.

der Mutterlauge kristallisierten noch 0,222 g Nadeln vom Smp. 129-130°, welche nach zweimaliger Umkristallisation 0,148 mg (4,7%) Kristalle vom Smp. 137-138° ergaben. Die Fraktionen 6-9 sowie die Mutterlauge aus der Kristallisation, welche die Kristalle vom Smp. 129-130° lieferte, wurden erneut an der 50-fachen Menge Silicagel chromatographiert. Die neuen Fraktionen 7+8, eluiert mit Methylenchlorid-Essigester 2:1, ergaben nach einmaliger Kristallisation weitere 74 mg (2,3%) des Thiolactams (15) vom Smp. 137,5-139°, womit sich die Totalausbeute 2,710 g (85%) vom Smp. 137-139° ergab.

Die Charakterisierung erfolgte mit einer sechsmal aus Methylacetat/Hexan umkristallisierten Probe vom konstanten Smp. 138-139° aus einem analogen Voransatz.

Aus der Fraktion 9, eluiert mit Methylenchlorid-Essigester 1:1 konnten 49 mg (1,6%) Ausgangsprodukt vom Smp. 137-138° gewonnen werden, welche dünnschichtchromatographisch sowie mittels IR-Spektrum und depressionslosem Mischschmelzpunkt identifiziert wurden.

Aus der Fraktion 5, eluiert mit Methylenchlorid-Essigester 9:1 kristallisierten aus Methylacetat/Hexan 24 mg (0,8%) bicyclisches Dilacton (5) vom Smp. 123-124°. Es wurde ebenfalls dünnschichtchromatographisch, mittels IR-Spektrum, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt (keine Depression) identifiziert. Bei DC-Prüfungen des Rohproduktes und der Chromatogramm-Fraktionen konnte kein epimeres Thiolactam (15E) beobachtet werden.

$C_{12}H_{17}O_4SN$	ber.	C 53,13	H 6,32	N 5,16	S 11,82 %
(MG 271,3)	gef.	C 53,11	H 6,32	N 5,17	S 11,96 %

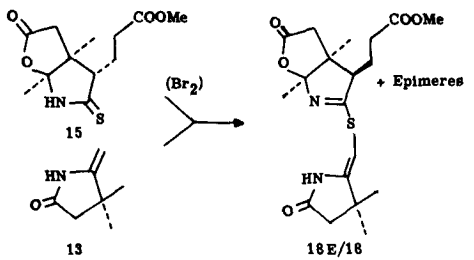
IR ($CHCl_3$) u.a. Banden bei 3400 w, 3200 w breit, 1780 s, 1730 s, 1470 s, 1435 m, 1390 m, 1060 s, 950 w, 915 s cm^{-1}.

UV (EtOH) 267 nm (13'900)

NMR ($CDCl_3$) δ = 1,16 (s,3H); 1,62 (s,3H); 1,75-2,26 (m,2H); 2,52 (AB, J=17,5; 1H); 2,86 (AB, J=17,5; 1H) unter AB-System: ca. 2,4-2,95 (m,3H); 3,71 (s,3H); 8,62 (s,breit 1H)

MS m/e = 271 (M) (100), 272 (M+1) (16,6), 273 (M+2) (6,8)
Fragmente u.a.: 240 (44), 227 (27), 212 (82), 180 (23), 168 (24), 154 (21), 152 (42), 142 (82), 140 (65), 126 (24), 112 (20), 111 (29), 55 (21), 43 (68), 42 (25), 41 (40), 39 (31), (Pike I > 20).

$[\alpha]_D^{23^o}$	$+118^o$ (extrapoliert) c = 1,00 in $CHCl_3$
$[\alpha]^{23^o}$	$+124^o$ (578 nm), $+144^o$ (546 nm), $+268^o$ (436 nm), $+328^o$ (405 nm)
DC	Rf = 0,52 (Methylenchlorid-Essigester 1:1)

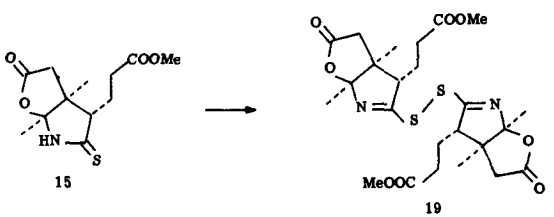


136 mg (0,502 mMol) bicyclisches (-)-Thiolactam (15) (unnatürliche Reihe) vom Smp. 137,5-138,5^o wurden in 1 ml absolutem Methylenchlorid[a)] gelöst und auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde langsam (auf 1/2 h verteilt) und unter Stickstoffatmosphäre 1,74 ml (0,502 mMol) einer frisch hergestellten 0,288 molaren Bromlösung in Methylenchlorid unter Rühren zugetropft. Anfänglich entfärbte sich dabei die Reaktionslösung rasch und es bildete sich ein farbloser Niederschlag, der gegen Schluss der Zugabe sich leicht gelblich färbte. Hierauf wurde (immer noch bei 0°C und unter Stickstoff) die Lösung von 62 mg (0,500 mMol) des frisch sublimierten Enamids (13) und 170 mg (1,32 mMol) frisch destillierten Diisopropyläthylamins in 1,5 ml absolutem Methylenchlorid auf einmal zugegeben. Dabei löste sich der Niederschlag innert Sekunden. Es wurde 1 Stunde bei 0°C gerührt, am Rotationsverdampfer eingeengt und direkt an der 10-fachen Menge Silicagel chromatographiert. Die Fraktionen 4 und 5 (eluiert mit 80 ml Benzol-Aether (absolut) 2:1), die dünnschichtchromatographisch (Rf = 0,19; Methylenchlorid-Essigester 1:1) und IR-spektroskopisch eine neue Verbindung anzeigten, wurden zur weiteren Reinigung nochmals an 0,8 g Silicagel chromatographiert.

a) Siehe Bemerkung S. 56.

Dabei fielen 18 mg (9% bez. (15)) farbloses Oel an, welches dünnschichtchromatographisch einheitlich war (Rf = 0,20 in Essigester-Methylenchlorid 1:1), jedoch im NMR-Spektrum aufzeigte, dass die beiden epimeren Sulfide (18) und (18E) vorlagen. Ihr Verhältnis berechnete sich durch Integration der Methylprotonen-Signale bei δ = 1,57 und 1,42 ppm zu ca. 1:1. Das Oel wurde wie folgt charakterisiert (das UV-Spektrum wurde von der Fraktion 5 des 1. Chromatogramms bestimmt):

IR ($CHCl_3$)	u.a. Banden bei 3400 w, 3200 breit w, 1775 s, 1725 s, 1655 m, 1570 m, 1115 m, 1060 m, 955 m, 920 w cm^{-1}.
UV (EtOH)	254 nm (8000)
NMR ($CDCl_3$)	δ = 1,18 (s, ca. 1/3 · 3H); 1,27 (s, ca. 2/3 · 3H), 1,34 (s,6H); 1,42 (s, ca. 2/3 · 3H); 1,57 (s, ca. 1/3 · 3H); 1,6-2,9 (m,7H); 2,40 (s,2H); 3,69 (s,ca. 1/3 · 3H); 3,72 (s, ca. 2/3 · 3H); 5,37 mit S (s,1H); 8,45 (s, breit 1H). (Verunreinigungen: kleine Signale bei 0,88 (m); 1,20 (s), 1,32 (s) und 1,53 (s) sichtbar).



Zu 271 mg (1,00 mMol) (-)-Thiolactam (15) (unnatürliche Reihe) vom Smp. 138-139° gelöst in 12 ml absolutem Methylenchlorid[a)] wurden 121 mg (0,50 mMol) festes Benzoylperoxid vom Smp. 103-104° unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss (Stickstoffatmopshäre) zugegeben. Nach zehnminütigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurden 4 g Dimethylamino-Polystyrolbase[b)] (1,88 meq Base/g) zugefügt,

a) Siehe Bemerkung S. 56.
b) Hergestellt durch Chlormethylieren von emulsionspolymerisiertem Styrol und anschliessende Umsetzung mit Dimethylamin während 20 Stunden bei 150° im Autoklav.
Ich danke Herrn Dr. J. Schreiber an unserem Laboratorium für die Darstellung und das Ueberlassen grösserer Mengen dieser Polybase.

für kurze Zeit gerührt und anschliessend filtriert. Die Polystyrolbase wurde mehrmals mit Methylenchlorid gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das dabei anfallende farblose Oel konnte nach Zugabe eines Impfkristalles (erhalten aus einem Vorversuch) unter absolutem Aether[a)] durch Kratzen zur Kristallisation gebracht werden. Man erhielt 235 mg (87 %) weisses, kristallines Disulfid (19) vom Smp. 119-122°. Eine analytische Probe wurde erhalten, indem man in durch basisches Alox filtriertes Methylenchlorid löste, anschliessend filtrierte, einengte und analog wie oben unter Aether kristallisierte. Die dabei anfallenden Kristalle wiesen einen Smp. von 121,5-123,5° auf.

In einem Vorversuch wurde die bei der Reaktion des Thiolactams mit Benzoylperoxid gebildete Benzoesäure durch Schütteln der Methylenchloridlösung mit eiskalter, 8%-iger wässriger Natriumbicarbonat-Lösung entfernt. Die abgetrennte organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumbicarbonat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach dem Trocknen am Hochvakuum erhielt man in 100%-iger Ausbeute ein farbloses Oel, dessen NMR-Spektrum praktisch identisch mit demjenigen des analysenreinen Materials war.

Die gleiche Reaktion wurde in der natürlichen Reihe durchgeführt, wobei das Disulfid mittels Schmelzpunkt, IR- und UV-Spektrum identifiziert wurde. Die Messung der spezifischen Drehung von "natürlichem" Disulfid ergab den Wert $[\alpha]_D^{23°} = +169°$ (in $CHCl_3$, c = 0,922). (Versuche ausgeführt von B. T. Golding).

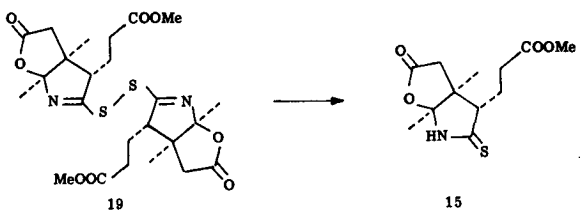
Anmerkung: das Disulfid (19) ist bei Raumtemperatur nicht beständig und muss im Tiefkühlschrank aufbewahrt werden.

$C_{24}H_{32}O_8S_2N_2$	ber.	C 53,31	H 5,97	N 5,18	S 11,86 %
(MG 540,6)	gef.	C 53,07	H 6,03	N 5,17	S 11,88 %

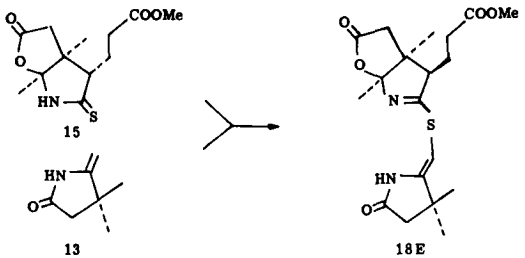
IR ($CHCl_3$)	u.a. Banden bei 1780 s, 1730 s, 1590 m, 1440 m, 1390 m, 1380, 1115 s, 1065 m, 960 s cm^{-1}.
UV (EtOH)	214 nm (10'200)
NMR ($CDCl_3$)	δ = 1,22 (s,6H); 1,49 (s,6H); 1,7-2,2 (m,4H); 2,4-3,2 (m,10H), 3,72 (s,6H)
MG (in Benzol)	ber. 540,6 gef. 532 (c = 4,850 mg/g, T = 30,2°)

a) Siehe Bemerkung S. 56.

MS	kein Molekular-Pik, Fragmente u.a.: 272 (17), 271 (100), 240 (35), 212 (50), 185 (12), 180 (20), 160 (10), 152 (15), 142 (53), 140 (30), 126 (11), 111 (13), (Pike I > 10).
23° D	-173° (extrapoliert) c = 0,985 in $CHCl_3$ (unnatürliche Reihe)
23°	-182° (578 nm), -208° (546 nm), -394° (436 nm), -498° (405 nm), -718° (365 nm).
DC	Rf = 0,27 (Essigester)



In eine Lösung von 19,5 mg (0,036 mMol) des (-)-Disulfids (19) (unnatürliche Reihe) vom Smp. 119-122° in 4 ml absolutem Methylenchlorid wurde bei 0° während ca. 2 Minuten Schwefelwasserstoff eingeleitet. Die Lösung wurde bei 0° stehen gelassen und nach 50 Minuten am Rotationsverdampfer eingeengt. Nochmaliges Lösen in Methylenchlorid, Filtrieren und Einengen ergab ein farbloses, kristallisierendes Oel, welches dünnschichtchromatographisch einen einzigen Flecken mit dem gleichen Rf-Wert wie das Thiolactam (15) aufwies. Umkristallisation aus Methylacetat/Hexan lieferte 16 mg (82%) Kristalle vom Smp. 137,5-138,5^{o}, welche mittels eines depressionslosen Mischschmelzpunktes mit authentischem Material (137,5-138,5^{o}; 137,5-139,5^{o}; 138-139,5^{o}) und eines NMR-Spektrums als reines Thiolactam (15) identifiziert wurden. Die Mutterlauge aus der Umkristallisation ergab beim Einengen ein kristallisierendes Oel, dessen IR-Spektrum beinahe identisch mit dem von (15) war. Allerdings konnte man aus dem Verhältnis der Banden bei 950 und 915 cm^{-1} das Vorhandensein von ca. 3% (d.h. total bez. (19) ca. 0,5%) des zu (15) epimeren Thiolactams (15E) abschätzen. (Versuch ausgeführt von B.T.Golding).



542 mg (2,00 mMol) bicyclisches (+)-Thiolactam (15) (natürliche Reihe) vom Smp. 138-139° wurden zusammen mit 568 mg (2,05 mMol) Benzoylperoxid (käufliches Material, einmal in der Kälte aus Chloroform mit Methanol umgefällt) in 10 ml absolutem Methylenchlorid[a)] unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Zu dieser Lösung gab man 10 ml einer frisch bereiteten, ca. 0,005 m (ca. 0,05 mMol) Lösung von Chlorwasserstoff in absolutem Methylenchlorid und liess während 10 Minuten stehen, wobei sich die Lösung leicht gelblich färbte. Hierauf wurde eine Lösung von 372 mg (3,00 mMol) frisch sublimiertem Enamid (13) in 10 ml $MeCl_2$ innert 10 Minuten unter Rühren zugetropft. Die homogene Lösung liess man während 3 Stunden bei Raumtemperatur und über Nacht (14 h) bei 0° unter Stickstoff stehen. Unter sorgfältigem Wasserausschluss wurde bei Raumtemperatur mit 2,5 g, am Hochvakuum über Nacht nachgetrocknet Dimethylamin-Polystyrolbase[b)] (1,88 meq Base/g) versetzt und während 10 Minuten gerührt. Man filtrierte durch eine Glasfilternutsche, die mit weiteren 1,5 g Dimethylamin-Polystyrolbase belegt war, engte die Lösung am Rotationsverdampfer ein und erhielt 985 mg eines schwach gelblichen Oels. Dieses konnte unter Aether mittels eines Impfkristalles aus einem Voransatz teilweise zur Kristallisation gebracht werden. Es liessen sich 502 mg weisse Kristalle vom Smp. 144-147° abfiltrieren, die nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan 370 mg (47% bez. (15)) schöne Nadeln des tricyclischen Sulfides (18E) vom Smp. 154-155° ergaben.

Die vereinigten Mutterlaugen wurden an der 30-fachen Menge Silicagel in der Kälte (ca. 0°, Dauer ca. 3 Stunden) chromatographiert. Die Fraktion 4, eluiert

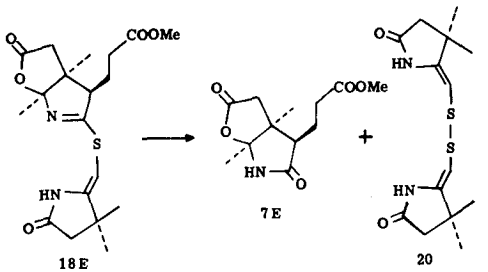
a) Siehe Bemerkung S. 56.
b) Siehe Bemerkung S. 77.

mit Aether-Essigester 1:1 (durch basisches Aluminiumoxid filtriert) ergab ein farbloses Oel (293 mg), welches unter Aether zur teilweisen Kristallisation gebracht werden konnte. Die dabei anfallenden Kristalle vom Smp. 143-148° (185 mg) wurden aus Aceton/Hexan umkristallisiert und ergaben 173 mg (22% bez. (15)) Nadeln vom Smp. 148-152°. Es konnten im gesamten also 543 mg (69% bez. (15)) an kristallinem (18E) erhalten werden.

Die Charakterisierung (B. T. Golding) erfolgte mit einer Probe aus einem analogen Versuch in der unnatürlichen Reihe. Das NMR-Spektrum wurde mit zweimal aus absolutem Aceton/Hexan umkristallisiertem (18E) vom Smp. 154-156° aufgenommen, zur weiteren Charakterisierung wurde nochmals umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt unverändert blieb.

$C_{19}H_{26}O_5SN_2$	ber.	C 57,85	H 6,64	N 7,10	S 8,13 %
(MG 394,5)	gef.	C 58,14	H 6,67	N 7,17	S 7,93 %

IR ($CHCl_3$)	u.a. Banden bei 3400 w, 3180 w breit, 1775 s, 1725 s, 1655 m, 1570 m, 1115 m, 1060 m, 955 m cm^{-1}.
UV (EtOH)	220 nm (Schulter, 8900), 262 nm (14 400)
NMR ($CDCl_3$)	δ = 1,27 (s,3H); 1,34 (s,6H); 1,42 (s,3H); ca. 1,6-2,9 (m,7H); 2,40 (s,2H); 3,72 (s,3H), 5,37 (s,1H); 8,45 (s, breit, 1H).
MS	m/e = 394 (M) (84), 395 (M+1) (21), 396 (M+2) (8) Fragmente u.a.: 379 (12), 364 (10), 363 (37), 362 (20), 361 (70), 336 (26), 335 (100), 310 (34), 308 (32), 307 (36), 282 (21), 270 (28), 266 (28), 248 (20), 225 (38), 183 (32), 111 (25), 85 (27), 69 (20), 55 (32), (Pike I > 20).
$[\alpha]_D^{23°}$	- 89° (extrapoliert) c = 1,035 in $CHCl_3$ (unnatürliche Reihe!)
$[\alpha]^{23°}$	- 94° (578 nm), - 107° (546 nm), - 192° (436 nm), - 235° (405 nm), - 313° (365 nm).
DC	Rf = 0,42 (Essigester)



77 mg (0,195 mMol) kristallines tricyclisches (+)-Sulfid (18E) (natürliche Reihe) vom Smp. 154-156° wurden in 5 ml Methanol und 2,5 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 5 Tropfen einer 1-n Salzsäurelösung wurde das Reaktionsgemisch während 5 Stunden im Kühlschrank (0°C) stehengelassen. Hierauf wurde mit ein paar Tropfen Natriumbicarbonat-Lösung neutral gestellt und mit sechs Portionen Methylenchlorid ausgezogen. Die organischen Auszüge wurden mit Natriumsulfat entwässert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, wobei 90 mg farbloses Oel zurückblieben. Dieses wurde an der 90-fachen Menge Silicagel chromatographiert.

Aus den mit 100 ml Methylenchlorid-Essigester 4:1 eluierten Fraktionen 10-15 konnten nach Kristallisation aus Methylacetat/Hexan 40 mg (80%) weisse Nadeln des Lacton-Lactams (7E) vom Smp. 119-120° gewonnen werden. Sie wurden auf Grund ihrer IR- und NMR-Spektren identifiziert. (Daten siehe R. Wiederkehr[28]). Der Mischschmelzpunkt mit dem epimeren Lacton-Lactam (7) ergab eine Depression von 24°C. Das IR-Spektrum der Mutterlauge (7 mg) erlaubte dank der charakteristischen Absorption von (7E) bei 960 cm^{-1} und von (7) bei 910 cm^{-1} die Abschätzung, dass ungefähr ein Drittel des Lacton-Lactams in der Form (7) vorlagen, d.h. das Verhältnis von (7E) zu (7) aus der Hydrolyse von (18E) ca. 88:4 beträgt. Die beiden epimeren Lacton-Lactame lassen sich dünnschichtchromatographisch nicht unterscheiden.

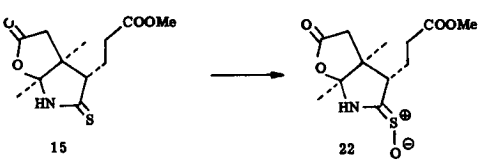
Nochmalige Chromatographie an 1 g Silicagel der Chromatogrammfraktionen 4-8 mit Methylenchlorid-Essigester 10:1 ergaben 6 mg kristallisierendes Oel vom Disulfid (20). Seine UV-spektroskopische Reinheit gegenüber analysenreinem Material betrug 75%, so dass sich die Ausbeute bez. (18E) auf ca. 15% berechnet. Zur Charakterisierung dieses Disulfids gelangte eine Probe aus einer grösseren analogen Hydrolyse von unreinem (18E). Dreimaliges Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Hexan ergab gelbliche Nadeln vom Smp. 171-172,5^{o}. Für die Analy-

se und das Massenspektrum wurde noch zweimal aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt unverändert blieb.
Anmerkung: Die Bedingungen der Hydrolyse entsprechen denen des Iminoesters (11), wo keine Epimerisierung beobachtet worden war; vgl. vorne).

Charakterisierung des Disulfids (20)

$C_{14}H_{20}O_2S_2N_2$	ber.	C 53,84	H 6,44	N 8,97	S 20,53 %
(MG 312,5)	gef.	C 53,66	H 6,60	N 8,92	S 20,63 %

IR ($CHCl_3$)	u.a. Banden bei 3390 m, 3200 w breit, 1720 s, 1630 s, 1460 w, 1415 w, 1385 w, 1340 m, 1290 m, 1110 m cm^{-1}.
UV (EtOH)	243 nm (22 000)
NMR ($CDCl_3$)	δ = 1,30 (s,12H); 2,40 (s,4H); 5,36 (s,2H), 8,10 (s,breit, 2H)
MS	m/e = 312 (M) (100), 313 (M+1) (19), 314 (M+2) (11), 312 (35 mit Basis Pik 156) Fragmente u.a.: 156 (100), 142 (6,5), 128 (8,5), 115 (9), 95 (11), (Pike I > 5).
DC	Rf = 0,45 (Methylenchlorid-Essigester 1:1)



311 mg (1,15 mMol) des (+)-Thiolactams (15) (natürliche Reihe) vom Smp. 138-139° wurden unter leichtem Erwärmen in 7 ml Methanol in einem 50 ml Kölbchen gelöst, die Lösung auf ca. 10° abgekühlt und mit 0,20 ml (1,94 mMol) 30%-iger Wasserstoffperoxid-Lösung[a)] versetzt. Das Kölbchen wurde im Kühlschrank (0°)

a) Merck AG, Darmstadt, Perhydrol "pro analysi".

während 16 h belassen. Nach dieser Zeit zeigte ein Dünnschichtchromatogramm der Reaktionslösung nur eine Spur Ausgangsmaterial an. Es wurde am Hochvakuum in der Kälte (Kolben in Eiswasser getaucht) auf ca. 2 ml Lösung eingeengt, ein Impfkristall aus einem Voransatz zugegeben und in der Tiefkühltruhe auf -25° abgekühlt. Dabei kristallisierte das S-Oxid (22) in weissen Nadeln aus. Nach 4 Stunden wurde langsam Aether zugegeben, was ein schnelles Wachsen der Kristalle zur Folge hatte. Nach einer weiteren Stunde wurde im Kühlraum (2°) abfiltriert, mit Aether gewaschen und eine Viertelstunde am Hochvakuum bei 0° getrocknet. Man erhielt 305 mg (92,5 %) weisse Nadeln, die bei 93-95° unter Zersetzung schmolzen und eine stark rotviolette Eisen-III-chlorid-Probe zeigten. Im Dünnschichtchromatogramm dieser Kristalle liess sich eine Spur Verunreinigung an Thiolactam (22) nachweisen. Eine Probe (50 mg) wurde im Kühlraum (2°) in ca. 2 ml Methanol gelöst und mit 15 ml Aether versetzt. Die klare Lösung wurde angeimpft und auf -25° abgekühlt. Nach 8 h wurden die weissen Nadeln (40 mg) in der Kälte abfiltriert und getrocknet. Sie waren dünnschichtchromatographisch einheitlich und hatten einen Schmelzpunkt (mit Zersetzung) von 122-124°. Ihre UV- und IR-Spektren waren praktisch identisch mit denjenigen der Kristalle vom Smp. 93-95°.

In Ansätzen, in denen das S-Oxid ohne Zugabe von Aether aus der eingeengten Reaktionslösung kristallisiert wurde, konnten in 65-74 %-iger Ausbeute Kristalle vom Smp. (mit Zersetzung) 120-122° (Ansatz 65 %) resp. 116-118° (Ansatz 74%) erhalten werden.

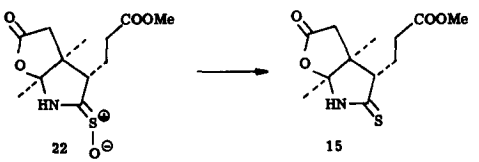
Die Charakterisierung erfolgte in der unnatürlichen Reihe (ausgehend von (-)-Thiolactam (15)) mit einer aus der Reaktionslösung kristallisierten Probe vom Smp. (mit Zersetzung) 120-122°. Wegen der thermischen Unbeständigkeit schon bei Raumtemperatur wurde in dieser Versuchsreihe auf die Analyse verzichtet[a]. Das Massenspektrum lieferte aus dem gleichen Grunde nur uninterpretierbare Pike. Das S-Oxid (22) ist mehrere Wochen haltbar, wenn es bei -25° aufbewahrt wird.

---

a) Später wurde das umkristallisierte S-Oxid vom Smp. 122-124° in die Mikroanalyse gegeben, die jedoch keine befriedigende Werte lieferte (ber. C 50,17 H 5,97 N 4,88 %; gef. C 48,99 H 6,01 N 5,36 %).

$C_{12}H_{17}O_5SN$
(MG 287,3)

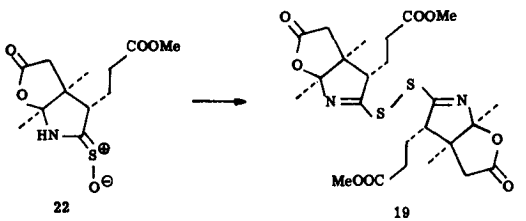
IR ($CHCl_3$)	u.a. Banden bei 3360 w, ca. 3000 m breit (überlagert von C-H Banden), 1780 s, 1730 s, 1510 m, 1435 m, 1390 m, 1120 w, 1060 m, 960 m, 910 s cm^{-1}
UV (EtOH)	302 nm (11 100), 260 nm Schulter, (2 300) [a]
NMR ($CDCl_3$)	δ = 1,20 (s,3H); 1,65 (s,3H); 1,7-2,1 (m,2H); 2,54 (AB, J=18; 1H); 2,79 (AB, J=18; 1H); unter AB-System 2,3-2,85 (m,2H); 2,94-3,26 (m,1H); 3,71 (s,3H) 9,00 (s,breit 1H).
$[\alpha]_D^{23^o}$	- 290° (extrapoliert) c = 1,11 in $CHCl_3$ (unnatürliche Reihe)
$[\alpha]^{23^o}$	- 296° (578 nm), - 358° (546 nm), - 904° (436 nm), -1370° (405 nm), -1130° (365 nm).
DC	Rf = 0,43 (Essigester-Methanol 9:1)



58 mg (0,202 mMol) (-)-Thiolactam-S-Oxid (22) (unnatürliche Reihe) vom Smp. 118-120° wurden in 10 ml absolutes Methylenchlorid [b], in welches während zwanzig Minuten bei 0° Schwefelwasserstoff eingeleitet worden war, gegeben und die Lösung bei 0-5° über Nacht (16 h) verschlossen stehen gelassen. Hierauf wurde vom ausgefallenen Schwefel (blassgelber Niederschlag) abfiltriert und die Lösung eingeengt. Da dabei noch mehr Schwefel ausfiel, wurde noch zweimal filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer blieben

a) Diese Schulter wird auch beobachtet, wenn man frisch umkristallisiertes S-Oxid vom Smp. 122-124° direkt in die mit Aethanol gefüllte UV-Zelle gibt und das Spektrum sofort aufnimmt.
b) Siehe Bemerkung S. 56.

55 mg farbloses Oel zurück. Die Untersuchung des Rohproduktes (dünnschichtchromatographisch, sowie IR- und NMR spektroskopisch) zeigte, dass hauptsächlich das Thiolactam (15) vorlag, als Nebenprodukte konnten das epimere Thiolactam (15E) sowie Lacton-Lactam (7) nachgewiesen werden. Durch Integration im NMR-Spektrum konnte der prozentuale Anteil von Thiolactam (15) zu ca. 85% abgeschätzt werden. (In der Methylregion 2 Hauptsingulette bei 1,16 und 1,62 ppm; kleine Nebenpike bei 1,33 vom Thiolactam (15E) und 1,18/1,58 vom Lactam (7)). Die Kristallisation des Rohproduktes aus Methylacetat/Hexan ergab 41 mg (75%) weisse Kristalle vom Smp. 134-137°. Der Mischschmelzpunkt mit authentischem Thiolactam (15) ergab keine Depression (134-137, 135-138, 138-139°).

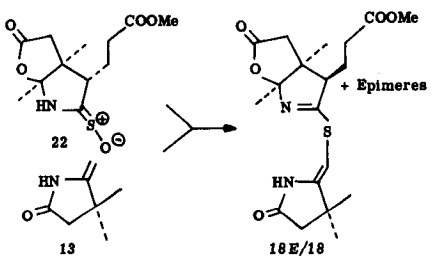


195 mg (0,678 mMol) (+)-Thiolactam-S-Oxid (22) (natürliche Reihe) vom Zersetzungspunkt 110° wurden bei 10° in 2 ml absolutem[a)] Methanol gelöst und mit 170 mg (0,825 mMol) N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid[b)] versetzt. Unter Umschwenken wurde das Carbodiimid gelöst, wobei nach ungefähr zwei Minuten ein weisser Niederschlag langsam ausfiel. Man liess das Reaktionsgemisch während 24 Stunden bei 0° verschlossen stehen. Hierauf wurde vom weissen Niederschlag abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur eingeengt. Im Kühlraum (2°) wurde das farblose, teilweise kristalline Oel in wenig Methylenchlorid aufgenommen, vom Ungelösten abfiltriert (total wurden 74 mg N,N'-Dicyclohexylharnstoff vom Smp. 232-233° (Lit.[65)] Smp. 229-230°) abgetrennt) und in der Kälte an der 30-fachen Menge Silicagel chromatographiert. Die Lösungsmittel wurden vor Gebrauch durch basisches Alox filtriert.

a) Fluka AG, puriss.
b) Fluka AG, puriss. Smp. 32-33°.

Aus den Fraktionen 3-5, eluiert mit Methylenchlorid-Essigester 9:1 konnten weitere 26 mg N,N'-Dicyclohexylharnstoff vom Smp. 232-233° gewonnen werden. Total wurden demnach 100 mg (66% bez. (22)) N,N'-Dicyclohexylharnstoff isoliert.

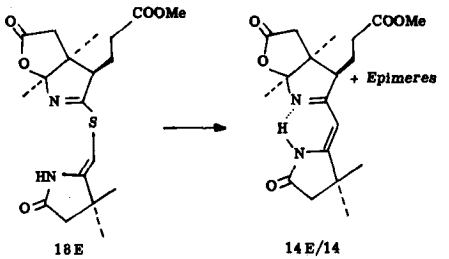
Die Fraktionen 7-10, eluiert mit 150 ml Methylenchlorid-Essigester 2:1, ergaben farblose Oele, die unter absolutem Aether mit je einem Impfkristall vom Disulfid (19), gewonnen aus der Oxidation des Thiolactams (15) mittels Benzoylperoxid, versetzt wurden. Bei Raumtemperatur und anschliessend in der Kälte wuchsen weisse Kristalle. Sie wurden in der Kälte abfiltriert. Man erhielt 71 mg (39%) kristallines Disulfid (19) vom Smp. 122-123°. Ein Mischschmelzpunkt mit dem aus der Oxidation des Thiolactams (15) erhaltenen Disulfid ergab keine Depression (122-123°, 120-123°, 118-119°). Die IR- und UV-Spektren der beiden Disulfide erwiesen sich als identisch. Aus einem analogen Ansatz in der unnatürlichen Reihe (ausgehend von (-)-Thiolactam-S-Oxid) erhielt man öliges Disulfid, dessen NMR-Spektrum ebenfalls identisch mit dem kristallinen Disulfid aus der Benzoylperoxid-Oxidation von (15) war.



150 mg (0,522 mMol) kristallines (+)-S-Oxid (22) (natürliche Reihe) vom Smp. (mit Zersetzung) 93-95° wurden in eine auf -20° abgekühlte Lösung von 59 mg (0,535 mMol) Benzoesäure (Smp. 122°) in 3 ml absolutem Methylenchlorid[a)] unter Feuchtigkeitsausschluss (Stickstoffatmosphäre) gegeben. Sofort darauf gab man unter Rühren 138 mg (0,650 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid[b)] dazu. Nach 5 Minuten wurde das Kältebad entfernt. Beim Erwärmen auf Raumtemperatur fiel

a) Siehe Bemerkung S. 56 .
b) Fluka AG, puriss. Smp. 32-33°.

ein dicker, weisser Niederschlag aus. Nun wurden innert 5 Minuten 100 mg (0,800 mMol) frisch sublimiertes Enamid (13) gelöst in 1 ml absolutem Methylenchlorid unter Rühren zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde während 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wurde zuerst vom ausgefallenen N,N'-Dicyclohexylharnstoff (72 mg, Smp. 232-233°, Lit. [65] 229-230°) abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach dem Trocknen am Hochvakuum blieben 320 mg mit Kristallen durchsetztes farbloses Oel (320 mg) zurück, welches sofort an der 30-fachen Menge Silicagel im Kühlraum (2°) chromatographiert wurden. Die Fraktionen 7 (eluiert mit Aether) und 11 (eluiert mit Aether-Essigester 1:1), hatten im UV-Spektrum ein Absorptionsmaximum bei ca. 260 nm. Daher wurden die Fraktionen 7-11 zusammengenommen. Es resultierten nach dem Trocknen am Hochvakuum 98 mg farbloses Oel, das Kristalle enthielt (wahrscheinlich N,N'-Dicyclohexylharnstoff). Seine UV-spektroskopische Reinheit (λ_{max} = 262 nm) betrug 53%, so dass sich die spektroskopische Ausbeute an schwefelgebrückten Verbindungen (18,18E) zu 24% berechnet. Dieses Oel wurde unter Aether mittels eines Impfkristalles von (18E) aus einem Voransatz zur Kristallisation gebracht. Nach Zugabe von etwas Pentan und Belassen über Nacht im Kühlschrank konnten 75 mg weisse Kristalle vom Smp. 115-125° abfiltriert werden. Sie wiesen im Dünnschichtchromatogramm einen Hauptfleck an der Stelle des schwefelgebrückten Produktes auf (Rf = 0,48 / Essigester), enthielten jedoch zusätzlich mehrere schwache Flecken von Verunreinigungen stammend (Rf = 0,54; 0,44; 0,24; 0,05 und 0). Im IR-Spektrum waren alle Banden von (18E) deutlich zu erkennen. Beim Lösen in Aceton konnten 3 mg unlösliche Kristalle vom Smp. 223-225° (N,N'-Dicyclohexylharnstoff) abgetrennt werden. Die Umkristallisation aus Aceton/Hexan verlief schlecht; es resultierten nur 20 mg Kristalle vom Smp. 120-127°, die nicht weiter untersucht wurden.



1. Pyrolytisch

94 mg (0,238 mMol) öliges tricyclisches Sulfid (18E), (unnatürliche Reihe) dünnschichtchromatographisch beinahe einheitlich (kleine Verunreinigungen bei Rf = 0,77 und 0,22, Methylenchlorid-Essigester 1:1), wurden in 7 ml frisch destilliertem o-Dichlortoluol gelöst und in ein Pyrex-Glasrohr gegeben. Dieses wurde am Vakuum abgeschmolzen und während fünf Stunden in ein Oelbad der Temperatur 180-185° gegeben. Danach war die klare Lösung tiefrot. Zur Aufarbeitung wurde zuerst am Hochvakuum das Lösungsmittel entfernt, wobei 94 mg braunrotes Oel anfielen. Das UV-Spektrum zeigte Maxima bei 275 nm (9'100) mit Schulter bei 290 nm (7'500) sowie 368 nm (4'300) und 384 nm (4'900). Mit den später gefundenen Daten (siehe unten) des reinen desulferierten Produktes (14/14E) lässt sich eine spektroskopische Ausbeute von höchstens 47% abschätzen. Zur Abtrennung des gesuchten Produktes wurde an der 50-fachen Menge Silicagel chromatographiert. Die Fraktionen 7 und 8, eluiert mit 40 ml Methylenchlorid-Essigester 6:1, ergaben 9 mg eines gelblichen Oels, das beim Kratzen unter Aether kristallisierte. Zweimalige Kristallisation aus Aether/Pentan lieferte 3,5 mg (4%) gelbliche Kristalle vom Smp. 131-132° des Epimerengemisches (14,14E). Die Charakterisierung erfolgte mittels NMR-, IR- und UV-Spektren (λ_{max} = 292 nm (16'700), Plateau 335-350 nm (900)), die mit den entsprechenden Spektren des in folgendem Versuch besprochenen Produktes übereinstimmten. Das Verhältnis von (14) zu (14E) liess sich durch Integration in der Methylregion des NMR-Spektrums auf ca. 1:2,5 bestimmen.

Die restlichen Fraktionen (total 80 mg) wurden UV-spektrometrisch charakterisiert (es handelte sich um mindestens 5 verschiedene Substanzen) und nicht weiter untersucht.

Vorversuche

- 1,7 mg tricyclisches öliges Sulfid (18E) wurden in 1 ml Diisopropyläthylamin und 0,5 ml o-Dichlortoluol in verschlossenem Kölbchen auf 100° erhitzt. Periodische UV-Kontrolle (in Methylenchlorid) nach 0,5 / 2,5 und 17 Stunden zeigte kein Absorptionsmaximum bei 290 nm und darüber.

- 1,4 mg tricyclisches öliges Sulfid (18E) wurden in 0,3 ml Diisopropyläthylamin und 0,3 ml o-Dichlortoluol gelöst. Je 0,2 ml Lösung wurden in Röhrchen gegeben, die am Vakuum abgeschmolzen und in ein Oelbad von 150° getaucht wurden. Nach 4 / 7 und 22 Stunden wurde je ein Röhrchen aufgebrochen, der Inhalt am Hochvakuum eingeengt und je in 6 ml Methylenchlorid aufgenommen. Das UV-Spektrum dieser Lösungen zeigte schon von der 4 Stunden erhitzten Probe ein Doppelmaximum bei 295 und 338 nm (ε = je ca. 5000). In den beiden andern Proben war das bathochrome Maximum leicht verstärkt.

2. Mittels Triäthylphosphit

143 mg (0,395 mMol) tricyclisches (+)-Sulfid (18E) (natürliche Reihe) vom Smp. 154-155° wurden unter Stickstoffatmosphäre in 10 ml absolutes Xylol (über Natriumhydrid destilliert) gegeben. Die Kristalle lösten sich bei Raumtemperatur nur teilweise. Es wurden 0,30 ml (ca. 290 mg, ca. 1,75 mMol) destilliertes Triäthyl-Phosphit zugegeben. Das unter Stickstoff verschlossene Kölbchen wurde hierauf in ein Oelbad von 120° getaucht, wobei sich das Sulfid bald löste. Nach 48 Stunden wurde abgekühlt und die farblose Lösung am Hochvakuum abgesaugt. Es blieben 165 mg, noch nach Xylol riechendes Oel zurück. Man nahm in ca. 20 ml absolutem Aether auf. Dabei kristallisierte das Epimerengemisch der Enamide (14) und (14E) in nadel- und prismenförmiger Modifikation aus. (In einem Voransatz waren die beiden Modifikationen NMR-spektroskopisch auf ihre Zusammensetzung hin untersucht worden, vgl. unten).

Nach Zugabe von Pentan schritt die Kristallisation noch weiter fort. Es konnten 112 mg (85%) Kristalle vom Smp. 133-135° abfiltriert werden. Sie waren dünnschichtchromatographisch im Laufmittel Essigester (Rf = 0,50) einheitlich, zeigten jedoch mit dem Laufmittel Aether (bei 2° ausgeführt, da grösserer Rf) 2 Flecken vom Rf 0,31 resp. 0,25. Das NMR-Spektrum erlaubte durch Integra-

tion in der Methyl-Region die Abschätzung des Verhältnisses von (14E) zu (14) auf ca. 2:1.

Die Mutterlauge aus der Kristallisation (33 mg, λ_{max} = 285 nm (5700)) wurde an 1 g Silicagel in der Kälte (2°) chromatographiert. Mit 10 ml Lösungsmittelgemisch Methylenchlorid-Essigester 9:1 konnten in den Fraktionen 4 und 5 12 mg eines dünnschichtchromatographisch (Laufmittel Essigester) beinahe einheitlichen Oels eluiert werden, das aus Aether/Pentan in feine Nadeln kristallisierte: weitere 9,5 mg (7%) Epimerengemisch (14E) und (14) vom Smp. 136-138°. Total erhielt man also 121,5 mg (92%) desulfuriertes Produkt vom Smp. zwischen 133 und 138°.

Die folgenden Daten wurden von den Kristallen vom Smp. 133-135° bestimmt:

IR ($CHCl_3$)	u.a. Banden bei 3190 w breit, 1775 s, 1725 s, 1640 s, 1555 m, 1440 w, 1295 m, 1170 m, 1135 w, 1115 w, 1090 (S) w, 1070 w, 960 m cm^{-1}.
NMR ($CDCl_3$)	δ = 1,22 (s, ca. 1/3 · H); 1,28 (s, ca. 2/3 · 3H); 1,35 (s,6H); 1,45 (s, ca. 2/3 · 3H); 1,57 (s, ca. 1/3 · 3H), ca. 1,55-2,16 (m,2H); 2,38 (s,2H); 2,16-2,80 (m,5H); 3,75 (s,3H); 5,10 (s,1H); ca. 10,8 (s, sehr breit, 1H). Epimeres (14E): Methylsignale bei 1,28 und 1,45 ppm Epimeres (14) : Methylsignale bei 1,22 und 1,57 ppm
$[\alpha]_D^{23^o}$	+ 92° (extrapoliert) c = 0,98 in $CHCl_3$ (natürliche Reihe)
$[\alpha]^{23^o}$	+ 99 (578 nm), + 118° (546 nm), + 280° (436 nm), + 385° (405 nm), + 685° (365 nm).
DC	Rf = 0,31 und 0,25 (Aether, bei 2° laufen gelassen).

In einem Voransatz in der unnatürlichen Reihe wurden die beiden erwähnten Kristallmodifikationen wie folgt untersucht: Kristallisation (56 mg) aus Methylacetat/Hexan lieferte in der Lösung schwimmende Nadeln und daneben Blöcke, die an der Kolbenwand festsassen. Die Trennung ergab 5,5 mg Nadeln vom Smp. ca. 140-142° und 39 mg Blöcke vom Smp. 133-135°. Die entsprechenden IR-Spektren in $CHCl_5$ Lösung waren praktisch deckungsgleich. Nochmalige Kristalli-

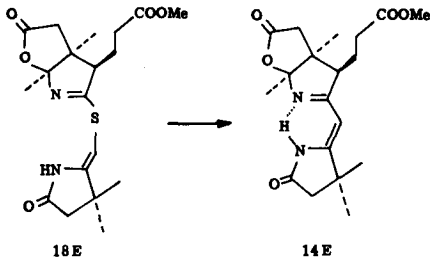
sation der Blöcke ergab 16 mg Nadeln (Smp. ~ 139-141,5°) und 17 mg Blöcke (Smp. 134,5-135,5°). Beim Umkristallisieren der letzteren und Animpfen mit Nadeln resultierten 15 mg Nadeln vom Smp. ca. 138-140°.

Eine sechsmal umkristallisierte Probe vom Smp. 138-143° (Nadeln) gelangte zur Charakterisierung (siehe unten). IR-, NMR- und DC-Daten waren identisch mit den entsprechenden der oben beschriebenen Kristalle und sind nicht mehr aufgeführt. Insbesondere war das Verhältnis der Epimeren (14E) und (14), wie aus dem Kernresonanzspektrum ersichtlich, ähnlich wie das der Kristalle vom Smp. 133-135° (ca. 2,5:1). Die Drehung war $[\alpha]_D^{23°} = -102,5°$ (in $CHCl_3$, c = 0,615, unnatürliche Reihe). Von einem späteren Ansatz wurden Kristalle der Blockmodifikation vom Smp. 136-137° NMR-spektroskopisch untersucht; sie liessen das ungefähr gleiche Verhältnis (ca. 3:1) von (14E):(14) erkennen. Aus den Bedingungen der Aequilibrierungsversuche der analogen Epimeren (26) und (26E) (vgl. hinten) kann mit grosser Wahrscheinlichkeit geschlossen werden, dass sich diese Gleichgewichte nicht erst während des Lösens und der Aufnahme der NMR-Proben eingestellt haben.

$C_{19}H_{26}O_5N_2$	ber.	C 62,96	H 7,23	N 7,73 %
(MG 362,4)	gef.	C 62,72	H 7,31	N 7,75 %

UV (EtOH) 346 nm (1'100), 291 nm (17'200), 210 nm (4'900) Endabsorption

MS m/e = 362 (M) (75), 363 (M+1) (20), 364 (M+2) (3,5)
Fragmente u.a.: 348 (18), 347 (70), 331 (35), 318 (10), 317 (21), 304 (19), 303 (72), 290 (14), 289 (58), 277 (17), 276 (68), 261 (11), 251 (22), 250 (11), 245 (20), 233 (20), 232 (23,5), 231 (100), 219 (19), 217 (30), 215 (11), 205 (11), 178 (13), 177 (74), 151 (23), 149 (13), 135 (14), 121 (15), 111 (12), 83 (11), 67 (12), 55 (18), (Pike I > 10).



210 mg (0,532 mMol) tricyclisches (+)-Sulfid (18E) (natürliche Reihe) vom Smp. 152-154° wurden unter Stickstoffatmosphäre in 10 ml absolutem Acetonitril [a)] gelöst und dazu 8 ml einer wasserfreien 0,15 molaren Nickel (II)-perchlorat-Lösung in Acetonitril gegeben. Die hellblaue Lösung zeigte bei der Zugabe von 10 Tropfen (ca. 110 mg, ca. 0,85 mMol) Diisopropyläthylamin einen Farbumschlag nach grün. Das Reaktionsgemisch wurde in einem Oelbad von der Temperatur 50-52° erwärmt. Mittels UV-Spektren wurde der Reaktionsverlauf verfolgt (Abnahme der Bande bei 262 nm, Erscheinen einer Bande bei 337 nm). Nach 7½ Stunden war die Bande bei 262 nm verschwunden. (Die Reaktionszeit schwankte in analogen Versuchen aus unbekannten Gründen ziemlich stark. Sie betrug in einem extremen Fall 7 Tage). Die Heizung des Oelbads wurde abgestellt und das Reaktionskölbchen darin über Nacht belassen. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel vorerst am Rotationsverdampfer entfernt, in je 10 ml Methanol und Eiswasser gelöst und mit ca. 500 mg Kaliumcyanid versetzt. Kräftiges, zehnminütiges Schütteln in der Kälte bewirkte eine starke Farbaufhellung. Es wurde mit 5 Portionen Methylenchlorid ausgezogen, die Auszüge mit gesättigter Kochsalzlösung geschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen am Hochvakuum blieben 172 mg leicht grünbraunes Oel zurück.

Es wurde an der 50-fachen Menge Aluminiumoxid von der Aktivitätsstufe III in der Kälte (5°) chromatographiert. Nach 2 Vorfraktionen (70 ml $MeCl_2$-Hexan 1:1) konnte mit 60 ml Methylenchlorid 76 mg eines beinahe farblosen, kristallisierenden Oels eluiert werden. Umkristallisation aus Methylacetat/Hexan lieferte 62 mg (32%) schöne Nadeln des tricyclischen Enamids (14E) vom Smp. 146-147°.

a) Siehe Bemerkung S. 56.

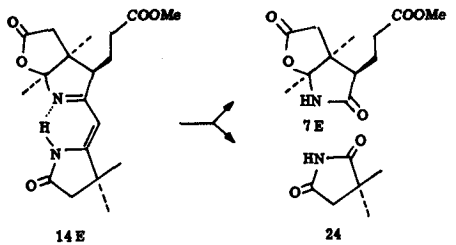
Aus der Mutterlauge konnten weitere 8 mg (14E) vom Smp. 144-146° kristallisiert werden. Die Ausbeute betrug demnach 70 mg (36%) vom Smp. 144-147°. Die Kristalle erwiesen sich dünnschichtchromatographisch und NMR-spektroskopisch als einheitlich, insbesondere konnte kein epimeres Produkt (14), auch in einem Dünnschichtchromatogramm des Rohproduktes nicht, festgestellt werden.

Zur Charakterisierung gelangte eine zweimal aus Methylacetat/Hexan umkristallisierte Probe vom Smp. 147-148° aus einem analogen Voransatz. Für die Analyse wurde ein weiteres Mal umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt unverändert blieb.

In einem späteren Versuch wurde analog aufgearbeitet, wie bei der Dekomplexierung des Ni-Komplexes (32E) beschrieben (Lösen in Methylenchlorid, Rühren mit Hydroxylamin- Hydrochlorid und Ueberschuss Diisopropyläthylamid). Die Ausbeute konnte jedoch nicht gesteigert werden (31%). Die Dekomplexierung ist auch mit Schwefelwasserstoff möglich. Allerdings erfordert sie mehrstündiges Einleiten von H_2S in eine Chloroformlösung bei ca. 50°.

$C_{19}H_{26}O_5N_2$	ber.	C 62,96	H 7,23	N 7,73 %
(MG 362,4)	gef.	C 62,87	H 7,34	N 7,78 %

IR ($CHCl_3$)	u.a. Banden bei 3190 w, breit, 1775 s, 1725 s, 1640 s, 1550 m, 1440 w, 1295 m, 1170 m, 1135 w, 1115 m, 1090 w, 1070 w, 960 m cm^{-1}.
IR (CCl_4)	Die relative Intensität der (N-H)-Bande (3200 cm^{-1}) ist nicht konzentrationsabhängig. Untersuchte Konzentrationen: 0,3%, 0,09%, 0,03%.
UV (EtOH)	346 nm (900), 291 nm (17'000), 210 nm (4800) Endabsorption.
NMR ($CDCl_3$)	δ = 1,28 (s,3H); 1,35 (s,6H); 1,45 (s,3H); 1,55 - 2,16 (m,2H) 2,38 (s,2H); 2,16 - 2,80 (m,5H); 3,76 (s,3H); 5,07 (s,1H); 11,1 (s, sehr breit, 1H).
$[\alpha]_D^{23^o}$	+ 113° (extrapoliert) c = 0,835 in $CHCl_3$
$[\alpha]^{23^o}$	+ 120° (578 nm), + 141° (546 nm), + 295° (436 nm), + 397° (405 nm), + 650° (365 nm).
DC	Rf = 0,31 (Aether, bei 2° laufen gelassen).



62 mg (0,171 mMol) tricyclisches (+)-Enamid (14E) (natürliche Reihe) vom Smp. 146-147° wurden in 15 ml absolutem Methanol[a)] gelöst und auf ca. -70° abgekühlt. Durch eine Fritte wurde Ozon (aus Welsbach Generator, Inlet pressure: 8 lbs./in^2, Outlett 0,08 ft^3/min, 110 Volt) während 5 Minuten eingeleitet. Die von überschüssigem Ozon blaue Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und bei dieser Temperatur kurz am Rotationsverdampfer bis zum Erhalt einer farblosen Lösung eingeengt. Hierauf wurden 40 mg 10%-ige Palladium-Kohle zugegeben und während 3 1/2 Stunden unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Es wurde durch Cellite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Dabei blieben 63 mg beinahe farbloses Oel zurück, welches im Dünnschichtchromatogramm Flecken an der Stelle von (24) und (7E) (Rf = 0,57 resp. 0,39 / Essigester) aufwies.

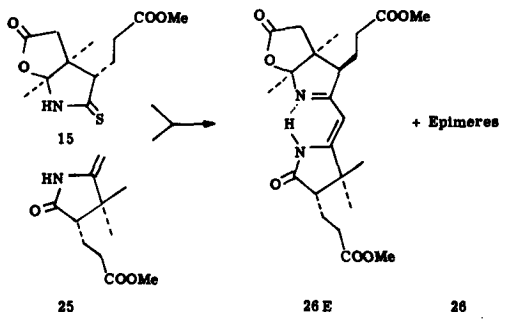
Chromatographie an der 100-fachen Menge Silicagel lieferte aus den Fraktionen 4-6 (eluiert mit 60 ml Methylenchlorid-Essigester 8:1) 17 mg sofort kristallisierendes Oel. Aus Methylacetat/Hexan erhielt man 12,5 mg (58%) weisse Plättchen des Imids (24) vom Smp. 104-105°; aus der Mutterlauge kristallisierten weitere 1,5 mg (7%) Kristalle vom Smp. 101-105°, total 14 mg (65%) an (24) vom Smp. 101-105°. Ein Mischschmelzpunkt mit authentischem Imid[10)] ergab keine Depression (104-105, 104-106, 104-106°).

Die Fraktionen 9-11 (eluiert mit 90 ml Methylenchlorid-Essigester 4:1) zeigten im Dünnschichtchromatogramm hauptsächlich einen Fleck beim Lacton-Lactam (7E). Das IR-Spektrum der Fraktion 11 (2 mg Oel, später kristallisierend, dünnschichtchromatographisch beinahe rein) erlaubte die Identifizierung als Lacton-Lactam (7E) und das Ausschliessen des dazu epimeren Lacton-Lactams (7)

a) Siehe Bemerkung S. 56.

(Auftreten der typischen starken Bande bei 960 cm^{-1}, Fehlen der starken Bande von (7) bei 910 cm^{-1}).

Kristallisation der Fraktion 11 aus wenig Methylacetat/Hexan lieferte ca. 1 mg (ca. 2%) schöne, weisse Nadeln des Lacton-Lactams (7E). Ein Mischschmelzpunkt mit dem Lacton-Lactam (7E), erhalten aus der Hydrolyse des tricyclischen Sulfids (18E), ergab keine Depression (119-120, 119-120, 119-120°).



Zu einer Lösung von 1,90 g (7,0 mMol) (+)-bicyclischem Thioamid (15) (natürliche Reihe) vom Smp. 138-139° in 55 ml absolutem Methylenchlorid[a)] wurden unter Stickstoffatmosphäre 1,84 g (7,6 mMol) festes Benzoylperoxid vom Smp. 103-104° und 1,90 g (9,0 mMol) frisch am Kugelrohr destilliertes Enamid (25) zugegeben. Nach ungefähr fünf Minuten fügte man 0,75 ml (0,056 mMol Säure) einer 0,075 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Methylenchlorid hinzu und liess während 22 Stunden verschlossen bei Raumtemperatur stehen. Zur resultierenden gelblichen Lösung wurden unter sorgfältigem Ausschluss von Luftfeuchtigkeit 20 g (1,88 meq. Base/g) Dimethylamino-Polystyrolbase[b)] gegeben und nach Verdünnen mit absolutem Methylenchlorid und kurzem Rühren filtriert[c)]. Nach mehrmaligem Waschen der Polybase wurde das Filtrat nochmals mit 10 g Dime-

a) Siehe Bemerkung S. 56.
b) Siehe Bemerkung S. 77.
c) Es wurde später gefunden, dass die gebildete Benzoesäure ebenso gut mittels trockenem Kaliumcarbonat entfernt werden kann. In einem Experiment ausgehend von 2,10 g Thioamid (15) wurde nach beendigter Reaktion 10 g fein gepulvertes Kaliumcarbonat (Merck, für Analyse) zugegeben, eine Stunde gerührt und filtriert. Kontroll-Experimente zeigten, dass dieses Verfahren die Qualität des Produktes nicht beeinflusste.

thylamino-Polystyrolbase behandelt und analog gerührt und filtriert. Nach dem Einengen des Filtrats am Rotationsverdampfer und Trocknen am Hochvakuum fielen 3,77g eines leicht gelblichen Oels an. Dessen UV-Spektrum erlaubte die Berechnung der spektroskopischen Ausbeute an Sulfid (27) und (27E) zu 86% bez. (15) (ε_{263} = 11'000, *entspricht 2,86g Sulfide unter der Annahme, dass* ε_{263} = 14'400 (siehe Charakterisierung)). Im Dünnschichtchromatogramm wurde nur ein Fleck beobachtet (Rf 0,17, Methylenchlorid-Essigester); an der Stelle des Ausgangsproduktes (15) wurde das Silicagel nicht angefärbt. In analogen Experimenten wurden die Sulfide zur Charakterisierung weiter gereinigt (siehe S.). 3,33 g des gelblichen Rohproduktes wurden in 20 ml über Natriumhydrid destilliertem Xylol gelöst und 5,0 ml (ca. 29 mMol) destilliertes Triäthylphosphit zugegeben. Die Lösung wurde während 16 Stunden in einem Oelbad der Temperatur 120° erhitzt[a]. Danach wurde am Hochvakuum eingeengt, je einmal in Benzol und Methylenchlorid aufgenommen und wieder eingeengt. Man erhielt 4,13 g eines gelben Oels mit einem UV-Absorptionsmaximum von 291 nm (9'500). Daraus berechnet sich der Gehalt an tricyclischen Amiden (26E) und (26) zu 2,26g (81% bez. (15)). Unter absolutem Aether konnte nach Impfen mit Kristallen aus einem Voransatz und vorsichtigem Zugeben von Hexan, so dass die Lösung nur kurzfristig trüb war, 1,36 g (49% bez. (15)) weisse Kristalle gewonnen werden, die dünnschichtchromatographisch hauptsächlich zwei den Amiden (26E/26) zuzuordnende Flecke aufwiesen[b].

Das Filtrat wurde eingeengt und gab die Mutterlauge A. Die Kristalle wurden aus absolutem Aceton/Hexan umkristallisiert und lieferten 0,968 g (35% bez. (15)) tricyclisches Amid (26E) vom Smp. 142-143°. Die Mutterlauge (B) konnte nach dem Entfernen des Lösungsmittels nochmals zur Kristallisation gebracht werden und ergab 140 mg rohe Kristalle von (26E). Die neue Mutterlauge (C) und Mutterlauge A wurden vereinigt (3,0 g) und im Kühlraum (2°) am 200 g Silicagel (aufgezogen in Benzol-Aether 2:1) chromatographiert. Die Lösungsmittel wurden vor Gebrauch über basisches Aluminiumoxid filtriert. Mit Benzol-Aether 2:1 (je 100 ml) erzielt man mehrere Fraktionen, die dünnschichtchromatographisch als (26E) und (26) identifiziert wurden. Die unter Aether/Hexan kristallisierbaren

---

a) In verschiedenen andern Versuchen wurde auf zwischen 110 und 130° erhitzt. Die Reaktion kann leicht mittels periodischer UV-Aufnahme einer eingeengten Probe verfolgt werden. (Erscheinen eines Absorptionsmaximums bei 291 nm).

b) Knapp getrennte Flecke, Frontfleck = (26E).

Fraktionen 9-11 lieferten 202 mg weiss kristallines (26E) und 200 mg Mutterlauge D. Diese Kristalle wurden mit den oben erwähnten 140 mg Kristallen vereinigt und aus Aceton/Hexan umkristallisiert, wobei 0,260 g tricyclisches Amid (26E) vom Smp. 141-142° anfielen. Die Ausbeute belief sich total also auf 1,228 g (44% bez. (15)) vom Smp. 141-143°.

Die Mutterlauge D und Fraktion 12, die angereichertes Epimeres (26) enthielten, wurden zusammengegeben (417 mg) und zur Darstellung des Nickelkomplexes (32) verwendet (siehe dort).

Die vereinigten Fraktionen 13-17 konnten unter Aether teilweise kristallisiert werden. Die anfallenden 90 mg weissen Kristalle vom Smp. sind in ihrer Struktur nicht aufgeklärt. (Siehe Charakterisierung des Nebenprodukts).

Das Filtrat dieser Kristallisation (256 mg, 9% bez. (15)), ein schwach gelbliches Oel enthielt hauptsächlich das tricyclische Lactam (26). Seine weitere Aufarbeitung wird nachfolgend behandelt.

Die Charakterisierung von (26E) wurde mit einer Probe aus einem Voransatz vorgenommen. Die weissen Nadeln, deren Smp. nach mehrfachem Umkristallisieren nicht über 143-144° stieg, ergaben folgende Daten:

$C_{23}H_{32}O_7N_2$	ber.	C 61,59	H 7,19	N 6,25 %
(MG 448,5)	gef.	C 61,33	H 7,27	N 6,30 %

IR ($CHCl_3$) u.a. Banden bei 3200 breit, w, 1774 s, 1730 s, 1643 s, 1558 m, 1129 w, 1113 m, 1091 w, 1070 w, 958 m cm^{-1}.

UV (EtOH) 291 nm (17'300), 346 nm (920).

NMR ($CDCl_3$) δ = 1,21 (s,3H); 1,29 (s,3H); 1,36 (s,3H); 1,46 (s,3H); 1,6 - 3,0 (m,12H); 3,70 (s,3H); 3,75 (s,3H); 5,07 (s,1H); 10,8 (breit,1H).

MS m/e = 448 (M) (100), 449 (M+1) (33), 450 (M+2) (6), 448 (41 mit Basis-Pik 375)
Fragmente u.a.: 434 (10), 433 (37), 418 (10), 417 (40), 390 (18), 389 (64), 376 (25), 375 (100), 373 (10), 362 (21), 361 (28), 347 (12), 336 (14), 331 (19), 318 (12), 317 (38), 316 (12), 315 (20), 303 (17), 302 (11), 289 (10), 285 (17), 276 (14), 263 (49), 229 (12), 219 (12), 177 (11), 135 (13), 111 (12), 82 (10), 69 (14), 67 (11), 59 (10), 55 (21), 44 (18), 43 (56), 41 (14), (Pike I > 10).

$[\alpha]_D^{23^o}$	$+45^o$ (extrapoliert) c = 0,99 in Chloroform
$[\alpha]^{23^o}$	$+48^o$ (578 nm), $+59^o$ (546 nm), $+131^o$ (436 nm), $+179^o$ (405 nm), $+303^o$ (365 nm).
DC	Rf = 0,56 (Methylenchlorid-Essigester 1:1)

Das Nebenprodukt vom Smp. 168-170° (90 mg) wurde wie folgt charakterisiert:

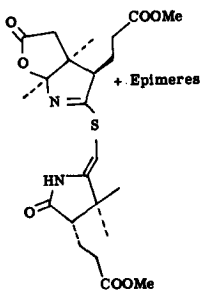
IR ($CHCl_3$)	u.a. Banden bei 3370 m, 3220 breit w, 1710 s, 1470 m, 1355 s, 1120 m, 965 w cm^{-1}.
UV (EtOH)	nur Endabsorption ($D_{220\ nm}$ = 0,09, c = 278γ /10 ml)
DC	Rf = 0,36 (Methylenchlorid-Essigester 1:1)

Das an (26) angereicherte Oel (256 mg) wurde im Kühlraum (2°) an der 60-fachen Menge Silicagel chromatographiert. Mit 70 ml Methylenchlorid-Essigester 6:1 erhielt man in den Fraktionen 6-9 farblose Oele, die sich dünnschichtchromatographisch als hauptsächlich (26) erwiesen. Sie wurden vereinigt (121 mg) und aus Aether/Hexan "kristallisiert", indem in warmem Aether gelöst und bei Raumtemperatur bis zur Trübung Hexan zugesetzt wurde. Impfen mit weissem, festem (26) aus einem Voransatz bewirkte langsames Ausfallen eines festwerdenden Niederschlags. Es wurde über Nacht bei 0° gehalten, was ein Wachsen des Niederschlags bewirkte. Die Filtration lieferte 72 mg (3% bez. (15)) eines amorphen Pulvers. "Umkristallisation" ergab ein Produkt vom Smp. ca. 77-80°, das nur einen Fleck vom Rf-Wert 0,53 (Laufmittel: Methylenchlorid-Essigester 1:1) aufwies, d.h. frei von (26E) war. Zwei weitere "Umkristallisationen" ergaben 28 mg festes tricyclisches Amid (26) vom Smp. 80-81°, das unter dem Mikroskop kein kristallines Aussehen hatte. Dieses Produkt wurde in die Mikroanalyse gegeben, die spektroskopischen Daten stammen von einer analogen Probe aus einem Voransatz.

$C_{23}H_{32}O_7N_2$	ber.	C 61,59	H 7,19	N 6,25 %
(MG 448,5)	gef.	C 61,18	H 7,35	N 6,21 %

IR ($CHCl_3$)	u.a. Banden bei 3190 breit w, 1770 s, 1734 s, 1642 s, 1561 m, 1130 m, 1103 m, 1082 w, 1070 S w, 1066 w, 956 m, 926 v w cm^{-1}.
UV (EtOH)	292 nm (18'200), 347 nm (1800).

NMR ($CDCl_3$) (100 MHz)	δ = 1,22 (s,6H); 1,36 (s,3H); 1,57 (s,3H); 1,7 - 2,1 (m,4H); 2,1 - 3,0 (m,8H); 3,67[a)] (s,3H); 3,71[a)] (s,3H); 5,04 (s,1H); 11,0 (breit, 1H).
MS	m/e = 448 (M) (100), 449 (M+1) (33), 450 (M+2) (6), 448 (15 mit Basis-Pik 43) Fragmente u.a.: 433 (13), 417 (13), 389 (19), 375 (29), 361 (10), 331 (12), 317 (14), 263 (13), 165 (11), 149 (14), 141 (11), 89 (12), 69 (11), 58 (35), 57 (11), 56 (11), 55 (17), 44 (66), 43 (100), 42 (13), 41 (20), (Pike I > 10).
DC	Rf = 0,53 (Methylenchlorid-Essigester 1:1).



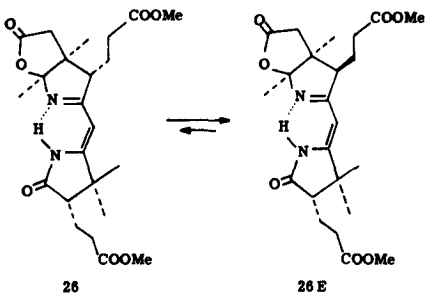
27 E/27

Zur Charakterisierung der Sulfide (27/27E) wurde in einem analogen Ansatz das anfallende Rohprodukt (385 mg) an der 65-fachen Menge Silicagel im Kühlraum (2°) chromatographiert (Säule in Aether aufgezogen, Substanz in wenig Aether-Essigester 1:1 auf die Säule gebracht). Mit 80 ml Aether-Essigester 1:1 eluierte man in drei Fraktionen 228 mg (76%) dünnschichtchromatographisch einheitliches farbloses Oel eines Epimerengemisches von (27/27E). Keine dieser Fraktionen, wie auch kein Sulfid aus Voransätzen, konnte aus den üblichen Lösungsmitteln zur Kristallisation gebracht werden. Die Hauptfraktion (131 mg) wurde wie folgt charakterisiert.

a) In einem Gemisch der Epimeren (26) und (26E) fallen diese Signale mit den entsprechenden von (26E) zusammen.

IR ($CHCl_3$)	u.a. Banden bei 3400 w, 1780 s, 1725 s, 1665 m, 1575 m, 1110 m, 1060 m, 955 m cm^{-1}.
UV (EtOH)	267 nm (14'300)
NMR ($CDCl_3$)	δ = 1,20; 1,27; 1,35; 1,42; 1,54 (alle s, zusammen 12H), 1,6-3,0 (m, ca. 15H theoretisch 12H); 3,70 (s,3H); 3,73 (s,3H); 5,45 mit S 5,47 (s,1H); 7,92 (s, breit, 1H).
DC	Rf = 0,2 (Methylenchlorid-Essigester 1:1).

(Versuche ausgeführt von B. T. Golding).



a) Säurekatalysiert

8,1 mg (0,018 mMol) tricyclisches Amid (26) (natürliche Reihe) vom Smp. 80-81° in 0,44 ml $CDCl_3$ wurden nach Aufnahme des NMR-Spektrums mit 0,029 ml einer 0,037 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Chloroform versetzt. Das molare Verhältnis von (26) : HCl betrug demnach ca. 17 : 1. Kernresonanzspektren wurden periodisch aufgenommen. Das NMR-Röhrchen wurde während der Aequilibrierung im Apparat belassen (Temperatur 30,5°). Die Veränderung der Zusammensetzung des Gemisches wurde anhand der relativen Intensität der Methylsingulette bei 1,57 ppm für (26) und 1,46 ppm für (26E) gemessen und ist in Tabelle A aufgezeichnet.

Analog wurden 14,0 mg (0,031 mMol) tricyclisches Amid (26E) vom Smp. 143-144° in 0,42 ml $CDCl_3$ gelöst und 0,035 ml einer 0,067 molaren Chlorwasserstofflösung in Chloroform zugegeben. Demnach betrug das molare Verhältnis von (26E) : HCl im NMR-Röhrchen ca. 13 : 1. Die veränderte Zusammensetzung

wurde ebenfalls NMR-spektroskopisch verfolgt und ist in Tabelle B wiedergegeben:

Tabelle A

Zeit (min)	%(26)	%(26E)
0	100	0
150	48	52
245	42	58
320	39	61
1235	39	61

Tabelle B

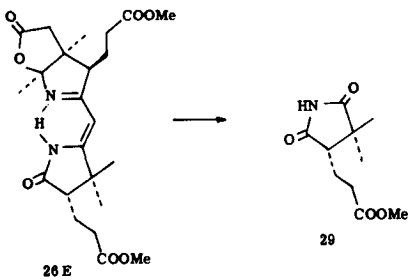
Zeit (min)	%(26)	%(26E)
0	0	100
35	13	87
65	22	78
95	28	72
230	36	64
335	38	62

(Versuche ausgeführt von B. T. Golding).

b) Aequilibrierung bei Reaktionsbedingungen

9 mg (0,020 mMol) tricyclisches Amid (26E) (natürliche Reihe) vom Smp. 141-142° wurden in 2 ml absolutem Xylol gelöst und mit 2 Tropfen (ca. 20 mg, ca. 0,12 mMol) Triäthylphosphit versetzt. Unter Stickstoff wurde das Kölbchen sorgfältig verschlossen und während 17 Stunden in ein Oelbad der Temperatur 122° getaucht. Danach saugte man am Hochvakuum ab, nahm zweimal in Chloroform auf und saugte wieder ab. Nach dem Trocknen am Hochvakuum über Nacht erhielt man 9 mg, nicht kristallisierendes farbloses Oel. Dieses wurde NMR-spektroskopisch untersucht, wobei anhand der relativen Intensität der Methylsingulette bei 1,57 ppm für (26) und 1,46 ppm für 26E das Verhältnis der Epimeren (26) zu (26E) zu ca. 40 : 60 bestimmt werden konnte.

Weiteres Erhitzen (total 38 h) unter den analogen Bedingungen änderte dieses Verhältnis nicht. Verschiedene sehr kleine zusätzliche Signale lassen eine teilweise Zerstörung der Amide (26) resp. (26E) unter diesen Bedingungen wahrscheinlich erscheinen. Im IR-Spektrum trat eine zusätzliche Bande bei 910 cm^{-1} auf; im Dünnschichtchromatogramm ein sehr schwacher Fleck mit etwas kleinerer Retention als (26).



Eine Lösung von 101 mg (0,266 mMol) tricyclisches (+)-Enamid (26E) (natürliche Reihe) vom Smp. 141-142° in 30 ml absolutem Methanol[a)] wurde auf -78°C abgekühlt. Durch eine Fritte wurde Ozon (aus Welsbach Generator, Inlet pressure: 8 lbs./in.^{2}, Outlett 0,08 ft^3/min., 110 Volt) während 2 Minuten eingeleitet. Die blaue Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur leicht eingeengt, mit 70 mg 10%-igem Palladium-Kohle-Katalysator versetzt und während 1 1/2 Stunden unter Wasserstoff gerührt. Hierauf wurde nach Filtration durch Cellite am Rotationsverdampfer eingeengt, in Methylenchlorid aufgenommen, und je einmal mit Eiswasser und Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen wurden noch je zweimal mit Methylenchlorid gewaschen. Nach dem Entwässern der vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer fielen 100 mg gelbliches Oel an. Dieses wurde an der 50-fachen Menge Silicagel chromatographiert. Mit 50 ml Methylenchlorid-Essigester 9:1 konnten 41 mg dünnschichtchromatographisch einheitliches (Rf = 0,48 Methylenchlorid-Essigester 1:1) aus Aether/Hexan kristallisierendes Oel erhalten werden. Einmalige Kristallisation lieferte 23 mg (45%) weisse Nadeln des Imids (29) vom Smp. 74-76° (72° sintern), die für die Identifizierung verwendet wurden. Aus der Mutterlauge konnten weitere 8 mg (16%) vom Smp. 71-73° und 5 mg (10%) vom Smp. 66-70° gewonnen werden, total 36 mg (71%).

a) Siehe Bemerkung S. 56.

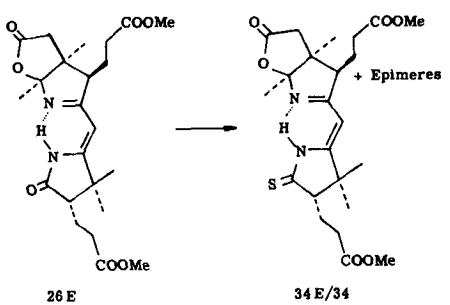
Weder im Rohprodukt noch in einer Fraktion des Chromatogramms an Silicagel konnte dünnschichtchromatographisch das bicyclische Lacton-Lactam (7E) oder dessen Epimeres (7) beobachtet werden.

Identifikation des Imids (29):

$C_{10}H_{15}O_4N$
(MG 213,2)

IR ($CHCl_3$)	u.a. Banden bei 3400 w, 3200 w breit, 1780 m, 1725 s, 1440 m, 1390 m, 1335 m, 1120 m, 1095 w.
NMR ($CDCl_3$)	δ = 1,23 (s,3H); 1,34 (s,3H); 1,70 - 2,16 (m,2H); 2,45 - 2,91 (m,3H); 3,71 (s,3H); 8,50 (s, breit 1H).
$[\alpha]_D^{23^o}$	- 52,5° (extrapoliert) c = 0,76 in $CHCl_3$
$[\alpha]^{23^o}$	- 54° (587 nm), - 61° (546 nm), - 109° (436 nm), - 135° (405 nm), - 185° (365 nm).

Ozonolyse von authentischem (-)-Enamid (25) (siehe Darstellung des tricyclischen Enamids (26E)) liefert ein Imid vom Smp. 70-71°, mit $[\alpha]_D^{23^o}$-Werten von -50° bis -56,5° [66].



In einem 30 ml Kölbchen wurden unter Stickstoffatmosphäre 154 mg (0,343 mMol) tricyclisches (+)-Enamid (26E) (natürliche Reihe) vom Smp. 142-

143° und 55,5 mg (0,376 mMol) amorphes Trimethyloxonium-tetrafluoroborat[36] a) mit 3 ml absolutem Methylenchlorid[b] versetzt und verschlossen bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich das Oxonium-Salz im Verlaufe von 18 Stunden vollständig löste. Nach 49-stündiger Reaktionsdauer wurde die klare, leicht gelbliche Lösung mit 20 ml absolutem Methylenchlorid verdünnt und mit 0,5g am Hochvakuum bei Raumtemperatur 5 Stunden nachgetrockneter Dimethylamino-Polystyrolbase[c] (1,88 meq Base/g) versetzt. Immer unter Stickstoffatmosphäre wurde ein 2-Hals-Aufsatz mit Teflonschlauch zur Gaseinleitung und mit Calziumchloridrohr an das Kölbchen angesetzt und während ca. 15 Minuten direkt aus der Gasbombe Schwefelwasserstoff eingeleitet. Es wurde gut verschlossen und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde durch Cellite filtriert, das Filtrat vom Lösungsmittel am Reaktionsverdampfer befreit und am Hochvakuum getrocknet. Dabei fielen 178 mg tiefgelbes Oel an, welches unter Aether nach Zugabe eines Impfkristalles (gewonnen aus einem Voransatz) teilweise kristallisierte. Man konnte 66 mg gelblicher Kristalle abfiltrieren, die nach zweimaliger Umkristallisation aus Aceton/Hexan jedoch nur 19 mg (12%) gelbliche Nadeln vom Smp. 173-176° ergaben. Die Mutterlaugen wurden an der 80-fachen Menge Silicagel im Kühlraum (2°) chromatographiert. Aus den kristallinen Fraktionen 5 und 6, eluiert mit 40 ml Methylenchlorid-Essigester 9:1, konnten nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan weitere 25 mg (16%) gelbliche Nadeln vom Smp. 174-176° und nach analoger Chromatographie der Mutterlauge und einmaliger Umkristallisation nochmals 6,5 mg (4%) vom Smp. 173-175° gewonnen werden. Die Ausbeute betrug somit total 50,5 mg (32%) Thiolactam-Gemisch (34) und (34E) vom Smp. 173-176°, das im Dünnschichtchromatogramm zwei einander berührende Flecken (der vordere mit J_2 stärker gefärbt) aufwies.

Das NMR-Spektrum zeigte durch Integration der Methylgruppen bei δ = 1,47 (34E) resp. 1,59 (34), dass die beiden epimeren Formen (34E) und (34) im Verhältnis von ca. 3:1 vorlagen. (Annahme: gleiche Zuordnung der Signale wie bei (26E) und (26)).

Zur weiteren Charakterisierung wurde noch zweimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert. Der Smp. war 174-176°, das Dünnschichtchromatogramm zeigte

---

a) Gereinigt durch dreimaliges Umfällen aus Schwefeldioxid mit Methylenchlorid nach R. Keese, siehe [19].
b) Siehe Bemerkung S. 56.
c) Siehe Bemerkung S. 77.

immer noch zwei Flecken. Mit den zur Verfügung stehenden Substanzmengen war es nicht möglich, durch fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie die beiden Epimeren Thiolactame zu trennen.

Aus den Fraktionen 7 und 8 (eluiert mit Methylenchlorid-Essigester 9:1) des ersten Chromatogramms konnten nach Kristallisation aus Aceton/Hexan 18 mg (12%) weisse Nadeln vom Smp. 136-138° des Ausgangsmaterials erhalten werden. Die Identifikation erfolgte durch Mischschmelzpunkt (136-138, 137-140, 141-142°), sowie IR- und UV-Spektren.

$C_{23}H_{32}O_6SN_2$	ber.	C 59,46	H 6,94	N 6,03	S 6,90 %
(MG 464,6)	gef.	C 59,34	H 6,99	N 6,03	S 6,52 %

IR ($CHCl_3$) u.a. Banden bei 3200 w breit, 1775 s, 1735 s, 1645 s, 1560 m, 1440 s, 1390 m, 1165 s, 1115 m, 1070 w, 960 m cm^{-1}.

UV (EtOH) 246 nm (13'400), 337 nm (22'800), 402 nm (850)

NMR ($CDCl_3$) δ = 1,19 (s, mit Schulter bei 1,21; 3H); 1,29 (s,3H); 1,35 (s,3H); 1,47 (s, 3 · 3/4H); 1,59 (s, 3 · 1/4 H); 1,73-2,26 (m,4H); 2,26-3,00 (m,8H); 3,70 (s,3H); 3,75 (s,3H); 5,10 (s, mit Schulter bei 5,11; 1H); N-H Proton im noise verschwunden. (Im analogen NMR des Epimerengemisches (32E) und (32) hergestellt aus dem Ni-Komplex (30E) (siehe spätere Versuchsbeschreibung): sehr breites, kaum sichtbares Singulett bei δ = ca. 11,3 ppm).

MS m/e = 464 (M) (46), 465 (M+1), (15,2), 466 (M+2) (4,6) Fragmente u.a.: 449 (33), 431 (40), 420 (29), 405 (83), 389 (38), 378 (73), 363 (45), 333 (68), 319 (100), 194 (42), (Pike I > 20).

$[\alpha]_D^{23^o}$ + 205° (extrapoliert) c = 1,00 in $CHCl_3$

$[\alpha]^{23^o}$ + 223° (578 nm), + 274° (546 nm)

DC Rf = 0,59/0,54 (Methylenchlorid-Essigester 1:1)

Untersuchung des alkylierten Materials

In einem analogen Voransatz wurde das intermediär gebildete alkylierte Material zur Charakterisierung isoliert. Nach dem Versetzen mit der Polystyrol-Base wurde abfiltriert und vom öligen Produkt direkt die folgenden Daten bestimmt:

NMR ($CDCl_3$)
- zeigt Vorhandensein eines komplexen Gemisches an (8 Hauptsingulette zwischen δ = 1,15-1,62 ppm)
- alle Signale von (26E) vorhanden
- neues Singulett bei δ = 3,93 begleitet von 2 Satelliten von je ungefähr 1/3 Intensität bei 3,91 und 3,95 ppm.
  Das Intensitätsverhältnis dieser Iminoester-Methoxyl zu den übrigen ($-OCH_3$) Signalen (Hauptsingulett bei 3,68 ppm begleitet von kleinen Singuletten bei 3,51; 3,63; 3,64; 3,65 und 3,72 ppm) beträgt 10:42 (entspricht knapp 50% Iminoester im Gemisch).
- Vinylregion: Singulette ungefähr gleicher Intensität bei δ = 5,04 und 5,32 ppm; AB-System kleiner Intensität mit δ = 4,93/5,65, J = 5 cps.
  Die gesamte Intensität der Vinylregion beträgt ca. 50% der Iminoester-Methoxylregion.

IR ($CHCl_3$) u.a. Banden bei 1730 s mit Schulter 1770, 1640 m, 1595 s mit Schulter 1565 cm^{-1}.

UV (EtOH) 294 nm (11'600) mit Schulter 265 nm (8'800) und 344 nm (6'800).

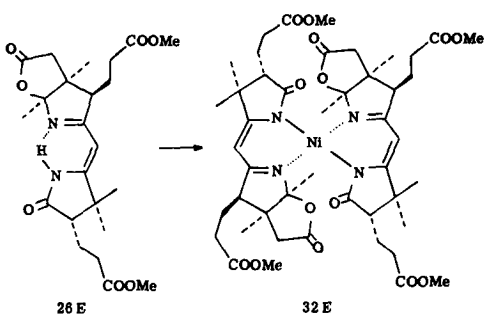
Folgende Indizien sprechen für einen teilweisen Angriff am Lacton (Oeffnung) bei der Alkylierung von (26E) mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat:

- Im IR-Spektrum: bedeutende Abnahme der Intensität der Lacton-Carbonylbande bei 1770 cm^{-1} gegenüber der Banden bei 1730 cm^{-1}. Sie erscheint nur noch als Schulter.
- Im NMR-Spektrum: Auftreten der charakteristischen Singulette (gleiche Intensität) des Imins (36) (siehe dort) mit δ = 2,19 und 3,51 ppm.

Hydrolyse des Alkylierungsproduktes

In einem andern analogen Alkylierungsversuch (ausgehend von 100 mg (0,223 mMol) tricyclischem (+)-Lactam (26E)) wurde das anfallende Oel nach seiner IR- und UV-spektroskopischen Charakterisierung (liess erkennen, dass relativ mehr Ausgangsprodukt (26E) vorhanden war: gleiche Intensität der Iminoester-Bande bei 1595 cm^{-1} wie diejenigen der Bande bei 1640 cm^{-1} von (26E), obiger Versuch Bande bei 1595 cm^{-1} stärker) in je 7 ml Wasser und Methanol gelöst.

Nach Zugabe von 5 Tropfen 1 n wässriger Salzsäure wurde die Lösung bei 0° während 18 Stunden stehen gelassen. Dabei kristallisierten weisse Nadeln aus. Die Filtration lieferte 40 mg (40%) Kristalle vom Smp. 140-141° von (26E). Ein Mischschmelzpunkt mit authentischem Material zeigte keine Depression (140-141, 140-142, 141-142°). Das Filtrat wurde mit 5 molarer NaH_2PO_4-Lösung und Eis versetzt und dreimal mit Methylenchlorid ausgezogen. Die organischen Auszüge wurden mit Kochsalzlösung behandelt, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Ein Dünnschichtchromatogramm des anfallenden farblosen Oels (56 mg) wies nur einen relativ schwachen Fleck an der Stelle von (26E) und zeigte ein Gemisch mehrerer unidentifizierter Verbindungen an. Es wurde nicht weiter untersucht.



100 mg (0,223 mMol) kristallines tricyclisches Lacton-Lactam (26E) (natürliche Reihe) vom Smp. 141-142° wurden mit 1,0 ml einer 0,15 molaren Lösung von wasserfreiem Nickel (II)-perchlorat in Acetonitril versetzt. Zu dieser hell-

blauen Lösung wurden 90 mg (0,70 mMol) frisch destilliertes Diisopropyläthylamin gegeben, wobei ein Farbumschlag nach grün auftrat. Unter Stickstoffatmosphäre wurde über Nacht (15 Stunden) bei Raumtemperatur stehengelassen und anschliessend die dunkelgrün gewordene Lösung am Rotationsverdampfer eingeengt. Es wurde in Methylenchlorid aufgenommen, auf Wasser gegeben und mit 5 Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Auszüge wurden einmal mit Kochsalzlösung behandelt, mit Natriumsulfat entwässert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit, wobei 120 mg bräunlichgrünes Oel anfielen. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte einen grünen Hauptfleck, mit identischem Rf-Wert wie kristalliner Komplex (32E), sowie 2 schwache, rascher laufende Flecken (vor Jodbehandlung farblos). Da sich dieses Rohprodukt nicht gut direkt kristallisieren liess, wurde mit Essigester über 2 g Silicagel filtriert, wobei auf der Säule eine braune Zone zurück blieb. Das grüne Filtrat (107 mg) lieferte nach zweimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid/Hexan 70 mg grüne Nadeln vom Smp. 192,5-194°. Durch langsames Kristallisieren aus der Mutterlauge konnten weitere 12 mg grüne Nadeln (NMR-Probe) vom Smp. 192-194° (zusammen 82 mg Smp. 192-194° = 77%) des Komplexes (32E) gewonnen werden.

Zur Charakterisierung gelangte eine dreimal aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisierte Probe aus einem späteren Ansatz vom konstanten Smp. 197-197,5^{o}. Das Analysenmaterial wurde während 8 Tagen/0,005 Torr bei Raumtemperatur getrocknet.

$C_{46}H_{62}O_{14}N_4Ni$	ber.	C 57,93	H 6,55	N 5,88	Ni 6,15 %
(MG 953,7)	gef.	C 57,91	H 6,60	N 5,89	Ni 6,30 %

IR: u.a. Banden bei 1785 s, 1730 s, 1710 (S) s, 1565 s, 1510 s, 1435 m, 1415 s, 1155 s, 1110 s, 1070 w, 960 m cm^{-1}.

UV (EtOH): 220 nm, Endabsorption (18'600), 247 nm, S (9'000), 292 nm, S (11'900), 339 nm (34'300), 405 nm, S (3'500), 442 nm, S (1'800).

MG (CH_2Cl_2): ber. 953,7 gef. 933 (c = 2,616 mg/g, T = 25°)

MS: Kein Molekular-Pik. Das Spektrum ist stark Temperatur- und Zeit-abhängig. Höchster Pik anfänglich 448 (Molekular-Pik des Liganden); dieser verschwindet bei höherer Temperatur und es erscheinen Pik 462 (448+14, interne Methylierung) und Ni-haltige Fragmente (850 etc.).

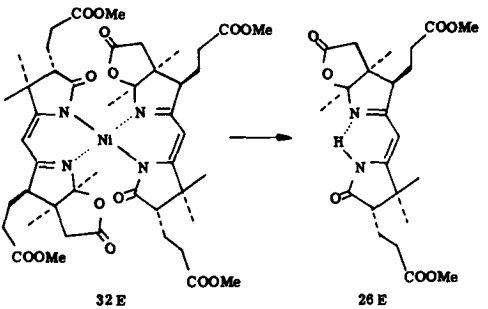
	Spektrum bei Substanz-Temperatur > 450°: Ni-haltige Fragmente [a] u.a.: 850 (100), 851 (58), 852 (61), 853 (28), 854 (11), 855 (6), 856 (8), Ligand-Fragmente u.a.: (mit rel. Intensität 5 für 850) 462 (4), 447 (7), 404 (28), 390 (23), 389 (90), 374 (11), 373 (29), 345 (27), 332 (21), 331 (100), 318 (27), 317 (60), 316 (10), 315 (30), 303 (25), 302 (12).
$[\alpha]_D^{23°}$	- 676° (extrapoliert) c = 1,00 in $CHCl_3$
$[\alpha]^{23°}$	- 769° (578 nm), - 1044° (546 nm)
DC	Rf = 0,42 (Essigester)
μ	3,10 B.M. [b]
NMR ($CDCl_3$) (100 MHz) Probe vom Smp. 192-194°	Signale bei δ = 1,0 - 2,4 (m, unstrukturiert, 8,4H); 2,73 (s, Referenz = 3H); 3,0-3,8 (m, unstrukturiert; 2,6H); 4,43 (s) + kleines Singulett 4,56 (wahrscheinlich Verunreinigung, zusammen 3,0H); 5,7-6,5 (m, unstrukturiert) 1,9H) 9,6-11,3 (unstrukturiert 4,7H). Singulette δ = 5,28 (Methylenchlorid) und 7,27 (Chloroform); < 1,0 ppm Sperrgebiet.

---

a) Natürliche Nickel-Isotope nach "Handbook of Chemistry and Physics" 1961/62 Ni^{58} (67,8%), Ni^{60} (26,2%), Ni^{61} (1,2%), Ni^{62} (3,7%), Ni^{64} (1,1%).

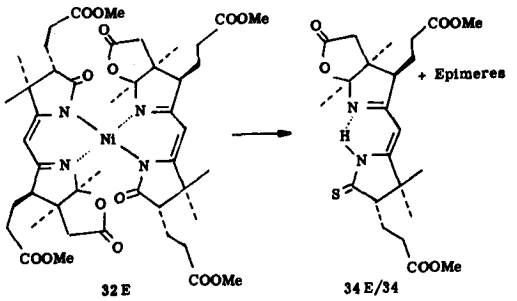
b) - Bestimmung nach der Gouy-Methode (Kristallpulver in 1 mm Kapillare). Als Eichsubstanz diente das Quecksilberkobalt-tetrarhodanat. Die diamagnetische Korrektur wurde aus den in [67] angegebenen Werten ermittelt.

- vgl. Lit. [63]: Oktahedrale und quadratisch planare Ni-II-Komplexe haben Momente zwischen 2,83 und ~ 3,4 B.M., ein regelmässiger tetrahedraler Komplex mit 4 identischen Liganden zwischen 3,5 und 4,2 B.M. In Komplexen mit Liganden, die in der spektrochemischen Serie weit auseinander liegen, hat der Wert des magnetischen Momentes die Grössenordnung der oktahedralen Komplexe.



100 mg (0,108 mMol) kristalliner Nickel-Komplex (32E) vom Smp. 196-197° wurden in 50 ml absolutem Methylenchlorid gelöst. Dazu wurden 120 mg (1,7 mMol) trockenes Hydroxylamin-Hydrochlorid und 330 mg (2,6 mMol) frisch destilliertes Diisopropyläthylamin gegeben. Unter Stickstoffatmosphäre wurde bei Raumtemperatur während 5 1/2 Stunden mit einem Teflonrührer gerührt, wobei das Reaktionsgemisch eine starke Farbaufhellung erfuhr (grün ⟶ beinahe farblos). Zur Aufarbeitung wurde vorerst durch Watte vom ausgefallenen Niederschlag abfiltriert und hierauf im Kühlraum (2°C) an 3 g Silicagel schnell chromatographiert. Die Eluiermittel wurden vor Gebrauch zur Entfernung saurer Verunreinigungen (Epimerisierungsgefahr) durch basisches Aluminiumoxid filtriert. Mit Methylenchlorid-Essigester 1:1 wurde 91 mg farbloses öliges Eluat erhalten, aus dem mit Aceton/Hexan 74 mg vom Smp. 141-142° und aus der Mutterlauge weitere 8 mg weisse Nadeln vom Smp. 139-140° (total 82 mg = 87%) von (26E) gewonnen werden konnten. Sie zeigten mit einer orginalen Kristallprobe des freien Liganden keine Schmelzpunktsdepression und erwiesen sich auch auf Grund ihrer IR- und UV-Spektren sowie dem dünnschichtchromatographischen Verhalten als identisch mit orginalem (26E).

Anmerkung: Durch kräftiges, ca. 15-minütiges Schütteln einer Methanol/Wasser-Lösung von (32E), versetzt mit grossem Ueberschuss an Kaliumcyanid, wird die Dekomplexierung ebenfalls erreicht. Ueber die Verwendung von Schwefelwasserstoff siehe Desulfurierung von (18E) mit Ni-II-perchlorat.



In einem 50 ml Kölbchen wurden 120 mg (0,126 mMol) (-)-Ni-Komplex (32E) (natürliche Reihe) vom Smp. 196-197° und 42 mg (0,285 mMol) amorphes Trimethyloxonium-tetrafluoroborat[36)a)] unter Stickstoffatmosphäre mit 2 ml absolutem Methylenchlorid[b)] versetzt und verschlossen bei Raumtemperatur gerührt. Dabei ging das Oxonium-Salz langsam in Lösung (nach 30 Stunden beinahe alles gelöst) und die Lösung verfärbte sich von grün nach rötlich-braun. Nach 48 Stunden verdünnte man mit 30 ml absolutem Methylenchlorid und gab gleichzeitig 0,5g am Hochvakuum bei Raumtemperatur über Nacht nachgetrockneter Dimethylamino-Polystyrolbase[c)] (1,84 meq Base/g) zwecks Entfernung des überschüssigen Oxoniumsalzes zur Reaktionslösung, was eine sofortige Farbvertiefung bewirkte. Immer unter Stickstoffatmosphäre wurde ein 2-Hals-Aufsatz mit Teflonschlauch zur Gaseinleitung und mit Calciumchloridrohr an das Kölbchen angesetzt und während ca. 15 Min. direkt aus der Gasflasche Schwefelwasserstoffgas unter Rühren eingeleitet. Sofort zu Beginn des Einleitens fiel ein schwarzer Niederschlag (NiS) aus, der sich an der Polybase festsetzte. Es wurde verschlossen bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Die Lösung erfuhr dabei eine Farbaufhellung (hellbraun-rötlich). Es wurde durch Cellite filtriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt und das zurückgebliebene, gelbrote, kristallisierende Oel sofort im Kühlraum (2°C) an der 80-fachen Menge Silicagel chromatographiert. (In einem Voransatz wurde festgestellt, dass Kristallisation und Umkristallisation aus dem Rohprodukt nur unter grossen Verlusten zu reinem Thiolactam-Gemisch (34) und (34E) führt [Verunreinigung an (26E)]). Aus den Fraktionen 3 und 4,

a) Siehe Bemerkung S. 105.
b) Siehe Bemerkung S. 56.
c) Siehe Bemerkung S. 77.

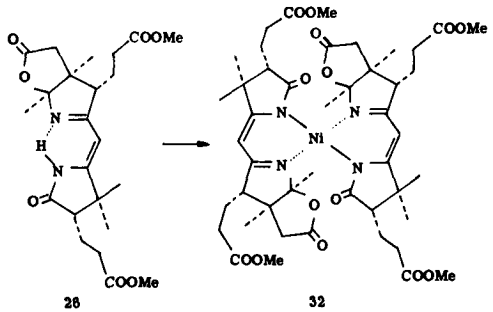
eluiert mit 40 ml Methylenchlorid-Essigester 9:1, konnten nach einmaliger Kristallisation aus Aceton/Hexan 63 mg (56%) gelb-bräunliche Nadeln vom Smp. 177-178° gewonnen werden. Das NMR-Spektrum zeigte durch Integration der Methylgruppen bei δ = 1,47 resp. 1,59, dass die beiden epimeren tricyclischen Thiolactame (34E) und (34) im Verhältnis von 2:1 vorlagen. Das NMR-Spektrum war bis auf geringe, auf das unterschiedliche Verhältnis der Epimeren zurückzuführende Intensitätsdifferenzen, identisch mit dem direkt aus dem Lactam (26E) gewonnenen Thiolactam-Gemisch. Im weiteren waren ebenfalls das dünnschichtchromatographische Verhalten (2 Flecken) und die IR- und UV-Spektren identisch. Ein Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression (177-178, 176-177, 174-176°). Die Drehung wurde mit nochmals aus Aceton/Hexan umkristallisiertem Material (55 mg, Smp. 178-179°) gemessen.

$$[\alpha]_D^{23^o} = +158^o \text{ (extrapoliert)} \quad c = 1,00 \text{ in } CHCl_3$$

$$[\alpha]^{23^o} = +172^o \text{ (578 nm)}, \; 214^o \text{ (546 nm)}$$

Aus der Fraktion 6, (eluiert mit 40 ml Methylenchlorid-Essigester 9:1), konnten nach Kristallisation aus Aceton/Hexan 18 mg (16%) weisse Nadeln des tricyclischen Lactams (26E) vom Smp. 140-141° isoliert werden. Die Identifikation erfolgte mittels Mischschmelzpunkt (140-141°, 141-142°, 142-143°), sowie IR- und UV-Spektren.

Anmerkung: In einem Ansatz wurden die Thiolactame (34/34E) ohne Reinigung des Ni-komplexes (32E) aus (26E) dargestellt. Die Ausbeute belief sich "over all" jedoch nur auf 30%.



417 mg (0,930 mMol) farbloses, öliges tricyclisches (+)-Lacton-Lactam (26) (natürliche Reihe), das Verunreinigung an epimerem Lacton-Lactam (26E) enthielt (2 Flecken im Dünnschichtchromatogramm, Hauptfleck Rf = 0,63 (26), sehr schwacher Fleck Rf = 0,68 (26E) in Essigester) wurden mit 4,2 ml einer 0,153 molaren Lösung von wasserfreiem Nickel(II)-perchlorat in Acetonitril versetzt. Bei der Zugabe von 390 mg (3,0 mMol) destilliertem Diisopropyläthylamin änderte sich die Farbe der Lösung von hellblau nach grün. Unter Stickstoffatmosphäre wurde während 21 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wurde am Rotationsverdampfer zuerst eingeengt, dann in Methylenchlorid aufgenommen, auf Wasser gegeben und mit mehreren Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Auszüge wurden einmal mit Kochsalzlösung behandelt, mit Natriumsulfat entwässert und eingeengt. Das anfallende grüne Oel wurde an der 30-fachen Menge Silicagel auf einer Säule chromatographiert. Die verwendeten Lösungsmittel, auch bei der späteren dickschichtchromatographischen Trennung, wurden vor Gebrauch durch basisches Aluminiumoxid filtriert. Die Fraktionen 6-9, eluiert mit je 50 ml Methylenchlorid-Essigester 2:1 (Frakt. 6,7) und Essigester, ergaben beim Einengen grüne Oele, welche dünnschichtchromatographisch einen Fleck bei Rf = 0,28 aufwiesen. Daneben zeigten sich jedoch noch schwache Flecken bei Rf = 0,42 (Ni-Komplex (32E) des epimeren Liganden) und bei Rf = 0,35. Die Flecken waren grün und färbten sich mit Jod braun.

Zur weiteren Reinigung wurden die vereinigten Fraktionen 6-9 (229 mg) dickschichtchromatographisch (2 Platten, 20 x 20 cm, je 15 g Silicagel, Laufmittel: Essigester) aufgearbeitet. Die abgetrennte, hinterste, grüne Hauptzone wurde mit Essigester eluiert und eingeengt (90 mg). Kristallisation aus Methylenchlorid/Hexan ergab 72 mg (16%) feine, grüne Nadeln des Ni-Komplex (32) vom

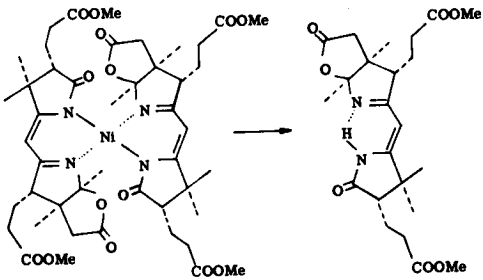
Smp. 231-232°. Aus der Mutterlauge kristallisierten weitere 3,5 mg (0,8%) vom Smp. 230-231°, total demnach 75,5 mg (17%) vom Smp. 230-232°.

Die Charakterisierung wurde mit 63 mg Kristallen vom Smp. 231-232° vorgenommen, die man durch Umkristallisation aus Methylenchlorid/Hexan der obigen 72 mg vom gleichen Smp. erhalten hatte. Das Analysenmaterial wurde noch zweimal umkristallisiert (Smp. 232-233°) und 5 Tage 0,001 mm Hg bei 100° getrocknet.

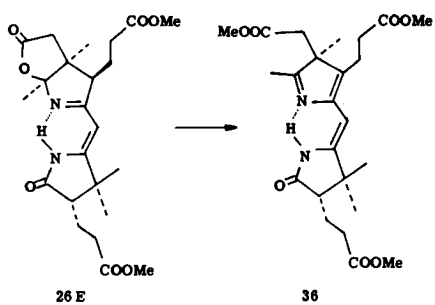
$C_{46}H_{62}O_{14}N_4Ni$	ber.	C 57,93	H 6,55	N 5,88 %
(MG 953,7)	gef.	C 58,04	H 6,71	N 5,95 %

IR ($CHCl_3$)	u.a. Banden bei 1780 s, 1730 s, 1710 (S) s, 1565 s, 1515 s, 1440 m, 1415 s, 1155 s, 1100 s, 1070 w, 955 m cm^{-1}.
UV (EtOH)	220 nm, Endabsorption (17'300), 247 nm, S (7'600) 292 nm, S (10'700), 339 nm (32'400), 405 nm, S (2'650), 442 nm, S (1'350)
MG (CH_2Cl_2)	ber. 953,7 gef. 973 (c = 2,652 mg/g, T = 25°)
MS	kein Molekular-Pik, das Spektrum ist stark Temperatur- und Zeit-abhängig. Höchster Pik anfänglich 448, (Molekular-Pik des Liganden) dieser verschwindet bei höherer Temperatur und es erscheinen Pik 462 (448 + 14, interne Methylierung) und Ni-haltige Fragmente (850 etc.)
	Spektrum bei Substanz-Temperatur > 400°: Ni-haltige Fragmente[a] u.a.: 850 (100), 851 (52), 852 (53), 853 (25), 854 (14), 855 (4), 856 (5) Ligand Fragmente u.a.: (mit rel. Intensität 17 für 850) 462 (8), 447 (4), 404 (27), 390 (21), 389 (82), 374 (11), 373 (29), 345 (25), 332 (21), 331 (100), 318 (27), 317 (60), 316 (10), 315 (30), 303 (26), 302 (12).
$[\alpha]_D^{23°}$	- 718° (extrapoliert) c = 1,00 in $CHCl_3$
$[\alpha]^{23°}$	- 792° (578 nm), - 1007° (546 nm)
DC	Rf = 0,28 (Essigester) (unter gleichen Bedingungen wie (32E))

a) Siehe Bemerkung a) auf S. 110.



5 mg (0,0052 mMol) des Ni-Komplexes (32) (natürliche Reihe) vom Smp. 232-233° wurden in 2 ml absolutem Methylenchlorid[a)] gelöst und mit 2 Tropfen (22 mg, 0,17 mMol) Diisopropyläthylamin und 6 mg (0,085 mMol) Hydroxylamin-Hydrochlorid versetzt. Rühren unter Stickstoff bewirkte eine langsame Farbaufhellung. Nach 2 Stunden war die Lösung farblos. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung zeigte, dass nur ein Fleck an der Stelle von (26) auftrat (Rf = 0,53, Methylenchlorid-Essigester 1:1). Beim Rf = 0,56 des Epimeren (26E) wurde das Silicagel nicht angefärbt.



117 mg (0,261 mMol) kristallines tricyclisches Lacton-Lactam (26E) (natürliche Reihe) vom Smp. 141-142° wurden in 20 ml absolutem Methanol[a)] in der Wärme gelöst, auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Stickstoffatmosphäre mit

a) Siehe Bemerkung S. 56.

2 Tropfen 1,05 molarer Natrium-Methanolat-Lösung (ca. 0,05 mMol) und 20 ml einer ca. 0,6 molaren (ca. 12 mMol) ätherischen Diazomethanlösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 25 h bei Raumtemperatur unter einem Calciumchlorid-Rohr belassen. Die nur noch leicht gelbliche Lösung (überschüssiges Diazomethan verflüchtigt) wurde am Rotationsverdampfer eingeengt, in Methylenchlorid aufgenommen und unter Eiskühlung einmal mit 0,2 molarer Na_2HPO_4 und einmal mit Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen wurden je dreimal mit Methylenchlorid gewaschen und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat entwässert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer blieben 134 mg leicht gelbliches Oel zurück. Dieses wurde in absolutem Aether[a)] gelöst und mit Pentan bis zur leichten Trübung versetzt. Nach Animpfen mittels aus einem Voransatz gewonnenen Kristallen konnten 76 mg sehr langsam kristallisierende Prismen vom Smp. 89-91° abfiltriert werden. Umkristallisation aus abs. Aether/Pentan ergaben 70 mg (58%) dünnschichtchromatographisch einheitliche Kristalle (Smp. 91-92°) des Imins (36). Die vereinigten Mutterlaugen wurden im Kühlraum (2°C) an der 80-fachen Menge Silicagel chromatographiert. Aus den Fraktionen 2-4 (eluiert mit 40 ml Benzol/Aether 2:1) konnten aus abs. Aether/Pentan 19 mg Prismen vom Smp. 87-89° erhalten werden. Eine zweite Kristallisation ergab 14 mg Kristalle vom Smp. 90-91° (12%, total 70% vom Smp. 90-92°).

Zur Charakterisierung gelangte eine nochmals umkristallisierte Probe vom Smp. 92,5-93,5^{o}. Für die Analyse sowie das NMR-Spektrum wurde ein weiteres Mal umkristallisiert (Smp. 93,5-94°).

$C_{24}H_{34}O_7N_2$	ber.	C 62,32	H 7,41	N 6,06 %
(MG 462,6)	gef.	C 62,33	H 7,15	N 6,05 %

IR ($CHCl_3$) u.a. Banden bei 3270 w breit, 1730 s, 1700 s (S), 1665 s, 1610 w, 1590 w, 1440 m, 1370 m, 1170 m, 1110 s, 1085 s, 1050 s, 1015 s cm^{-1}.

IR (CCl_4) Die relative Intensität der (N-H)-Bande (3285 cm^{-1}) ist nicht konzentrationsabhängig. Untersuchte Konzentrationen: 10%, 2%, 0,33%, 0,1%, 0,033%.

---

a) Siehe Bemerkung S. 56.

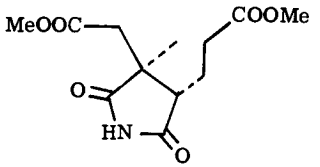
UV (EtOH)	282 nm (17'600), 240 nm (10'600) Schulter
NMR ($CDCl_3$) (100 MHz)	δ = 1,16 (s,3H); 1,22 (s,3H); 1,36 (s,3H); 1,70-2,10 (m,2H); 2,18 (s,3H); 2,20-3,00 (m,9H); 3,50 (s,3H); 3,67 (s,6H); 5,12 (s,1H); 10,26 (s, breit, 1H)
MS	m/e = 462 (M) (100), 463 (M+1) (27,2), 464 (M+1) (5,7), 462 (25, mit Basis Pik 389) Fragmente u.a.: 447 (10), 432 (5), 431 (15), 403 (6), 390 (25), 389 (100), 375 (13), 315 (13), 302 (5), 227 (5), 213 (5), 187 (5), 60 (12), 59 (11), 43 (10), (Pike I > 5)
$[\alpha]_D^{23^o}$	- 44° (extrapoliert) c = 1,00 in $CHCl_3$
$[\alpha]^{23^o}$	- 46° (578 nm), - 52° (546 nm), - 100° (436 nm), - 130° (405 nm)
DC	Rf = 0,57 (Essigester)

Blindversuch (ohne Diazomethan)

25 mg (0,0558 mMol) tricyclisches (+)-Lacton-Lactam (26E) vom Smp. 141-142° wurden in 10 ml absolutem Methanol gelöst und unter Stickstoffatmosphäre mit 1 Tropfen einer 1,05 molaren Natrium-Methanolat-Lösung (ca. 0,025 mMol) versetzt. Die Lösung wurde während 18 h bei Raumtemperatur im verschlossenen Kölbchen belassen und hierauf am Rotationsverdampfer eingeengt. Es wurde in absolutem Methylenchlorid aufgenommen, über Cellite filtriert, am Rotationsverdampfer wieder eingeengt und am Hochvakuum getrocknet. Dabei erhielt man 25 mg (100%) farbloses, kristallisierendes Oel, dessen IR- und UV-Spektren sowie dessen dünnschichtchromatographisches Verhalten identisch mit den entsprechenden Daten des Ausgangsproduktes (26E) waren.

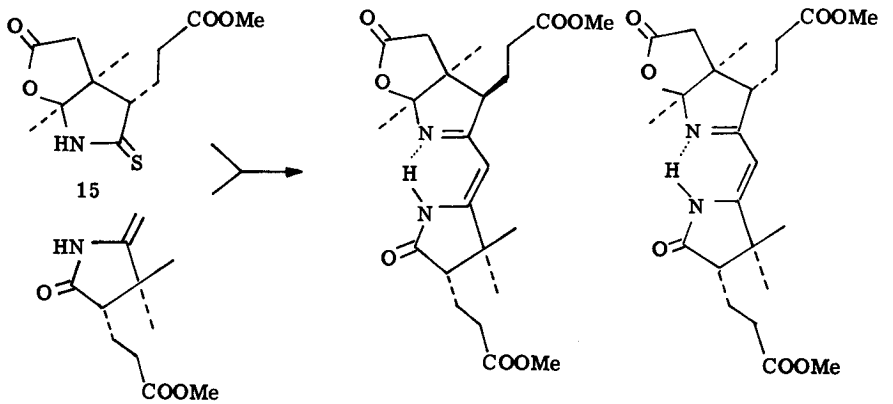
Zusammenfassung

- Ueber ein synthetisches Imidderivat (10) des Ringes B wird die Verknüpfung seiner absoluten Konfiguration mit derjenigen eines entsprechenden Abbauproduktes aus Vitamin B_{12} beschrieben.



10

- Mittels eines neuartigen Kondensationsprinzipes konnte ein die Ringe B und C umfassendes Zwischenprodukt für die Synthese von Vitamin B_{12} dargestellt werden.



Literaturverzeichnis

1) D.C.Hodgkin, J.Pickworth, J.H.Robertson, K.N.Trueblood, R.J.Prosen und I.G.White, Nature 176, 325 (1955)

2) D.C.Hodgkin, J.Kamper, J.Lindsey, M.Mekay, J.Pickworth, J.H.Robertson, C.B.Shoemaker, I.G.White, R.J.Prosen und K.N.Trueblood, Proc. Royal Soc., Ser. A, 242, 228 (1957)

3) Sir A.Todd et al., J. chem. Soc. 1959, 2123 und voranstehende Veröffentlichungen

4) J.W.Cornforth, in P.B. de la Mare, Nature 195, 441 (1962)

5) A.W.Johnson, Symp. Vitamin B_{12} and Intrinsic Factor, p. 82, Enke, Stuttgart (1962)

6) A.Eschenmoser, Pure appl. Chem. 7, 297 (1963)

7) 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)

8) R.L.N.Harris, A.W.Johnson, I.T.Kay, Chem. Comm., 1965, 355

9) A.W.Johnson, I.T.Kay, J. Chem. Soc., 1965, 1620

10) D.Dolphin, A.W.Johnson, J.Leng, P. van der Brock, J. Chem. Soc. (C), 1966, 880.

11) D.Dolphin, R.L.N.Harris, J.Huppatz, A.W.Johnson, I.T.Kay, J. Chem. Soc. (C), 1966, 30

12) D.Dolphin, R.L.N.Harris, J.L.Huppatz, A.W.Johnson, I.T.Kay, J.Leng, J. Chem. Soc. (C), 1966, 98

13) J.H.Atkinson, A.W.Johnson, W.Randenbusch, J. Chem. Soc. (C), 1966, 1155

14) R.Grigg, A.W.Johnson, P. van der Brock, Chem. Comn., 1967, 502

15) A.W.Johnson, Chemistry in Britain 3 253 (1967)

16) A.Eschenmoser, R.Scheffold, E.Bertele, M.Pesaro, H.Gschwend, Proc. Roy. Soc. (A) 288, 306 (1965)

17) M.Pesaro, I.Felner-Caboga, A.Eschenmoser, Chimia, 19, 566 (1965)

18) H. Gschwend, Diss. ETH 1964
19) I. Felner-Caboga, Diss. ETH 1967
20) P. Wehrli, Diss. ETH 1967
21) J. Felner-Caboga, A. Fischli, A. Wick, M. Pesaro, D. Bormann, E. L. Winnacker, A. Eschenmoser, Angew. Chem., im Druck
22) A. Fischli, A. Eschenmoser, Angew. Chem., im Druck
23) D. Bormann, A. Fischli, R. Keese, A. Eschenmoser, Angew. Chem., im Druck
24) W. Friedrich, G. Gross, K. Bernhauer und P. Zeller, Helv. chim. Acta, 43, 704 (1960)
25) J. Wild, Diss. ETH 1964
26) U. Locher, Diss. ETH 1964
27) A. Wick, Diss. ETH 1964
28) R. Wiederkehr, Diss. ETH, noch nicht erschienen
29) T. Bogard, unveröffentlichte Arbeiten in unserem Laboratorium
30) L. Werthemann, Diss. ETH 1967
31) E. Bertele, Diss. ETH 1963
32) R. Scheffold, Diss. ETH 1963
33) H. Gschwend, unveröffentlichte Arbeiten an unserem Laboratorium
34) W. Häusermann, Diss. ETH 1966
35) H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kroning, E. Pfeil, J. prakt. Chem. 147, 17 (1937)
36) H. Meerwein, E. Battenberg, H. Gold, E. Pfeil, G. Willfang, J. prakt. Chem. 154, 143 (1939)
37) W. Walter, K. D. Bode, Angew. Chem. 78, 517 (1966) Uebersichtsreferat
38) N. Kharasch, C. M. Buess, J. Am. Chem. Soc. 71, 2724 (1948)
39) D. R. Hogg, N. Kharasch, J. Am. Chem. Soc. 78, 2728 (1956)
40) I. B. Douglas, N. Kharasch in "Organic Sulfur Compounds", Vol. 1, N. Kharasch, Ed., Pergamon Press, New York 1961, S. 350 und S. 375
41) W. H. Mueller, P. E. Butler, J. Am. Chem. Soc. 88 (1966)
42) G. Ottmann, H. Hooks, Angew. Chem. 78, 210 (1966)
43) S. Hünig, M. Kiesel, B. 91, 380 (1958)
44) J. R. Schaeffer, C. T. Goodhue, H. A. Risley, R. E. Stevens, J. Org. Chem. 32, 392 (1967)

45) F. Asinger, W. Schäfer, A. Wegerhoff, G. Kreibel, Monatshefte 97, 792 (1966)
46) F. Kurzer, P. M. Sanderson, J. chem. Soc. (1957) 4461
47) F. Hodosan, N. Serban, Bull. Soc. Chim. France (1960), 133
48) O. Foss, in "Organic Sulfur Compounds", Vol. 1, N. Kharasch, Ed., Pergamon Press, New York 1961 S. 83.
49) A. J. Parker, N. Kharasch, Chem. Rev. 59, 583 (1959)
50) A. P. Lien, D. A. McCaulay, W. A. Proell, General Papers, Division of Petroleum Chemistry, Am. Chem. Soc. 28, 169 (1956)
51) J. O. Madsen, S.-O. Lawesson, A. M. Duffield, C. Djerassi, J. Org. Chem. 32, 2054 (1967)
52) A. J. Havlik, N. Kharasch, J. Am. Chem. Soc. 78, 1207 (1956)
53) W. Walter, Ann. 633, 35 (1960)
54) W. Walter, Ann. 633, 49 (1960)
55) W. Walter, J. Curts, H. Pawelzik, Ann. 643, 29 (1961)
56) J. F. King, T. Durst, J. Am. Chem. Soc. 85, 2676 (1963)
57) A. Burawoy, A. Chaudhuri, J. Chem. Soc. 1956, 653
58) C. Brown, R. G. Hogg, Chem. Comm. 1967, 38
59) M. Sander, Chem. Rev. 66, 326 (1966)
60) E. J. Corey, R. A. E. Winter, J. Am. Chem. Soc. 85, 2677 (1963)
61) P. Dubs, Diss. ETH, noch nicht erschienen
62) J. P. Collmann, H. F. Holtzclaw jr., J. Am. Chem. Soc. 79, 3318 (1957)
63) F. A. Cotton und G. Wilkinson, Advanced Inorg. Chemistry, Interscience (1962)
64) W. Simon, C. Tomlinson, Chimia 14, 301 (1960)
65) A. Skita, H. Rolfes, B. 53, 1248 (1920)
66) Privatmitteilung von R. B. Woodward
67) J. Lewis, R. G. Wilkins, Modern Coordination Chemistry 403 (1956) [Interscience]

Lebenslauf

Am 29. Juli 1939 wurde ich als Sohn des Hans und der Marie Löliger-Ramstein in Basel geboren. Nach fünfjährigem Besuch der Primarschule, zuerst in Basel, dann in Arlesheim (BL) trat ich in das Basler Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium ein, wo ich im Frühjahr 1959 die Maturitätsprüfung (Typus C) ablegte. Im gleichen Jahr begann ich das Studium an der Abteilung IV der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich, welches ich im Herbst 1963 mit dem Diplom als Ingenieur-Chemiker abschloss. Nach einem durch Militärdienst bedingten Unterbruch arbeitete ich seit Juni 1964 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Eschenmoser am organisch-chemischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule an der vorliegenden Promotionsarbeit.

Zürich, im September 1967 Peter Löliger