

Fig. 3. Chromatographie mittels Aminosäureanalysator

- a) Gly-phe-gly-gly-OH nach Hydroxylierung und Hydrolyse, b) Blindprobe  
 1 = Glycin; 2 = *p*-Tyrosin; 3 = Phenylalanin

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 28. Mitteilung: *M. Viscontini & G. Mattern*, *Helv.* 53, 399 (1970).  
 [2] *M. Viscontini*, *Angew. Chem.* 80, 492 (1968); *ibid.* International Edition 7, 477 (1968); *Fortschr. chem. Forsch.* 9, 605 (1968).  
 [3] *E. Fischer*, *Ber. deutsch. Chem. Ges.* 37, 3062 (1904); *E. Fischer & W. Schoeller*, *Liebigs Ann. Chem.* 357, 1 (1908).

### 45. Die Wohl-Ziegler-Bromierung von Tiglin- und Angelika-säureestern<sup>1)</sup>

A. Löffler<sup>2)</sup>, R. J. Pratt<sup>2)</sup>, H. P. Rüesch<sup>2)</sup> und André S. Dreiding

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich;  
 Rollin H. Stevens Memorial Laboratory of the Detroit Institute of Cancer Research,  
 Wayne State University, Detroit;  
 Department of Chemistry, Colorado School of Mines, Golden, Colorado

(7. I. 70)

*Summary.* The Wohl-Ziegler bromination (with N-bromo-succinimide = NBS) of methyl tiglate (**1b**) gave a 2:1 mixture of methyl  $\gamma$ -bromotiglate (**3b**) and methyl  $\beta'$ -bromotiglate (**5b**). This ratio of  $\gamma$ - to  $\beta'$ -bromination was unaffected by changes of solvent, catalyst or size of the ester alkoxy group. The same products were obtained from the NBS treatment of methyl angelate (**2b**). This NBS-bromination appears to be thermodynamically controlled, since both angelic and tiglic acid as well as their methyl esters were brought into equilibrium (**1**  $\rightleftharpoons$  **2** = >9:1) with catalytic amounts of NBS.

<sup>1)</sup> Zum Teil aus der Dissertation von *Richard J. Pratt* [1].

<sup>2)</sup> Gegenwärtige Adressen: *A. Löffler*, Weizmann Institute of Science, Rehovot; *H. P. Rüesch*, Knoll & Cie AG, Liestal; *R. J. Pratt*, Charles Bruning Co., Mount Prospect, Illinois.

The isomeric methyl bromotiglates **3b** and **5b** could not be separated by fractional distillation because the  $\gamma$ -isomer (**3b**) showed a thermal tendency to lactonize with loss of methyl bromide to give  $\alpha$ -methyl- $\Delta^{\alpha}$ -butenolide (**11**) and the  $\beta'$ -isomer (**5b**) formed an azeotropic mixture with **11**. The mixed bromotiglates were transformed into the methyl hydroxytiglates. The two isomers (**7b** and **9b**) were now separable by fractional distillation, due to an intramolecular hydrogen bond in the latter (**9b**). Pure  $\gamma$ -hydroxy-(**7a**) and  $\gamma$ -bromo-tiglic acid (**3a**) as well as their methyl esters (**7b** and **3b**) were prepared from the higher boiling hydroxy-ester, whereas pure  $\beta'$ -hydroxy-(**9a**) and  $\beta'$ -bromo-tiglic acid (**5a**) as well as their esters (**9b** and **5b**) resulted from the lower boiling hydroxy-ester.

The nmr-spectra of the above mentioned compounds were informative with respect to both constitution ( $\gamma$ - or  $\beta'$ -substitution, by the multiplicities) and configuration (*trans*- or *cis*-, by the chemical shifts due to the position relative to the COOR group). All the brominated and the derived compounds ( $\beta'$ - and  $\gamma$ -derivatives) had the tiglic and none the angelic configuration, as was also shown by chemical evidence. The tiglic skeleton appears to be even more stable relative to the angelic when the  $\gamma$ - or the  $\beta'$ -position is substituted by bromine or hydroxyl. Our findings relative to constitutional and configurational aspects of the NBS bromination of tiglic and angelic esters clarify the situation in this field as presented in the literature, and are consistent with mechanistic considerations.

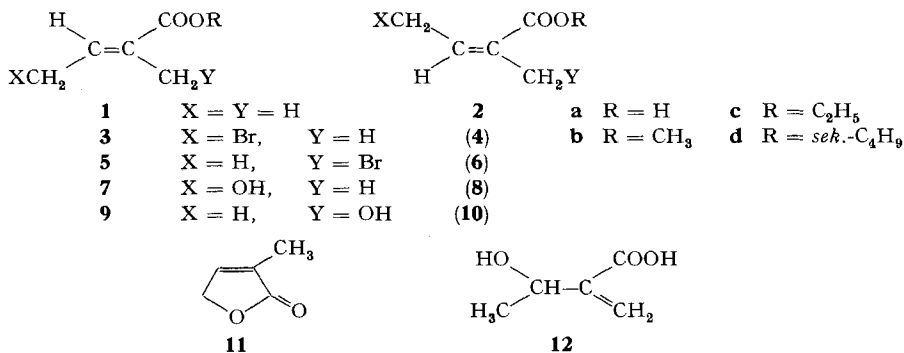
While the introduction of one bromine atom into one or the other of the two methyl groups of tiglic ester (**1b**) proceeds rather rapidly, much more drastic conditions have to be used to introduce a second, – probably in each case (**3** and **5**) into the other methyl group to give **23**.

Apart from the two hydroxytiglic acids (**7a** and **9a**), three minor products were isolated after basic hydrolysis of the mixed bromo-esters. Two were characterized as 3,3'-dicarboxy-di-*cis*-crotylether (**26**) and 2,3'-dicarboxy-di-*cis*-crotylether (**27**). For the methyl ester of the third, a structure of an isoprenic (**28**) ester dimer, 5-vinyl-1,5-di-methoxycarbonyl-cyclohex-1-ene (**29**), is proposed on the basis of spectral properties.

**Einleitung.** –  $\gamma$ -Brom- $\alpha$ -methylcrotonsäuren (**1** und **2**) sind von potentieller Bedeutung in Synthesen von terpenoiden Verbindungen, da ihre Ester zur Einführung von Isopren-Einheiten benützt werden können [2]. Versuche, sie durch die bei anderen Alkylderivaten des Crotonsäureesters erfolgreiche Wohl-Ziegler- $\gamma$ -Bromierung [3] herzustellen, lieferten zwar glatt Produkte der korrekten Zusammensetzung, welche als  $\gamma$ -Bromtiglinsäureester (**3**) angesprochen wurden [2] [4]; diese aber traten in der gewünschten Reformatski- [2], in einer Wurtz- [5] und in einer Diels-Alder-Reaktion [4] nur mit sehr geringen Ausbeuten auf. In einer anderen Arbeit [6] glaubte man, aus der N-Bromsuccinimid-Bromierung von Tiglin- (**1**) und Angelika-ester (**2**) ohne Isomerisierung  $\gamma$ -Bromtiglin- (**3**) und  $\gamma$ -Bromangelika-ester (**4**) isoliert zu haben.

**Bromierung, Trennung der Isomeren.** – Im Zusammenhang mit unserem Interesse am Verhältnis der normalen ( $\gamma$ -) zur abnormalen ( $\alpha$ -) Addition in der vinylogenen Reformatski-Reaktion [1] [7], versuchten wir ebenfalls,  $\gamma$ -Bromtiglinsäure-methylester (**3b**) mit N-Bromsuccinimid aus Tiglinsäure-methylester (**1b**) herzustellen. Wir erhielten jedoch ein Gemisch von strukturisomeren Monobromierungsprodukten, nämlich 57%  $\gamma$ -Bromtiglinsäure-methylester (**3b**) und 23%  $\beta'$ -Bromtiglinsäure-methylester (**5b**). Daneben entstanden noch 2%  $\alpha$ -Methyl- $\Delta^{\alpha}$ -butenolid (**11**) und etwa 6% höher siedende Produkte. Diese Zusammensetzung aus der Wohl-Ziegler-Reaktion ergab sich aus den Spektren und aus dem Gas-Chromatogramm. Das NMR.-Spektrum des roh destillierten Produktes (siehe exper. Teil,  $\beta'/\gamma$ -Bromierungsverhältnis) erlaubte sofort den Schluss, dass der weitaus grösste Anteil (93%) aus nur zwei monobromierten Estern besteht und dass diese nicht Doppelbindungsisomere sind. Da wir das Verhalten dieser zwei Ester unter Reformatski-Bedingungen [1] [8] separat unter-

suchen wollten, bemühten wir uns, sie präparativ voneinander zu trennen. Im folgenden beschreiben wir unsere Versuche in dieser Richtung und die Charakterisierung der Produkte.



Zunächst versuchten wir, die beiden Isomeren als Säuren voneinander zu trennen: Hydrolyse mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure ergab ein Gemisch von bromierten Säuren, aus dem durch Umkristallisation tatsächlich etwas reine  $\gamma$ -Bromtiglinsäure (**3a**), Smp. 92–93°, isoliert werden konnte. Der Rest aber liess sich auch durch vielfaches Umkristallisieren nicht auftrennen: Man erhielt schliesslich ein schön kristallisiertes etwa (1:1)-Gemisch, Smp. 69–71°, von  $\gamma$ -Bromtiglinsäure (**3a**) und  $\beta'$ -Bromtiglinsäure (**5a**). Das NMR.-Spektrum dieser Kristalle präsentierte sich genau wie eine Summierung der Spektren der zwei reinen Bromsäuren (**3a** und **5a**, s. S. 399), in dem alle Signale in etwa gleichem Masse teilhaben. Das Gas-Chromatogramm des mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> veresterten Gemisches bestätigte die Zusammensetzung.

Auch die fraktionierte Destillation der Bromester führte zu keiner Trennung der Isomeren **3b** und **5b**: Einer einfachen *Vigreux*-Kolonnen fehlte die nötige Trennwirkung, und in einer 50-bödigen *Podbielniak*-Kolonnen<sup>3)</sup> fand beim langen Erhitzen teilweise Lactonisierung<sup>4)</sup> des  $\gamma$ -Bromesters (**3b**) statt, wobei das entstandene  $\alpha$ -Methyl- $\Delta^{\alpha}$ -butenolid (**11**) zusammen mit dem  $\beta'$ -Bromester (**5b**) als konstant siedendes Gemisch herausdestillierte, welches auch durch weitere fraktionierte Destillation nicht aufgetrennt werden konnte. Beim Chromatographieren dieses Gemisches über Alox erhielt man wohl das  $\alpha$ -Methyl- $\Delta^{\alpha}$ -butenolid in reiner Form, der  $\beta'$ -Bromester veränderte sich jedoch unter diesen Bedingungen so, dass man nur  $\beta'$ -Hydroxytiglinsäure-methylester (**9b**, siehe unten) und ein wenig  $\alpha$ -(1-Hydroxyäthyl)-acrylsäure (**12**) erhielt. Die Struktur von **12** ergab sich aus den Spektraleigenschaften (s. im exper. Teil) und aus der Umwandlung mit Bromwasserstoffsäure in  $\beta'$ -Bromtiglinsäure (**5a**, siehe unten).

Schliesslich gelang die Trennung der  $\gamma$ - und  $\beta'$ -Isomeren durch fraktionierte Destillation der Hydroxyester (**7b** und **9b**), welche sich aus dem Gemisch der bromier-

<sup>3)</sup> Wir danken Herrn Dr. L. Chopard und der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, für die Ausführung dieser Destillation in ihren Laboratorien.

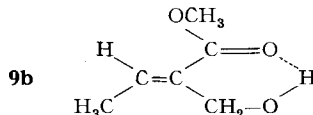
<sup>4)</sup> In einem separaten Versuch wurde die pyrolytische (16 Std., 160°) Umwandlung des reinen  $\gamma$ -Bromtiglinsäure-methylesters (**3b**) in das  $\alpha$ -Methyl- $\Delta^{\alpha}$ -butenolid (**11**) bestätigt. Diese Reaktion wird weiter untersucht: Ein Befund, dass Eisenpulver diese Lactonisierung katalysiert [9], lässt die Möglichkeit offen, dass das Stahlband der Destillationskolonne die Lactonisierung beschleunigte.

Tabelle 1. Vergleich der physikalischen Eigenschaften von Tiglinsäure, Angelikasäure,  $\gamma$ - und  $\beta'$ -Hydroxy- und -Bromtiglinsäuren und deren Methyl ester

Tiglinsäure Eigenschaften	Unsubstituiert			Hydroxy-substituiert			Brom-substituiert				
	Methylester <sup>a)</sup>			$\gamma$ -Hydroxy			$\beta'$ -Hydroxy				
	Tiglin (1b)	Angelika (2b)	Säure <sup>a)</sup> Tigin (1a)	Angelika (2a)	Methyl- ester (7b)	Säure (7a)	Methyl- ester (9b)	Säure (9a)	Methyl- ester (3b)	Säure (3a)	Methyl- ester (5b)
Smp. °C	80-88/11	78-86/11	62,4-63,8	44,5-46	72-74/0,04	82,8-84,1	120-129/20	73,9-74,6	85/11	93,4-94,8	112,4-113,2
Sdp. °C/Torr	11	11	85-91/12	85-91/12	97-105/11	87-97/11	129/20	11	38-45/0,01	92-93/11	92-93/11
UV. nm	214	216	214	215	214,5	214,5	210	210	224	224	212
(EtOH) $\epsilon$	11300	9350	13500	9690	11800	11800	11680	11680	11800	11800	10600
IR. ( $\mu$ ) C=O	5,79	5,79	5,94	5,92	5,80	5,93	5,85	5,87	5,82	5,94	5,94
	(Film)	(Film)	(CHCl <sub>3</sub> )	(CHCl <sub>3</sub> )	(CCl <sub>4</sub> )	(KBr)	(CCl <sub>4</sub> )	(KBr)	(CCl <sub>4</sub> )	(CCl <sub>4</sub> )	(CCl <sub>4</sub> )
C=C	6,01	6,05	6,07	6,08	6,02	6,08	6,03	6,05	6,07	6,09	6,12
pKa*	7,64	7,24	7,64	7,24	7,27	7,27	7,02	7,02	6,80	6,80	6,89
$\delta$ (ppm)	6,72	5,97	6,97	6,18	6,73	b)	6,88	7,12	6,84	6,98	6,99
Multipl.	Q x Q	Q x Q	Q x Q	Q x Q	T x Q		Q	Q	T x Q	T x Q	Q
J (Hz)	7,16 & 1,37	6,96 & 1,22	7,11 & 1,43	7,16 & 1,28	6,2 & 1,5	6,2 & 1,5	7,4	7,5	8,3 & 1,7	8,3 & 1,7	7,5
Integr. (Pr.)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
$\delta$ (ppm)	1,80	1,87	1,87	1,90	1,77	1,77	4,22	4,39	1,90	1,91	4,19
Multipl.	D x Q	D x Q	D x Q	D x Q	D x T		M	S	D	D	S
J (Hz)	1,37 & 1,20	1,22 & 1,51	1,43 & 1,17	1,28 & 1,46	1,5 & 1,2	1,5 & 1,2	-	-	1,7	1,7	-
Integr. (Pr.)	3	3	3	3	3	3	2	2	3	3	2
$\delta$ (ppm)	1,75	1,95	1,87	2,06	4,24	4,24	1,88	1,94	4,01	3,99	1,92
Multipl.	D x Q	D x Q	D x Q	D x Q	D x D		D	D	D	D	D
J (Hz)	7,16 & 1,20	6,96 & 1,51	7,11 & 1,17	7,16 & 1,46	6,2 & 1,2	6,2 & 1,2	7,4	7,5	8,3	8,3	7,5
Integr. (Pr.)	3	3	3	3	2	2	3	3	2	2	3

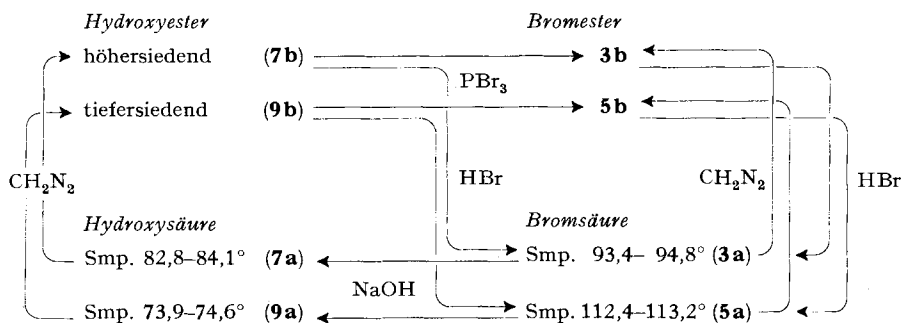
a) Die NMR.-Daten dieser Verbindungen stammen aus [10]. b) Wenig löslich in CDCl<sub>3</sub> oder CCl<sub>4</sub>.

ten Säuren (**3a** und **5a**)<sup>5</sup>) durch alkalische Hydrolyse und anschliessende Veresterung gewinnen liessen (für Nebenprodukte, siehe unten). Den günstigen Trenneffekt schreiben wir einer unterschiedlichen Assoziation durch Wasserstoffbrücken zu, welche im Falle des  $\beta'$ -Hydroxytiglinsäure-methylesters (**9b**, Sdp. 120–129°/20Torr) bevorzugt intramolekular, beim  $\gamma$ -Isomeren (**7b**, Sdp. 72–74°/0,04 Torr) jedoch nur



intermolekular auftreten kann. Dieser Unterschied machte sich auch im IR.-Spektrum bemerkbar: Die «assozierte-OH»-Bande in  $\text{CCl}_4$ -Lösung zeigte sich beim  $\gamma$ -Hydroxyester (**7b**, 2,91  $\mu$ ) in ihrer Intensität von der Konzentration abhängig, beim  $\beta'$ -Hydroxyester (**9b**, 2,78  $\mu$ ) jedoch davon unabhängig<sup>6</sup>).

**Konstitution und Konfiguration.** – Mit Hilfe der im Schema aufgeführten Reaktionen wurden die reinen  $\gamma$ - oder  $\beta'$ -Hydroxy- oder Brom-substituierten Tiglinsäuren und -ester hergestellt. Ihre Strukturen lassen sich aus den in Tabelle 1 zusammengestellten Eigenschaften ableiten:



*Umwandlungen der reinen Hydroxy- und Brom-tiglinsäuren und deren Ester*

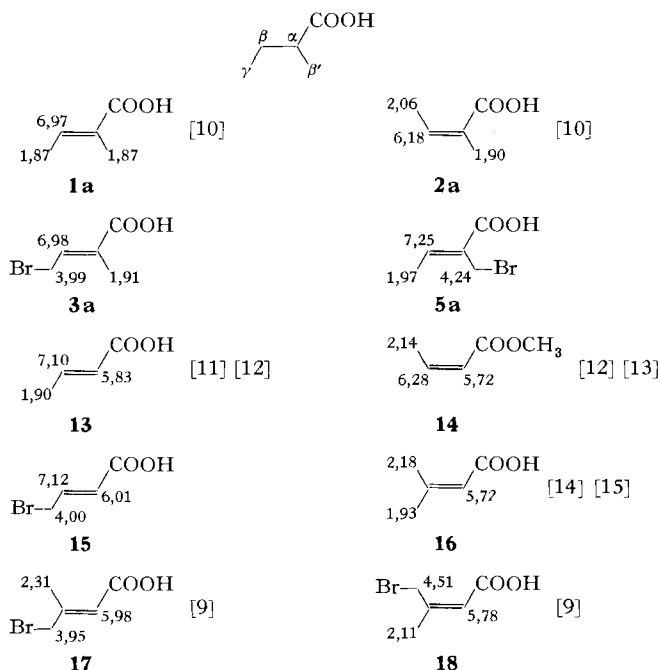
Die  $\gamma$ -substituierten Derivate bilden jeweils die obere Zeile, die  $\beta'$ -substituierten Derivate die untere.

Die UV.- (Max. 210–225 nm) und die IR.-Absorptionsbanden (5,82–5,94  $\mu$ ) weisen auf eine allen gemeinsame  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Säure- (oder Ester-)Gruppierung hin. Die Multiplizitäten der NMR.-Signale zeigen, dass die von der hochsiedenden Hydroxyester-Fraktion stammenden Produkte  $\gamma$ -substituierte  $\alpha$ -Methylcrotonsäuren (oder -ester) sind; denn sie zeigen, dass  $-\text{CH}_2\text{X}$  neben  $=\text{CH}-$  und  $-\text{CH}_3$  neben  $=\text{CR}-$  liegt. Bei den Produkten aus der tiefersiedenden Hydroxyester-Fraktion lassen die Multiplizitäten erkennen, dass, umgekehrt,  $-\text{CH}_3$  neben  $=\text{CH}-$  und  $-\text{CH}_2\text{X}$  neben  $=\text{CR}-$  liegt; es muss sich folglich um  $\beta'$ -substituierte  $\alpha$ -Methylcrotonsäuren (oder -ester) handeln.

<sup>5</sup>) Ein (3:1)- bis zu (2:1)-Gemisch der zwei Bromsäuren **3a** und **5a** kann man auch durch direkte NBS-Bromierung von Tiglinsäure (**1a**) oder Angelikasäure (**2a**) erhalten. Über diese Beobachtung von A. Löffler wird an anderer Stelle berichtet [9].

<sup>6</sup>) Wir danken Herrn Dr. L. Chopard, Physikalische Abteilung, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, für seine freundliche Beratung bei der Interpretation dieser IR.-Spektrn.

Tabelle 2. Chemische Verschiebungen (in  $\delta$ ) der NMR.-Signale von bromierten, methylierten und brommethylierten Derivaten der Croton- und Isocrotonensäuren, direkt neben die Kohlenstoffatome geschrieben, welche die verantwortlichen Protonen tragen



Die Ableitung der Konfiguration an der Doppelbindung verlangt mehrere Argumente, da wir von all diesen ( $\gamma$ - und  $\beta'$ -)substituierten Verbindungen jeweils nur eines der Doppelbindungsisomeren erhalten konnten. Die für die Argumentation in den folgenden Paragraphen verwendeten chemischen Verschiebungen der NMR.-Signale sind in Tabelle 2 direkt auf die Formeln eingezeichnet. Die entsprechenden Signale der Methyl ester sind auch bekannt und geben dasselbe Vergleichsmuster.

Die Ableitung beruht schliesslich auf der wohlbegründeten [4] Annahme, dass die magnetische Anisotropie der Carboxylgruppe (frei oder verestert) einer  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Säure die NMR.-Signale des *cis*- $C\beta$ -Wasserstoffatoms (sehr stark) oder von *cis*- $C\gamma$ -Wasserstoffatomen (etwas weniger) nach tieferem Feld verschiebt als diejenige der entsprechenden *trans*-Wasserstoffatome. Dieser Effekt zeigt sich eindrücklich im Falle der Tiglin- (**1 a**) und Angelikasäure (**2 a**) sowie auch bei der Croton- (**13**) und Isocrotonensäure (-ester, **14**) [ $\Delta\delta_\beta = 0,79$  und  $\sim 0,8$ ;  $\Delta\delta_\gamma = 0,19$  und  $\sim 0,2$ ] und wurde schon mehrmals zur Ableitung von Konfigurationen ähnlicher Verbindungen gebraucht [9] [16]. Es lassen sich damit auch z. B. die Signale der zwei Methylgruppen in Seneciosäure (**16**), ( $\delta_{\text{CH}_3, \text{cis}} = 2,18$  und  $\delta_{\text{CH}_3, \text{trans}} = 1,93$ ) zuordnen [9]. Da in allen oben erwähnten Beispielen der *cis*- $C\beta$ -Wasserstoff (*cis* zu COOR) bei  $\delta \sim 7$  und der *trans*- $C\beta$ -Wasserstoff bei  $\delta \sim 6$  absorbierte, darf man ableiten, dass in allen unseren Substanzen (**3**, **5**, **7** und **9**) die  $\beta$ -Wasserstoffatome, deren Signale im Bereich von  $\delta = 6,73$ – $6,99$  auftreten, *cis* zur Carboxylgruppe liegen und deshalb alle als Derivate der Tiglinsäure (**1**) anzusprechen sind.

Diese Schlussfolgerung ist insbesondere für die  $\gamma$ -Bromsäure (oder -ester) **3**, gerechtfertigt, denn aus einem Vergleich der  $C\beta$ -Wasserstoffsignale in Crotonsäure (**13**;  $\delta = 7,10$ ) und  $\gamma$ -Bromcrotonsäure (**15**;  $\delta = 7,12$ ) kann man feststellen, dass der  $C\beta$ -Wasserstoff vom vicinalen  $\gamma$ -Brom kaum beeinflusst wird, wahrscheinlich weil das Bromatom sich ohne weiteres von diesem Wasserstoff abwenden kann. Ein weiterer Hinweis für die Tiglinsäure-Konfiguration von **3** ergibt sich aus dem  $\delta = 3,99$ -Wert der  $CH_2Br$ -Gruppe. Dieser liegt nämlich näher beim  $\delta = 3,95$ -Wert der  $CH_2Br$ -Protonen in *einem* Isomeren der  $\gamma$ -Bromseneciosäure (**17**, offenbar  $CH_2Br/COOH = trans$ ) als beim  $\delta = 4,51$ -Wert der entsprechenden Gruppe des *anderen* (**18**) [9]. In Übereinstimmung mit dem allgemeinen Effekt und der Zuordnung der Konfiguration zeigen diese beiden isomeren  $\gamma$ -Bromseneciosäuren ( $=C-CH_3$ )-Signale bei  $\delta = 2,31$  (in **17**) und  $\delta = 2,11$  (in **18**); in Crotonsäure (**13**) ist dieses Signal bei  $\delta = 1,90$ , in Isocrotonsäure (-ester, **14**) bei 2,14 ppm. Die Tiglin-Konfiguration der  $\gamma$ -Hydroxysäure **7a** wird auch durch die Abwesenheit einer spontanen Lactonisierungstendenz zu **11** bekräftigt.

Im Falle der  $\beta'$ -Bromsäure **5a** beruht die Zuordnung der Tiglin-Konfiguration noch auf der zusätzlichen Annahme, dass eine *cis*-ständige  $CH_2Br$ -Gruppe nicht den gleichen entschirmenden Effekt auf ein Vinylproton hat wie eine Carboxylgruppe. Dass diese Annahme richtig ist, zeigt sich in den um einiges weniger stark verschiedenen  $\delta$ -Werten der  $=CH$ -Signale der beiden  $\gamma$ -Bromseneciosäuren ( $CH_2Br/COOH$  *trans*, **17**: 5,98; *cis*, **18**: 5,78). Die Tiglin-Konfiguration von **5a** ist auch durch die chemische Verschiebung der ( $=C-CH_3$ )-Protonen ( $\delta = 1,97$ ) bestätigt. Sie liegt näher bei dem Wert für die *trans* (zu COOR)-ständige ( $=C-CH_3$ )-Gruppe der Tiglin- (**1a**, 1,87), Croton- (**13**, 1,90) und Seneciosäure (**16**, 1,93) als bei dem für diese Gruppe in *cis*-Stellung bei Angelika- (**2a**, 2,06), Isocroton- (**14**, 2,14) und Seneciosäure (**16**, 2,18).

Als weiterer Beweis für das Tiglinskelett der beiden bromierten Säuren **3a** und **5a** gilt die  $NaBH_4$ -Reduktion der entsprechenden Methylester (**3b** und **5b**), welche in beiden Fällen (nach GC.) nur Tiglinsäure-methylester (**1b**) bildete. (Angelikaester (**2b**) wurde unter diesen Bedingungen nicht isomerisiert.)

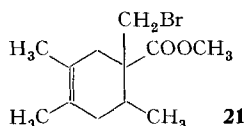
Aus den UV.-Spektren und den  $pK_a^*$ -Werten der brom- und hydroxy-substituierten Säuren **3a**, **5a**, **7a** und **9a** im Vergleich mit den unsubstituierten (**1a**, **2a**) wollen wir keine Schlüsse bezüglich der Konfiguration ziehen, da wir in Unkenntnis der anderen Isomeren keine verwertbaren Regelmässigkeiten feststellen können.

Wir möchten lediglich die ungefähr erwarteten Effekte hervorheben, nämlich dass, von all den hier behandelten Substitutionen, nur diejenige durch Brom in  $\gamma$ -Stellung eine bathochrome Verschiebung (um  $\sim 10$  nm) verursacht und dass insbesondere die Gegenwart von Brom in der Molekel den Säurecharakter verstärkt. Der  $pK_a$ -Unterschied von **9a** und **7a** ist vielleicht auf eine intramolekulare H-Brücke in **9a** zurückzuführen.

**Andere Aspekte.** – Die eben beschriebene ausgedehnte Beweisführung für die Konfiguration und Konstitution der NBS-Bromierungsprodukte von Tiglinester (**1**) war notwendig, da unsere Resultate nur teilweise mit den Literaturangaben [2] [4] [6] übereinstimmten. Es kann als erwiesen gelten, dass N-Bromsuccinimid nicht nur die  $\gamma$ - sondern auch die  $\beta'$ -Methylgruppen des Tiglinesters angreifen kann und dass der Strukturbeweis von *Falkowski, Chmara & Borkowski* [17] nur einen Teil des Reaktions-

produktes erfasst hat. Dies könnte auch eine Erklärung dafür sein, dass mit diesem Bromtiglinester bei den *Reformatski*- [2] und *Wurtz*-Reaktionen [5] keine besseren Ausbeuten von den gewünschten Produkten erreicht werden konnten<sup>7)</sup>.

Ebenso könnte die Reaktionsträgheit des *Diels-Alder*-Adduktes aus Bromtiglinester und 2,3-Dimethylbutadien gegenüber Malonesterkondensationen [4] verständlich werden; denn nach unseren Ergebnissen müsste für dieses *Diels-Alder*-Addukt auch die Struktur **21** in Betracht gezogen werden.

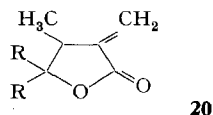
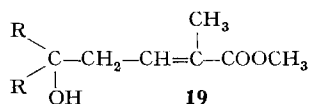


Bei keinem unserer Versuche haben wir irgend einen Hinweis auf das Vorhandensein von  $\gamma$ -Bromangelikaester (**4b**) finden können, obwohl dieser Ester durch gewisse NMR.-Signale (z. B. von H-C $\beta$ ) hätte bemerkt werden sollen. Wir wiederholten deshalb die NBS-Bromierung von Angelikaester (**2b**) nach *Korte & Behner* [6], ohne jedoch ein Angelikaester-Derivat (z. B. **4b** oder **6b**) vorzufinden. Es entstand das gleiche Produktgemisch wie aus Tiglinsäure-methylester (**1b**), nämlich  $\gamma$ -Bromtiglinsäure-methylester (**3b**) und  $\beta'$ -Bromtiglinsäure-methylester (**5b**) im Verhältnis von 2:1. Damit reimt sich auch das Resultat der obigen Autoren [6] mit der Acetolyse ihres bromierten Angelikaesters, welche schliesslich nur zur  $\gamma$ -Hydroxytiglinsäure (**7a**) führte.

Dieses Resultat war nicht unerwartet, denn ein schnelles Umklappen an der Doppelbindung bei NBS-Bromierungen solcher Systeme war schon früher beobachtet worden [9] [18]. Wir konnten feststellen, dass schon katalytische Mengen von NBS genügten, um die Isomerisierung zwischen Tiglin- (**1a**) und Angelikasäure (**2a**) oder deren Methylester (**1b** und **2b**) zu bewirken: Nach 3-stdg. Erwärmen in CCl<sub>4</sub>, jedoch nur in Gegenwart von NBS ( $\sim 1\%$ ), gelangte man von beiden Seiten nahe an das Gleichgewicht (**1** zu **2** =  $> 9:1$ ). Wahrscheinlich können die bromierten Ester oder Säuren ebenso isomerisiert werden (**3**  $\rightleftharpoons$  **4** und **5**  $\rightleftharpoons$  **6**), so dass diese NBS-Bromierung wohl als thermodynamisch kontrolliert angesprochen werden darf. Leider konnten wir dies nicht bestätigen, da uns die anderen isomeren Brom- und Hydroxysäuren oder -ester (**4**, **6**, **8** und **10**) fehlten.

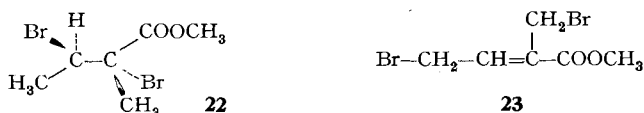
Sowohl ihre Isomerisierungstendenz als auch ihre Neigung, beide Methylgruppen in **1** anzugreifen, charakterisiert diese NBS-Bromierung als eine radikalische Reaktion [19]. Die Tatsache, dass die  $\gamma$ - und die  $\beta'$ -Methylgruppen jedoch nicht in gleichem Masse ( $\sim 2:1$ ) angegriffen werden, lässt entweder eine elektronische Aktivierung der  $\gamma$ -Stelle durch die Carboxylgruppe *via* die Doppelbindung oder eine sterische Desaktivierung der  $\beta'$ -Stelle durch die Carboxylgruppe vermuten. Wir versuchten deshalb,

<sup>7)</sup> Bei Verwendung der reinen Bromester haben wir in solchen Reaktionen gute Ausbeuten erzielt: Unter *Reformatski*-Bedingungen erhielten wir aus  $\gamma$ -Bromtiglinsäure-methylester (**3b**)  $\delta$ -substituierte  $\delta$ -Hydroxy- $\alpha$ -methyl- $\Delta^2$ -pentensäure-methylester **19** und aus  $\beta'$ -Bromtiglinsäure-methylester (**5b**)  $\gamma$ -substituierte  $\beta$ -Methyl- $\alpha$ -methylen-butyrolactone **20** [8].





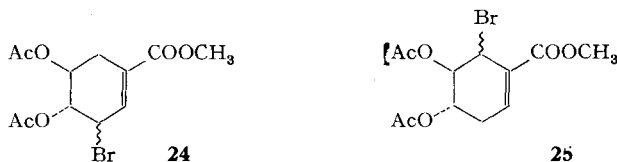
das Verhältnis von  $\beta'$ - zu  $\gamma$ -Bromierung durch Veränderung a) mechanistischer Faktoren (Lösungsmittel, Radikalinitiator und Licht) und b) sterischer Faktoren (Grösse der Estergruppen) zu beeinflussen, jedoch ohne Erfolg: Das  $\beta'$ - zu  $\gamma$ -Verhältnis bei der Bromierung von Tiglinsäure-methylester (**1b**) veränderte sich nur wenig und in unübersichtlicher Weise entweder in Gegenwart von Benzoylperoxid im Dunkeln in  $\text{CCl}_4$  (0,58), in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,50), in Benzol (0,45) oder in Dioxan (0,61), oder ohne Benzoylperoxid, mit (0,39) oder ohne Einstrahlung von Glühlampenlicht in  $\text{CCl}_4$  (0,50). Dies gilt auch für die Bromierungen des Methyl- (**1b**), Äthyl- (**1c**) und *sek.*-Butyl-esters (**1d**) der Tiglinsäure, ebenso für diejenige des Angelikasäure-methylesters (**2b**) in  $\text{CCl}_4$  ohne Katalysator aber mit Licht (0,61, 0,40, 0,52 und 0,59 bzw.). N-Bromacetamid in  $\text{CCl}_4$  produzierte ebenfalls die beiden Ester (**3b** und **5b**) im Verhältnis von



etwa 2:1, aber nur in 33-proz. Ausbeute; daneben entstanden 58% *threo*- $\alpha$ -methyl- $\alpha,\beta$ -dibrom-buttersäure-methylester (**22**), ein Produkt, welches sich auch mit N-Bromsuccinimid in Dimethylformamid (48%) und mit Trimethylanilinium-perbromid in Tetrahydrofuran (80%) bildete.

Sogar in Gegenwart eines Überschusses von NBS war der Tiglinester (**1b**) nach 3-stdg. Erhitzen in  $\text{CCl}_4$  nur monobromiert; ein zweites Bromatom war erst nach 15-stdg. Reaktion eingeführt worden. Das Produkt war ein Gemisch von Dibromestern, wahrscheinlich  $\gamma,\beta'$ -Dibrom-tiglin- und -angelika-ester (**23**). Offenbar erschwert die Gegenwart eines allylischen Broms die Einführung eines zweiten. In diesem System (**3** oder **5**) kann das zweite Bromatom nur geminal ( $\text{Br}-\text{C}\cdots$ ) oder crotylisch ( $\text{Br}-\text{C}\cdot\text{C}=\text{C}\cdot\text{C}\cdots$ ) zum ersten eintreten. Eine solche Erschwerung scheint im Falle der  $\gamma$ -Bromseneciensäuren (**17** und **18**) und deren Ester, wo das zweite Bromatom eine methallylische  $\left(\text{C}=\text{C}\begin{array}{l} \text{C}\cdots \\ \text{C}-\text{Br} \end{array}\right)$  Stelle angreift [9], nicht oder nur in geringerem Masse aufzutreten: Dort bildet sich schon nach kurzer Reaktion mit 1 Mol-Äqu. NBS etwas  $\gamma,\gamma'$ -Dibromseneciensäure oder -ester.

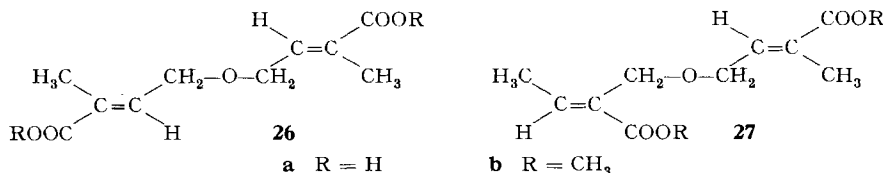
Es ist von Interesse, dass *Grewe & Hinrichs* [20] bei der NBS-Reaktion mit einem substituierten  $\Delta^1$ -Cyclohexencarbonester neben dem Produkt der  $\gamma$ -Bromierung (**24**) noch ein Nebenprodukt vorgefunden haben. Unsere Resultate unterstützen die von diesen Autoren angenommene Konstitution **25** für das Nebenprodukt und die davon abgeleiteten Substanzen.



**Nebenprodukte.** – Bei der weiter oben beschriebenen alkalischen Hydrolyse des Bromsäuregemisches **3a** und **5a** entstanden neben den gewünschten  $\gamma$ - (**7a**) und  $\beta'$ -Hydroxysäuren (**9a**) noch drei Dicarbonsäuren als Nebenprodukte in geringen

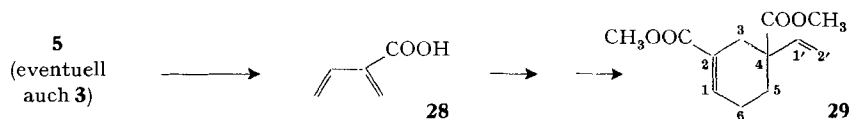
Mengen, welche in Form ihrer Dimethylester durch GC. gereinigt wurden. Zwei dieser Ester wurden verseift und gaben isomere Dicarbonsäuren  $C_{10}H_{14}O_5$ . Nach den UV.-Spektren (Max. 217 und 213 nm) und Titrationsen (Äq.-Gew. = 214,  $pK_a = 7,03$  und 7,20) handelt es sich um Äther der Hydroxytiglinsäuren, ähnlich wie es schon für die  $\gamma$ -Hydroxycrotonsäure bekannt ist [21].

Eine der Äthersäuren (**26a**), Smp. 137–142,5°, ist aus zwei  $\gamma$ -Hydroxytiglinsäure-Molekeln abgeleitet, denn das NMR.-Spektrum ihres Dimethylesters (**26b**) zeigt nur vier charakteristische Signale, welche in ihrer Form und Verteilung die Züge des  $\gamma$ -Hydroxytiglinesters (**7b**) tragen. Die andere Äthersäure (**27a**), Smp. 130–132°, ist von einer  $\gamma$ - und einer  $\beta'$ -Hydroxytiglinsäure-Molekel abgeleitet, produziert ihr



Dimethylester **27b** doch sieben Signale, welche wie ein (1:1)-Gemisch von  $\gamma$ - (**7b**) und  $\beta'$ -Hydroxytiglinester (**9b**) aussehen. Diese NMR.-Spektren sind nicht nur schlüssig in bezug auf die Konstitution, sondern auch auf die Konfiguration von **26** und **27**.

Das dritte Nebenprodukt, dessen Methylester (Sdp. 103–105°/0,01 Torr) der Zusammensetzung  $C_{12}H_{16}O_4$  (224) wir vorläufig als «Diester-A» bezeichnen, konnte nicht ganz rein erhalten und seine Struktur nicht völlig aufgeklärt werden. Seine Spektraleigenschaften (s. exper. Teil) weisen auf die Gegenwart von zwei  $-\text{COOCH}_3$ -Gruppen (NMR., IR.), eine  $(-\text{CH}=\text{CH}_2)$ -Gruppe (NMR., IR.), eine  $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{COO} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$ -Gruppe (UV., NMR.) und auf die Abwesenheit von  $(\text{C}-\text{CH}_3)$ -Gruppen (NMR.) hin. Wir schlagen für den «Diester-A» die Struktur **29** des 4-Vinyl-2,4-di-methoxycarbonyl-1-cyclohexens vor, das durch eine *Diels-Alder*-Dimerisierung der unter den alkalischen Hydrolysebedingungen aus **5a**, eventuell sogar auch aus **3a**, entstandene Isoprenensäure (**28**) oder durch eine äquivalente ionische Reaktion gebildet worden sein könnte.



Verwendung von stärker alkalischen Hydrolysebedingungen erhöhte die Ausbeute des dritten Nebenproduktes (**29**, nach Veresterung) von 4% auf 12%.

Für Unterstützung dieser Arbeit danken wir dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung*, der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel, der *American Cancer Society*, *South-Eastern Michigan Division*, der *Kresge Foundation* und der *Colorado School of Mines Foundation*.

### Experimenteller Teil

**Allgemeines.** – Die Smp. wurden meistens in Röhrchen, manchmal auf einem Heitzisch mit Mikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Mikroanalysen und IR.-Spektralmessungen wurden zum grossen Teil von Herrn *H. Frohofer* und seinem Stab im Mikroanalytischen Laboratorium des Organisch-Chemischen Institutes der Universität Zürich und zum Teil von den *Micro-*

*techn. Laboratories* in Skokie, Illinois, sowie von den *Huffman Microanalytical Laboratories* in Wheatridge, Colorado, ausgeführt. Einen Teil der UV.- und IR.-Spektren verdanken wir den Herren Dr. J. M. Vandenberg und Bruce Scott von Parke, Davis & Co.

*Gas-chromatographische Analysen.* Die verschiedenen Gemische von Estern und Lactonen welche bei den Destillationen anfielen, wurden in einem *Perkin-Elmer*-Fraktometer mit Thermostoren-Detektor auf einer 2-m-Säule von Celit mit 15% Siliconöl bei einer Heliumgeschwindigkeit von 4 ml/min analysiert.

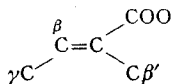
Bei 100–102° erschienen die folgenden Substanzen ungefähr nach den angegebenen Zeiten (in Min.): Angelikasäure-methylester (**2b**) 1,3; Tiglinsäure-methylester (**1b**) 1,6; Tiglinsäure-äthylester (**1c**) 2,4; Tiglinsäure-*sek.*-butylester (**1d**) 5,1;  $\alpha$ -Methyl- $\Delta^2$ -butenolid (**11**) 2,2;  $\beta'$ -Hydroxytiglinsäure-methylester (**9b**) 4,2;  $\gamma$ -Hydroxytiglinsäure-methylester (**7b**) 6,6;  $\beta'$ -Bromtiglinsäure-methylester (**5b**) 6,9;  $\gamma$ -Bromtiglinsäure-methylester (**3b**) 7,6;  $\beta'$ -Bromtiglinsäure-äthylester (**5c**) 10,1;  $\gamma$ -Bromtiglinsäure-äthylester (**3c**) 11,4;  $\beta'$ -Bromtiglinsäure-*sek.*-butylester (**5d**) 20,8;  $\gamma$ -Bromtiglinsäure-*sek.*-butylester (**3d**) 23,8.

Bei 188° erschienen die folgenden Substanzen ungefähr nach den aufgeführten Minuten:  $\beta'$ - und  $\gamma$ -Hydroxytiglinsäure-methylester (**9b** und **7b**) 0,8; «Diester-A» 3,8; 2,3'-Di-methoxy-carbonyl-*di-cis*-crotyl-äther (**27b**) 5,7; 3,3'-Di-methoxy-carbonyl-*di-cis*-crotyl-äther (**26b**) 7,2.

Diese GC.-Wanderungszeiten sind wohl kaum absolut reproduzierbar und haben somit nur eine relative Bedeutung.

Für *semi-quantitative GC.-Analysen* wurden nur frisch im Kugelrohr bei einem relativ schmalen Temperaturbereich destillierte Proben gebraucht. Die Flächeninhalte aller beobachteten Schreiberausschläge wurden durch Multiplikation von Höhe mit Halbhochbreite bestimmt. Der Anteil des Flächeninhaltes eines jeden Signals am Gesamtflächeninhalt galt als Grundlage für die Abschätzung des Gewichtsanteils (in %) der entsprechenden Komponente im Gemisch. Diese Abschätzung ist sicher nicht sehr genau, besonders dort, wo bromierte und nicht-bromierte Substanzen in demselben Gemisch vorkommen. Da aber für die wichtigsten Schlussfolgerungen fast immer nur gleiche Substanztypen verglichen werden, kann man diese vereinfachende Annäherung gelten lassen.

*NMR.-Spektren*<sup>8)</sup>. Die NMR.-Spektren wurden manchmal nur teilweise und immer nur in erster Ordnung analysiert. Die Signale sind hier, unter Einflechtung der eigenen Interpretationen, in folgender Weise beschrieben: NMR. (Lösungsmittel):  $\delta$ -Wert in ppm/Multiplizität (Aufspaltung  $J$  in Hz), Anzahl der Protonen Pr. (Zuordnung);  $\delta$ (Hz). Im Falle eines Multipletts ist die Lage der Signalmittelpunkte (und nicht des Schwerpunktes) als  $\delta$ -Wert angegeben; Symbole für die Multiplizität: S = Singlett, D = Dublett, T = Triplet, Q = Quartett, M = Multiplett; ein dem Symbol direkt vorausgehendes  $b$  oder  $k$  oder  $s$  bedeutet, dass das entsprechende Signal aus verbreiterten oder komplizierten oder aus strukturierten Linien besteht. Sehr breite und unscharfe Multiplette sowie solche, deren Mittelpunkte nicht leicht definierbar sind, werden durch einen  $\delta$ -Bereich charakterisiert. Die Aufspaltungen sind nur ungefähr bestimmt. Pr. (Anzahl Protonen) bedeutet das auf die nächste Ganzzahl auf- oder abgerundete Verhältnis des jeweiligen Signalintegrals zu dem aus der eigenen Formelinterpretation abgeleiteten Teilintegral eines Protons. Zu Identifizierungszwecken werden die Linienlagen von nicht-analysierten Signalen einfach der Reihe nach in ppm aufgezählt. Bei der Zuordnung erhalten die Wasserstoffatome die folgenden Symbole der Kohlenstoffatome, an diese gebunden sind:



<sup>8)</sup> Die ersten NMR.-Spektren wurden von Dr. E.G. Hoffmann am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim a. d. Ruhr, gemessen. Spätere Spektren hat Dr. Tom Mabry auf einem HR-60-Spektrometer im Zürcher Forschungslaboratorium der *Varian AG* aufgenommen. Die meisten NMR.-Spektren entstammen dem *Varian-A-60*-Spektrometer des Organisch-Chemischen Institutes der Universität Zürich und wurden von den Herren Indu Parikh, Dr. Hugo Wyler, Dr. Wolfgang Hopff und Ernst Weth gemessen. Den genannten Herren und Institutionen sind wir zu Dank verpflichtet.

Die  $pK_a^*$ -Werte der Säuren wurden freundlicherweise von Professor Simon am Organisch-Chemischen Institut der ETH Zürich unter Standardbedingungen in 80-proz. wässrigem Methylcellosolve bestimmt:  $pK_a^*$  Tiglinsäure 7,64; Angelikasäure 7,24;  $\gamma$ -Bromtiglinsäure 6,80;  $\beta'$ -Bromtiglinsäure 6,89;  $\gamma$ -Hydroxytiglinsäure 7,27;  $\beta'$ -Hydroxytiglinsäure 7,02; 3,3'-Dicarboxy-di-*cis*-crotyl-äther 7,03; 2,3'-Dicarboxy-di-*cis*-crotyl-äther 7,20.

*Tiglinsäure und Angelikasäure* wurden nach den Methoden von Buckles & Mock und Dreiding & Pratt [22] hergestellt. Nach unseren Erfahrungen lässt sich nach der ersten Methode aus  $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -methyl-butyronitril neben reiner Tiglinsäure auch etwa  $\frac{1}{3}$  fast reiner Angelikasäure gewinnen. – Hier seien unsere Beobachtungen bei der Isolierung nach dieser Methode wiedergegeben: Bei der Wasserdampfdestillation der sauren Hydrolyselösung des Cyanhydrins (837 g) kam zuerst sehr schnell ein dicker Brei mit farblosen Kristallen herüber. Aus dieser ersten Fraktion wurden 163 g reinste Tiglinsäure, Smp. 59,3–61,3°, abfiltriert. Eine zweite Fraktion wurde solange gesammelt, als mit dem Wasser nur festes Material destillierte. Daraus liessen sich 204 g fast reiner Tiglinsäure, Smp. 36–39°, abnutzen. Eine dritte Fraktion wurde gesammelt bis das herübergetragene Öl (190 g) nicht mehr farblos war. Der Rest, ein gelbes Öl (166 g), bildete die vierte Fraktion.

Die Tiglinsäure aus der ersten und der zweiten Fraktion (367 g) wurde durch Umkristallisation aus etwas 1 l Wasser völlig rein erhalten.

Das Öl der dritten Fraktion (190 g) enthielt nach GC. etwa 166 g (87%) Angelikasäure und 24 g (13%) Tiglinsäure. Bei der Destillation über eine 20 cm lange Vigreux-Kolonne bei 12 Torr wurde eine Fraktion von 85–91° aufgefangen (110 g), die nach GC. zu 97% aus Angelikasäure bestand und in der Kälte kristallisierte. Die höher siedende Fraktion (91–99°/12 Torr) (66 g) enthielt entsprechend mehr Tiglinsäure (30%).

Bei der gleichen Destillation des Öles der vierten Fraktion wurde bei 88–92°/12 Torr ein Öl gesammelt (106 g), das zu 86% (nach GC.) aus Angelikasäure bestand (Rest ist Tiglinsäure). Dann folgten bei 92–98°/12 Torr 51 g, bestehend aus  $\frac{2}{3}$  Angelikasäure und etwa  $\frac{1}{3}$  Tiglinsäure.

*Veresterungen der Tiglinsäure und der Angelikasäure.* Die Methyl ester der reinen Tiglinsäure und der nahezu reinen Angelikasäure wurden ohne Isomerisierung nach dem Verfahren von Buckles & Mock [22] mit Methyljodid und Kaliumcarbonat erhalten. Dort, wo es auf die Konfiguration des Esters nicht ankam, wurde entweder reine Tiglinsäure oder ein Gemisch der beiden Säuren in saurem Methanol verestert; dabei entstand gewöhnlich ein Tiglinsäure-methylester (**1b**) mit nur sehr wenig Angelikasäure-methylester (**2b**).

Tiglinsäure-äthylester (**1c**) bildete sich bei der Behandlung von Tiglinsäure mit Äthanol und  $H_2SO_4$  in Benzol unter einem Soxhlet-Extraktor mit wasserfreiem  $Na_2SO_4$ , nach der Methode von Buckles & Mock [22]. Tiglinsäure-*sek.*-butylester (**1d**) entstand aus Tiglinsäure und *sek.*-Butanol mit  $H_2SO_4$  in Benzol unter einem Wasserabscheider nach Munch-Petersen [23].

*Bromierung von Tiglinsäure-methylester (1b) mit N-Bromsuccinimid unter verschiedenen Bedingungen* (vgl. Tab. 3). Um den Einfluss von Lösungsmittel, Licht oder einer katalytischen Menge Benzoylperoxid auf das Verhältnis von  $\gamma$ - zu  $\beta'$ -Bromierung zu untersuchen, wurden Portionen von 1 g (8,8 mMol) Tiglinsäure-methylester mit 1,7 g (9,6 mMol) N-Bromsuccinimid im angegebenen Lösungsmittel unter den aufgeführten Bedingungen 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde die Lösung gekühlt, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde im Kugelrohr bei 49 Torr destilliert, wobei möglichst alles Material von 45 bis 150° zusammengenommen wurde. Dieses Rohdestillat wurde gewogen und gas-chromatographisch analysiert. Diese Versuche mit den aus den GC.-Kurven berechneten Ausbeuten sind in Tabelle 3 zusammengefasst: Die Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen waren Standard; es wurde hier kein Versuch gemacht, maximale Ausbeuten zu erreichen. Zurückgewonnenes Edukt und Nebenprodukte sind in der Tabelle nicht aufgeführt.

*Das  $\beta'$ / $\gamma$ -Bromierungsverhältnis bei der NBS-Behandlung verschiedener Tiglinsäure-ester und von Angelikasäure-methylester.* Je 10 mMol der in Tabelle 4 angeführten reinen Ester und 11,4 mMol (2,04 g) N-Bromsuccinimid wurden in 8 ml Tetrachlorkohlenstoff mittels einer 100-Watt-Glühbirne unter Rückfluss gekocht. Nach dem Verschwinden des schweren N-Bromsuccinimids (2 bis 4 Std.) wurde gekühlt und das obenauf schwimmende Succinimid abfiltriert. Die Destillation (Temperatur und Druck jeweils angegeben) des beim Eindampfen erhaltenen Rückstandes ergab ein fast farb-

loses Öl, dessen Zusammensetzung mittels GC. bestimmt wurde (siehe separate Beschreibung der GC.-Analysen).

Tabelle 3. Bromierung von Tiglinsäure-methylester mit NBS

Reaktionsbedingungen			Produkte, Ausbeuten	
			-tiglinester	
	Lösungsmittel	Benzoylperoxid	Licht	$\gamma$ -Brom-
CCl <sub>4</sub>	ja	dunkel	45%	26%
CCl <sub>4</sub>	nein	dunkel	38%	19%
CCl <sub>4</sub>	nein	Glühbirne	46%	18%
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ja	dunkel	6%	3%
Benzol	ja	dunkel	29%	13%
Dioxan	ja	dunkel	18%	11%

Die NMR.-Spektren (in CCl<sub>4</sub>) der destillierten Bromierungsgemische zeigten eindeutig, dass sie fast ausschliesslich aus  $\gamma$ - und  $\beta'$ -Bromtiglinsäure-estern bestanden. Sie bestätigten auch das durch GC. bestimmte Verhältnis von  $\gamma$ - zu  $\beta'$ -Bromester (**3** zu **5**). Zu diesem Zwecke eigneten sich im Falle der Methylester (**3b** und **5b**) und der sek.-Butylester (**3d** und **5d**) die Signale der -CH<sub>2</sub>Br-Gruppen ( $\delta = 4,01/D$  für **3** und  $\delta = 4,19/S$  für **5**). Bei den Äthylestern (**3c** und **5c**) sind diese

 Tabelle 4.  $\beta'$ / $\gamma$ -Bromierungsverhältnis bei Tiglinsäure- und Angelikasäure-estern

Edukt-Ester		Produkte-Ester				
Name	Gewicht (g)	Sdp./Druck (°C/Torr)	Gewicht (g)	Verhältnis von $\beta'$ -Bromierung zu Totalbromierung	Ausbeuten an Bromtiglinester in %	
					$\beta'$	$\gamma$
Tiglinsäure-methylester ( <b>1b</b> )	1,14	80– 88/11	1,40	0,38	24%	39%
Angelikasäure-methylester ( <b>2b</b> )	1,14	78– 86/11	1,48	0,37	26% <sup>a)</sup>	44% <sup>a)</sup>
Tiglinsäure-äthylester ( <b>1c</b> )	1,28	90–105/11	1,68	0,29	21%	52%
Tiglinsäure- <i>sek.</i> -butylester ( <b>1d</b> )	1,57	98–115/11	2,02	0,34	22%	42%

a) Dass in diesem Fall eine Isomerisierung zur Tiglin-Konfiguration stattgefunden hat, wird noch in einigen folgenden Experimenten bestätigt.

Signale von denjenigen der Äthyl-CH<sub>2</sub>-Gruppen überlagert; somit wurden hier (weniger verlässlich) die Signale der C=C-CH<sub>3</sub>-Gruppen [ $\delta = 1,90/D$  ( $J = 1,7$ ) für **3c** und  $\delta = 1,92/D$  ( $J = 7,5$ ) für **5c**] verwendet.

Bromierung von Tiglinsäure-methylester (**1b**) und/oder Angelikasäure-methylester (**2b**) mit N-Bromsuccinimid. Eine Lösung von 33 g (0,29 Mol) Ester (**1b** und/oder **2b**) und 57 g (0,32 Mol) N-Bromsuccinimid in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde entweder in der Gegenwart von 100 mg Benzoylperoxid ohne spezielle Beleuchtung oder mittels einer 100-Watt-Glühbirne ohne Katalysator während 4½ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach gutem Kühlen und Abfiltrieren des Succinimides wurde eingedampft und der Rückstand, nach Abnahme eines kleinen Vorlaufes, bei 75–87°/11 Torr oder bei 50–57°/1 Torr destilliert; Ausbeute 42,0–46,5 g (75–83%),  $n_D^{25} = 1,5041$ . Das GC. sowie die UV-, IR- und NMR.-Spektren zeigten, dass praktisch aus reinem Tiglinsäure-methylester, aus reinem Angelikasäure-methylester und aus einem Gemisch der beiden das gleiche Produkt erhalten wurde. UV. (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH): 217 nm/ε 9490. IR. (CHCl<sub>3</sub>): 5,60 (sehr schwach), 5,80, 6,05

(schwach), 6,49, 6,21 (schwach), 7,38 (schwach), 7,80, 8,35, 8,57, 8,82 (schwach), 9,01, 9,18 (schwach), 9,43 (schwach), 9,81 (schwach), 10,49, 10,65  $\mu$ . Dieses Rohprodukt bestand fast ausschliesslich aus  $\gamma$ -Bromtiglinsäure-methylester (**3b**) und  $\beta'$ -Bromtiglinsäure-methylester (**5b**) im Verhältnis von etwa 2,5:1. Ein aus den reinen Estern **3b** und **5b** (siehe unten) in diesem Verhältnis hergestelltes Gemisch zeigte praktisch das gleiche IR.-Spektrum. Die schwache Bande bei 5,60  $\mu$  ist wohl dem  $\alpha$ -Methyl- $\Delta^{\alpha}$ -butenolid (**11**) zuzuschreiben. Die zum Lacton **11** gehörenden Signale (siehe unten) liessen sich im NMR.-Spektrum gerade noch erkennen; sie erschienen etwas ausgeprägter im Bromierungsprodukt von Angelikaester als in demjenigen von Tiglinester. Das GC. zeigte daneben etwa 6% von zwei höher siedenden Produkten; möglicherweise sind dies isomere Dibromide.

*Hydrolyse des NBS-Bromierungsproduktes mit HBr und Versuch zur Trennung der bromierten Säuren.* Je 1 g destilliertes Bromester-Gemisch (**2b** und **5b**), welches bei der NBS-Bromierung von **1b** und/oder **2b** entstanden war, wurde 15–20 Min. mit 10 ml 48-proz. HBr unter Rückfluss gekocht. Nach langsamem Kühlen fiel das Verseifungsprodukt in fester Form aus. Es wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet: 610–700 mg (66–75%) mit Smp. variierend von 61–71°. Durch fraktionierte Kristallisation mit Petroläther gelang es, 90–150 mg (10–16%)  $\gamma$ -Bromtiglinsäure (**3a**) abzutrennen; Smp. 83–92°, nach Umkristallisieren aus Petroläther Smp. 92–93°. (Für die Beschreibung anderer Eigenschaften, siehe unten.) Das restliche Säuregemisch, welches aus der Mutterlauge kristallisierte (240–320 mg, 26–34%), schmolz bei 61–67°. Nach vielfachem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther (1:2) blieb der Smp. bei 69–71° konstant. UV. ( $C_2H_5OH$ ): Max. 218 nm/ $\epsilon$  12000. IR. ( $CHCl_3$ ): 5,92 und 6,08  $\mu$ .

$C_5H_7BrO_2$  (179,03) Ber. C 33,54 H 3,93 Br 44,66% Gef. C 33,55 H 4,03 Br 44,73%

Das NMR.-Spektrum zeigte, dass es sich bei diesem Präparat um ein Gemisch (vielleicht Mischkristalle) gleicher Teile  $\gamma$ -Bromtiglinsäure (**3a**) und  $\beta'$ -Bromtiglinsäure (**5a**) handelte. Alle Signale beider Säuren waren im Spektrum sichtbar. Zur quantitativen Analyse eigneten sich besonders die  $-CH_2Br$ -Signale. Mit dieser Schlussfolgerung stimmten auch die GC.-Analyse eines mit Diazomethan veresterten Anteils sowie das UV.-Maximum bei 218 nm (**3a** zeigt 224 nm und **5a** 212 nm, siehe unten) überein.

In einem anderen Versuch wurden 232 g Bromester-Gemisch (erhalten aus 171 g Tiglinsäure-methylester und 267 g NBS in 700 ml  $CCl_4$ ) während 15 Min. zu 1400 ml 48-proz. HBr gegeben und die Mischung 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Das beim Abkühlen in diesem grösseren Ansatz als Öl ausgefallene Produkt wurde mit Benzol ausgezogen und, nach Verwerfung eines Vorlaufes von 20 g, bei 70–120°/0,4 Torr unter Zersetzung destilliert, Ausbeute 110 g (51%). Eine eigentliche Fraktionierung war nicht möglich; das Destillat, welches willkürlich in einigen Fraktionen aufgefangen wurde, verfestigte sich beim Abkühlen zu fast farblosen Massen. Durch Umkristallisieren der verschiedenen Fraktionen aus Hexan konnten insgesamt 14 g (6,5%)  $\gamma$ -Bromtiglinsäure (**3a**), Smp. 91–93°, 1 g (0,5%)  $\beta'$ -Bromtiglinsäure (**5a**), Smp. 110–111° (für die Beschreibung anderer Eigenschaften, siehe unten), und 85 g (39%) eines Gemisches der bromierten Säuren (**3a:5a** = 2:1), Smp. 62–65°, isoliert werden.

*Versuch zur Trennung der Bromester **3b** und **5b** durch fraktionierte Destillation.* Da es trotz grösseren Ansätzen nicht gelungen war, mehr als nur 1 g reines  $\beta'$ -Bromierungsprodukt **5** zu erhalten, versuchten wir, den Ester **5b** durch fraktionierte Destillation aus dem bromierten Estergemisch abzutrennen. Dass eine solche Trennung im Prinzip möglich sein sollte, zeigte eine Destillation von 162 g Bromester-Gemisch (**3b** & **5b**) durch eine 20 cm lange *Vigreux*-Kolonne, bei der zwischen 77° und 83° bei 11 Torr acht gleich grosse Fraktionen von je etwa 18 g abgenommen wurden: Das durch GC. bestimmte Verhältnis von  $\beta'$ -Brom-(**5b**) zu  $\gamma$ -Brom-tiglinsäure-methylester (**3b**) änderte sich allmählich von 1:1,3 bei der ersten Fraktion bis zu 1:4,2 bei der letzten Fraktion. Die höchste Anreicherung von **5b**, welche bei mehrmals wiederholter Destillation durch diese Kolonne erreicht wurde, war jedoch nur **5b:3b** = 1:0,6 in der vordersten Fraktion (0,5 g).

Bei einer langsamen Destillation von 133 g des Bromester-Gemisches durch eine *Podbielniak*-Kolonne (50 Böden, im Vakuum) wurde der  $\gamma$ -Bromtiglinsäure-methylester (**3b**) teilweise in  $\alpha$ -Methyl- $\Delta^{\alpha}$ -butenolid (**11**) umgewandelt: Die ersten drei Fraktionen, Sdp. 72,5–73°/9 Torr (40,6 g), enthielten, gemäss GC., zusammen etwa 12,4 g **11**, 22,8 g **5b** und 2,4 g **3b**. Die drei nächsten, etwas schneller destillierten Fraktionen, Sdp. 73–76°/9 Torr (45,1 g), bestanden aus 13,3 g **5b** und 29,7 g **3b**. Der Rückstand, im Kugelrohr bei 85–93°/11 Torr destilliert, bestand aus 18 g fast reinem

Ester **3b**. Auch hier misslang die Anreicherung von  $\beta'$ -Bromtiglinsäure-methylester (**5b**), da er zusammen mit dem während der Destillation neu gebildeten Lacton **11** als konstant siedendes Gemisch überging.

Bei einem Destillationsversuch mit einer hochwirksamen Drehband-Kolonnen wurden die ersten drei Fraktionen der oben erwähnten Destillation (40,6 g) bei 4,7 Torr Druck und einem Tropfenabnahme-Verhältnis von 1/120 rektifiziert. Die mit einem Schreiber registrierte Dampftemperatur blieb während des grössten Teils der Destillation bei 55° absolut konstant. In etwa 10 in willkürlichen Abständen aufgefangenen Fraktionen (zusammen 37,7 g) war das Verhältnis von  $\beta'$ -Bromtiglinsäure-methylester (**5b**) zu  $\alpha$ -Methyl- $\Delta^2$ -butenolid (**11**) stets etwa 1,6:1.

*Abtrennung des  $\alpha$ -Methyl- $\Delta^2$ -butenolids (**11**) und der  $\alpha$ -(1-Hydroxyäthyl)-acrylsäure (**12**) durch Chromatographie.* Durch chromatographische Trennung auf Aluminiumoxid konnten aus 22,4 g der im vorangehenden Paragraph beschriebenen konstant siedenden Fraktion zuerst mit Äther 7,88 g Öl herausgewaschen werden, welches nach Destillation über eine kurze Vigreux-Kolonnen 6,2 g reines  $\alpha$ -Methyl- $\Delta^2$ -butenolid als farblose, bewegliche, angenehm riechende Flüssigkeit lieferte. UV. ( $C_2H_5OH$ ): Endabsorption  $\epsilon_{210} = 9620$ . IR. ( $CCl_4$ ): keine OH-Bande, 5,50 (sehr schwach), 5,67 (sehr stark), 6,02, 6,88, 7,21, 7,41, 8,26, 9,30, 9,45, 10,00, 10,09, 10,71  $\mu$ . NMR. ( $CCl_4$ ): 7,24/T  $\times$  Q ( $J = 1,6$  & 1,6), 1 Pr. (H-C $\beta$ ); 4,73/D  $\times$  Q ( $J = 1,6$  & 2,0), 2 Pr. (H-C $\gamma$ ); 1,87/D  $\times$  T ( $J = 1,6$  & 2,0), 3 Pr. (H-C $\beta'$ );  $\delta$ (Hz).

$C_5H_8O_2$  (98,10) Ber. C 61,21 H 6,17% Gef. C 61,88 H 6,12%

Beim weiteren Waschen der Säule mit Methanol-Äther trennten sich 5,4 g  $\beta'$ -Hydroxytiglinsäure-methylester (**9b**) ab. Das im Kugelrohr bei 87–92°/11 Torr destillierte Öl wurde durch sein NMR.-Spektrum identifiziert (Beschreibung dieser Substanz s. unten).

Ein Teil des an der Säule noch anhaftenden Materials wurde durch 10-proz. Eisessig in Methanol zusammen mit anorganischen Salzen eluiert. Es wurde in 25 ml 10-proz. HBr kalt aufgenommen und mit Äther gut ausgeschüttelt. Der Äther enthielt 10,3 g Öl, die nach mehrmaliger Destillation im Kugelrohr bei 55–60°/0,002 Torr, unter Verwerfung eines kleinen, etwas höher siedenden Anteils (nach NMR.: **9a**), etwa 0,5 g  $\alpha$ -(1-Hydroxyäthyl)-acrylsäure (**12**) lieferten. IR. ( $CCl_4$ ): 5,89, 6,10 und 10,81  $\mu$ . NMR. ( $CDCl_3$ ): 7,60/S, etwas breit, 2 Pr. (OH, COOH); 6,37/S, etwas breit, 1 Pr. (H-C $\beta'$ ); 5,93/S, etwas breit, 1 Pr. (H-C $\beta'$ ); 4,68/Q ( $J = 6,0$ ), 1 Pr. (H-C $\beta$ ); 1,40/D ( $J = 6,0$ ), 3 Pr. (H-C $\gamma$ );  $\delta$ (Hz).

$C_5H_8O_3$  (116,12) Ber. C 51,72 H 6,94% Gef. C 51,14 H 7,06%

Zur weiteren Stütze der Struktur wurden 72 mg dieser Hydroxysäure **12** mit 3 ml 48-proz. HBr 30 Min. auf 110° erwärmt. Die unter Allylumlagerung entstandene  $\beta'$ -Bromtiglinsäure (**5a**) wurde mit Äther isoliert und aus Äther-Petroläther umkristallisiert; Ausbeute 71 mg (64%); Smp. 111–112°, ebenso Misch-Smp. mit einem authentischen Präparat von **5a**. Auch das NMR.-Spektrum dieses Produktes ist identisch mit dem von authentischem **5a** (siehe unten).

*Hydrolyse des Gemisches der bromierten Säuren **3a** und **5a** zum Hydroxysäuren-Gemisch (**7a** und **9a**) und Trennung der isomeren Hydroxyester **7b** und **9b** durch fraktionierte Destillation.* 156 g des einmal aus Petroläther umkristallisierten Gemisches der bromierten Säuren **3a** und **5a** (siehe oben) wurde unter Kühlung zu 800 ml 10-proz. NaOH Lösung gegeben. Nach 112 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wurde die Lösung 1 Std. auf 60–70° erwärmt. Zwecks Entfärbung und Entfernung einer schwachen Trübung wurde die Lösung mit Norit behandelt und filtriert. Beim Ansäuern des Filtrates fielen 22,3 g feste Substanz aus, wovon nach einer Aufschlammung mit kaltem Äther noch 7,4 g, Smp. 105–125°, ungelöst blieben. Es handelt sich beim ungelösten Material um 3,3'-Dicarboxy-di-cis-crotyl-äther (**26a**), welcher unten genauer beschrieben wird. Der ätherlösliche Anteil (14,5 g) wurde mit den anderen ätherlöslichen Fraktionen (siehe unten) vereinigt.

Durch zweimaliges Ausschütteln der wässrigen Mutterlauge mit je 200 ml Äther erhielt man 31,7 g Öl. Die wässrige Phase wurde dann bei 11 Torr so weit eingengt, bis Salze ausfielen. Diese und die konzentrierte wässrige Lösung wurden sechsmal mit je 150 ml Äther durchgewaschen, wobei weitere 37,1 g Öl anfielen. Die drei ätherlöslichen Anteile (83,3 g) wurden in Portionen von etwa 15 g je 10 min mit einem kleinen Überschuss an Diazomethan in Äther bei 0° in Kontakt gelassen. Die grünen ätherischen Lösungen der Ester wurden sofort mit  $NaHCO_3$ -Lösung ausgeschüttelt, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft. Eine rohe Destillation der kombinierten Rückstände ergab folgende Fraktionen: *Vorlauf*: bis 70°/11 Torr (9 g); *Fraktion 1*: Sdp. 65–100°/0,2 Torr (43,1 g); *Fraktion 2*: Sdp. 100–150°/0,2 Torr (15,8 g); *Rückstand*: 13 g, undestillierbar.

Eine Destillation des *Vorlaufes* gab 5,0 g Tiglinsäure-methylester (**1b**) und 2,5 g eines Gemisches mehrerer unbekannter Substanzen, Sdp. 33–42°/11 Torr.

*Fraktion 1* (43,1 g) enthielt die gewünschten Hydroxytiglinester **7b** und **9b**. Sie wurden zusammen mit der entsprechenden Fraktion aus einem anderen Versuch (32,9 g) in einer Drehband-Kolonnen bei reduziertem Druck unter Abnahme von 4 Tropfen pro Min. fraktioniert. Nach einem Vorlauf bis 120°/11 Torr von 4,4 g (hauptsächlich Tiglinsäure-methylester und unbekannte Substanzen) wurden 22,1 g fast reiner  $\beta'$ -Hydroxytiglinsäure-methylester (**9b**) bei 120,5–129,5°/20 Torr gesammelt. IR.- und NMR.-Spektren dieses Esters waren identisch mit denen einer weiter unten beschriebenen reinen Probe.

Eine Zwischenfraktion von 2,0 g wurde von 135 bis 144°/20 Torr aufgefangen. Gemäss GC. bestand sie aus einem etwa (1:1)-Gemisch der Hydroxyester **7b** und **9b**. Der Rückstand ( $\sim$ 44 g) wurde wegen Zersetzungsgefahr nicht in der Drehband-Kolonnen, sondern über eine 10 cm lange *Vigreux*-Kolonnen im Hochvakuum fraktioniert: So wurden als nächste Fraktion 29,7 g  $\gamma$ -Hydroxytiglinsäure-methylester (**7b**) bei 72–74°/0,04 Torr gesammelt. Auch hier waren IR.- und NMR.-Spektrum identisch mit denen eines unten beschriebenen reinen Präparates.

Eine weitere Fraktion (Sdp. 97–113°/0,04 Torr) enthielt 6,2 g des zu etwa 85% reinen (GC.) «Diester-A», welcher auf S. 401 genauer beschrieben wird. Die letzte Unterfraktion (Sdp. 115–142°/0,04 Torr) bestand aus 3,1 g des 2,3'-Di-methoxycarbonyl-di-cis-crotyl-äthers (**27b**) (s. unten). Der Rückstand von 5,4 g war nicht destillierbar.

*Fraktion 2* (15,8 g) enthielt gemäss GC.-Analyse etwa 8% eines Gemisches von  $\gamma$ - und  $\beta'$ -Hydroxytiglinsäure-methylester (**7b** und **9b**), 4% «Diester-A», 40% des 2,3'-Di-methoxycarbonyl-di-cis-crotyl-äthers (**27b**) und 48% des 3,3'-Di-methoxycarbonyl-di-cis-crotyl-äthers (**26b**), welche durch präparative Gas-Chromatographie auf einer 0,5-m-Säule von Celit mit 30% Siliconöl bei 220° in schlechter Ausbeute voneinander getrennt wurden. Diese Produkte werden weiter unten genauer beschrieben.

Bei der alkalischen Hydrolyse des Gemisches der bromierten Säuren **3a** und **5a** entstanden also insgesamt die folgenden Substanzen (nach Veresterung): 11%  $\beta'$ -Hydroxytiglinsäure-methylester (**9b**), 15%  $\gamma$ -Hydroxytiglinsäure-methylester (**7b**), 4,1% «Diester-A», 7,5% 2,3'-Di-methoxycarbonyl-di-cis-crotyl-äther (**27b**) und 18% 3,3'-Di-methoxycarbonyl-di-cis-crotyl-äther (**26b**).

Abgeänderte Reaktionsbedingungen mit kleineren Ansätzen gaben die folgenden Resultate: Mit 40-proz. NaOH [21] entstanden nach Veresterung 1% **9b**, 10% **7b**, 12,5% «Diester-A», 3% **27b** und 1,5% **26b**. Mit einer 5-proz. Natronlauge während längerer Zeit in der Kälte waren die Produktausbeuten 7% **9b**, 31% **7b**, kein «Diester-A», 1% **27b**, 1,5% **26b**.

*Intramolekulare Wasserstoffbrücke in  $\beta'$ -Hydroxytiglinsäure-methylester (**9b**)*. Eine ca. 5-proz. Lösung von  $\gamma$ -Hydroxytiglinsäure-methylester (**7b**) in  $\text{CCl}_4$  zeigte im IR.-Spektrum eine starke, breite Bande bei 2,91  $\mu$  und nur eine schwache (etwa  $\frac{1}{20}$  des Flächeninhaltes der 2,91- $\mu$ -Bande), aber scharfe Bande bei 2,75  $\mu$ . In einer fünffach verdünnten Lösung ( $\sim$ 1%) sank die 2,91- $\mu$ -Bande um etwa 60% ihres Flächeninhaltes ab, während die 2,75- $\mu$ -Bande um den gleichen Teil anstieg. Die Wasserstoffbrücke ist hier eindeutig *intermolekular*.

Eine genau gleich hergestellte  $\text{CCl}_4$ -Lösung des Methylesters von  $\beta'$ -Hydroxytiglinsäure (**9b**) zeigte sowohl in der konzentrierten ( $\sim$ 5%) wie auch in der fünffach verdünnten ( $\sim$ 1%) Lösung die gleiche Absorption von unverändertem Flächeninhalt in der OH-Gegend, nämlich nur eine einzige breite Bande bei 2,78  $\mu$ . Die Wasserstoffbrücke ist hier also *intramolekular*.

Diese Schlussfolgerungen sind durch die Lagen der Carbonylbanden im IR.-Spektrum bestätigt. Der  $\gamma$ -Hydroxyester (**7b**) absorbiert in verdünnter  $\text{CCl}_4$ -Lösung bei 5,80  $\mu$ , der  $\beta'$ -Hydroxyester (**9b**) jedoch bei 5,85  $\mu$ . Die Doppelbindungsbanden sind für **7b** 6,02 und für **9b** 6,03  $\mu$ .

*$\gamma$ -Bromtiglinsäure-methylester (**3b**) direkt aus  $\gamma$ -Hydroxytiglinsäure-methylester (**7b**)*. Eine eisgekühlte Lösung von 19,5 g (0,15 Mol) des aus der fraktionierten Destillation des Gemisches erhaltenen reinen  $\gamma$ -Hydroxytiglinsäure-methylesters in 120 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde tropfenweise mit einer Lösung von 5 ml (0,052 Mol) Phosphortribromid in wenig Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Nach 1 Std. Stehen bei Zimmertemperatur und 1 Std. Stehen bei 40° wurde die Lösung mit einer  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und mit Wasser gewaschen, über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet und im Vakuum-Drehverdampfer eingengt. Der Rückstand destillierte bei 85°/11 Torr und gab 22,4 g (77%)  $\gamma$ -Bromtiglinsäure-methylester als farbloses, stark tränenreizendes Öl. Die spektroskopischen Eigen-



schaften (besonders NMR.) dieses Präparates waren mit denjenigen des aus der kristallinen  $\gamma$ -Bromtiglinsäure (**3a**) mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  erhaltenen Esters identisch. Bei der  $\text{PBr}_3$ -Behandlung war also keine Allyl-Umlagerung eingetreten. Nach GC. war dieses Produkt 93-proz., Ausbeute somit 72%; es enthielt keinen  $\beta'$ -Bromester **5b**.

$\beta'$ -Bromtiglinsäure-methylester (**5b**) direkt aus  $\beta'$ -Hydroxytiglinsäure-methylester (**9b**). Analog wurden 13 g (0,1 Mol) des durch Fraktionierung erhaltenen 91-proz. (die 9% Verunreinigungen waren nicht  $\gamma$ -Hydroxyester)  $\beta'$ -Hydroxytiglinsäure-methylester mit 3,5 ml (0,037 Mol) Phosphortribromid behandelt. Der entstandene  $\beta'$ -Bromtiglinsäure-methylester destillierte bei 92–93°/11 Torr als farbloses Öl, und war gemäss GC. 87-proz., Ausbeute 17,8 g (89%). Dieser Ester **5b** ist noch stärker tränenreizend als der  $\gamma$ -Bromester **3b**. Unter den Verunreinigungen in diesem Produkt war kein  $\gamma$ -Bromester, jedoch eine im GC. dicht hinter dem Hauptprodukt (**5b**) wandernde, unbekannte Substanz vorhanden. In spektroskopischer Hinsicht (besonders NMR.), war das Hauptprodukt mit dem aus der kristallinen Säure **5a** durch  $\text{CH}_2\text{N}_2$  hergestellten Präparat identisch. Auch hier war also keine Allyl-Umlagerung bei der  $\text{PBr}_3$ -Behandlung eingetreten.

$\gamma$ -Bromtiglinsäure (**3a**) aus  $\gamma$ -Hydroxytiglinsäure-methylester (**7b**). Eine Lösung von 0,26 g (2 mMol) reinem  $\gamma$ -Hydroxytiglinsäure-methylester in 3,2 ml 48-proz. HBr wurde 2 $\frac{1}{2}$  Std. bis auf 145° erhitzt, anschliessend mit Norit entfärbt und unter reduziertem Druck eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde aus etwas Petroläther umgelöst, Ausbeute 0,244 g (67%), Smp. 90 bis 93°. Durch nochmaliges Umkristallisieren aus Äther-Petroläther-1:2 und anschliessendes Sublimieren bei 55–59°/0,01 Torr wurde **7b** in farblosen Kristallen, Smp. 93,4–94,8°, rein erhalten. UV. ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ): Max 224 nm/ $\epsilon$  = 11800. IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 5,94 und 6,09  $\mu$ . NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,98/ $T \times Q$  ( $J$  = 8,3 & 1,7), 1 Pr. (H–C $\beta$ ); 3,99/ $D$  ( $J$  = 8,3), 2 Pr. (H–C $\gamma$ ); 1,91/ $D$  ( $J$  = 1,7), 3 Pr. (H–C $\beta'$ );  $\delta$ (Hz).  $\text{p}K_a^*$  6,80.

$\text{C}_5\text{H}_7\text{BrO}_2$  (179,03) Ber. C 33,54 H 3,93 Br 44,66% Gef. C 33,67 H 4,04 Br 44,66%

Diese Säure **3a** erhält man unter den gleichen Bedingungen und in etwa gleicher Ausbeute auch aus dem reinen  $\gamma$ -Bromtiglinsäure-methylester (**3b**).

Durch Behandlung der Säure mit Diazomethan wurde im Methylester **3b** als Öl vom Sdp. 38 bis 45°/0,01 Torr in 85% Ausbeute erhalten. IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 5,82 und 6,07  $\mu$ . NMR. (ohne Lösungsmittel): 6,84/ $T \times Q$  ( $J$  = 8,3 & 1,7), 1 Pr. (H–C $\beta$ ); 4,01/ $D$  ( $J$  = 8,3), 2 Pr. (H–C $\gamma$ ); 3,73/ $S$ , 3 Pr. ( $\text{OCH}_3$ ); 1,90/ $D$  ( $J$  = 1,7), 3 Pr. (H–C $\beta'$ );  $\delta$ (Hz).

$\text{C}_6\text{H}_9\text{BrO}_2$  (193,05) Ber. C 37,33 H 4,69 Br 41,40% Gef. C 37,42 H 4,83 Br 40,36%

$\beta'$ -Bromtiglinsäure (**5a**) aus  $\beta'$ -Hydroxytiglinsäure-methylester (**9b**). Auf die gleiche Weise wurde der reine  $\beta'$ -Hydroxytiglinsäure-methylester in die  $\beta'$ -Bromtiglinsäure übergeführt; Ausbeute 68% an einmal umkristallisiertem Produkt, Smp. 105–110°. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther-1:2 und Sublimieren bei 53–60°/0,01 Torr erhielt man ein reines Präparat, Smp. 112,4–113,2°. UV. ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ): Max. 212 nm/ $\epsilon$  = 10600. IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 5,94 und 6,12  $\mu$ . NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,25/ $Q$  ( $J$  = 7,5), 1 Pr. (H–C $\beta$ ); 4,24/ $S$ , 2 Pr. (H–C $\beta'$ ); 1,97/ $D$  ( $J$  = 7,5), 3 Pr. (H–C $\gamma$ );  $\delta$ (Hz).  $\text{p}K_a^*$  = 6,89.

$\text{C}_5\text{H}_7\text{BrO}_2$  (179,03) Ber. C 33,54 H 3,93 Br 44,66% Gef. C 33,29 H 4,02 Br 44,42%

Diese Säure **5a** lässt sich unter den gleichen Bedingungen auch aus ihrem reinen Methylester **5b** herstellen.

Der mit Diazomethan aus der Säure hergestellte Ester **5b** hatte folgende Eigenschaften: Sdp. 36–44°/0,01 Torr. IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 5,84 und 6,07  $\mu$ . NMR. (ohne Lösungsmittel): 6,99/ $Q$  ( $J$  = 7,5), 1 Pr. (H–C $\beta$ ); 4,19/ $S$ , 2 Pr. (H–C $\beta'$ ); 3,76/ $S$ , 3 Pr. ( $\text{OCH}_3$ ); 1,92/ $D$  ( $J$  = 7,5), 3 Pr. (H–C $\gamma$ );  $\delta$ (Hz).

$\text{C}_6\text{H}_9\text{BrO}_2$  (193,05) Ber. C 37,33 H 4,69 Br 41,40% Gef. C 37,74 H 4,88 Br 40,38%

$\gamma$ -Hydroxytiglinsäure (**7a**) aus  $\gamma$ -Bromtiglinsäure (**3a**). – a) Mit NaOH: Eine Lösung von 308 mg  $\gamma$ -Bromtiglinsäure, Smp. 92–94°, in 4 ml 10-proz. NaOH wurde nach 2 Tagen Stehen bei Zimmertemperatur 1 Std. auf 60° erwärmt. Nach dem Ansäuern wurde die Hydroxysäure mit Äther isoliert und aus Äther-Petroläther in mehreren Ernten auskristallisiert: 165 mg (82%), Smp. 69 bis 72°. Ein Analysenpräparat wurde durch weitere Umkristallisation und Sublimation bei 67 bis 76°/0,005 Torr erhalten, Smp. 82,8–84,1° [6]. UV. ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ): Max. 214,5 nm/ $\epsilon$  = 11800. IR. (KBr): 5,93 und 6,08  $\mu$ .  $\text{p}K_a^*$  = 7,27.

$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$  (116,12) Ber. C 51,72 H 6,94% Gef. C 51,53 H 7,00%

b) Mit *p*-Toluolsulfonsäure: Eine Lösung von 204 mg  $\gamma$ -Bromtyglinsäure, Smp. 92–94°, und 12 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 25 ml Wasser wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Ausfällen wurde das Produkt in Äther aufgenommen und aus Äther-Petroläther kristallisiert: 81 mg (61%) **7a**, Smp. 78–83°. Weitere Reinigung ergab ein mit dem oben beschriebenen identisches Produkt.

$C_5H_8O_3$  (116,12) Ber. C 51,72 H 6,94% Gef. C 51,64 H 7,01%

Der mit Diazomethan hergestellte  $\gamma$ -Hydroxytyglinsäure-methylester (**7b**) wurde im Kugelrohr bei 97–105°/11 Torr destilliert. NMR. ( $CCl_4$ ): 6,73/*T*  $\times$  nicht gut aufgelöstes *Q* (*J* = 6,2 & 1,5), 1 Pr. (H–C $\beta$ ); 4,24/*D*  $\times$  *D* (*J* = 6,2 & 1,2), 2 Pr. (H–C $\gamma$ ); 4,15/*S*, 1 Pr. (OH); 3,70/*S*, 3 Pr. ( $OCH_3$ ); 1,77/*D*  $\times$  *T* (*J* = 1,5 & 1,2), 3 Pr. (H–C $\beta'$ );  $\delta$ (Hz).

$\beta'$ -Hydroxytyglinsäure (**9a**) aus  $\beta'$ -Bromtyglinsäure (**5a**). Durch Behandlung mit 10-proz. NaOH wie oben beschrieben, wurden aus 312 mg  $\beta'$ -Bromtyglinsäure, Smp. 109–112°, 126 mg (62%)  $\beta'$ -Hydroxytyglinsäure, Smp. 56–60°, erhalten; nach Umkristallisieren und Sublimieren bei 65–73°/0,005 Torr, Smp. 73,9–74,6°. UV. ( $C_2H_5OH$ ): Max. 210 nm/ $\epsilon$  = 11680. IR. (KBr) 5,87 und 6,05  $\mu$ . NMR. ( $CDCl_3$ ): 7,60/*S*, etwas breit, 2 Pr. (OH, COOH); 7,12/*Q* (*J* = 7,5), 1 Pr. (H–C $\beta$ ); 4,39/*S*, 2 Pr. (H–C $\beta'$ ); 1,94/*D* (*J* = 7,5), 3 Pr. (H–C $\gamma$ );  $\delta$ (Hz).  $pK_a^*$  = 7,03.

$C_5H_8O_3$  (116,12) Ber. C 51,72 H 6,94% Gef. C 51,58 H 6,48%

Der mit Diazomethan hergestellte  $\beta'$ -Hydroxytyglinsäure-methylester (**9b**) destillierte im Kugelrohr bei 87–97°/11 Torr. NMR. ( $CCl_4$ ): 6,88/*Q* (*J* = 7,4), 1 Pr. (H–C $\beta$ ); 4,22/*M*, 2 Pr. (H–C $\beta'$ ); 3,70/*S*, 3 Pr. ( $OCH_3$ ); 3,37/*S*, 1 Pr. (OH); 1,88/*D* (*J* = 7,4), 3 Pr. (H–C $\gamma$ );  $\delta$ (Hz).

3,3'-Dicarboxy-di-cis-crotyl-äther (**26a**). Der bei der alkalischen Hydrolyse des Gemisches der bromierten Säuren (s. oben beschriebener Versuch) entstandene Äther-unlösliche Anteil (7,4 g, Smp. 105–125°) wurde aus heissem Wasser (Norit) (4,9 g, Smp. 127–132°) und dann aus 50-proz. wässrigem Methanol (Norit) umkristallisiert: 4,3 g, Smp. 137–142,5°. UV. ( $CH_3OH$ ): Max. 217 nm/ $\epsilon$  19900. IR. (KBr): 5,95, 6,10  $\mu$ .  $pK_a^*$  = 7,03; Äquiv.-Gew. 107.

$C_{10}H_{14}O_5$  (214,22) Ber. C 56,07 H 6,59% Gef. C 55,91 H 6,66%

Der entsprechende Dimethylester (**26b**) wurde durch Veresterung (84%) dieser Säure mit Diazomethan in Methanol-Äther oder als eine der Fraktionen in der präparativ-gas-chromatographischen Trennung der höher siedenden, nachveresterten Verseifungsprodukte (siehe unten) erhalten; Sdp. 110–120°/0,001 Torr. Die beiden Präparate stimmen in den folgenden spektroskopischen Eigenschaften voll überein. UV. ( $CH_3OH$ ): Max. 218 nm/ $\epsilon$  = 20900. IR. ( $CCl_4$ ): 5,82, 6,04  $\mu$ . NMR. ( $CCl_4$ ): 6,69/*T*  $\times$  *Q* (*J* = 5,7 & 1,4), 2 Pr. ( $2 \times$  H–C $\beta$ ); 4,12/*D*  $\times$  *Q* (*J* = 5,7 & 1,0), 4 Pr. ( $4 \times$  H–C $\gamma$ ); 3,71/*S*, 6 Pr. ( $OCH_3$ ); 1,80/*D*  $\times$  *T* (*J* = 1,4 & 1,0), 6 Pr. ( $6 \times$  H–C $\beta'$ );  $\delta$ (Hz).

2,3'-Dicarboxy-di-cis-crotyl-äther (**27a**). Bei der alkalischen Verseifung des Gemisches der bromierten Säuren **3a** und **5a** wurde nach der Diazomethan-Behandlung auch eine höher siedende (Sdp. 100–150°/0,2 Torr) Fraktion erhalten. Durch präparative GC. wurden drei Substanzen angereichert; darunter auch der hier beschriebene Dimethylester **27b**, Sdp. 130–140°/0,01 Torr, welcher einen Äther aus  $\gamma$ - und  $\beta'$ -Hydroxytyglinsäuren-methylester darstellt. Dieser Dimethylester erschien im GC. nach dem «Diester-A», aber vor dem isomeren 3,3'-Dimethylester **26b**.

Da es auf diese Weise nicht gelang, den Diester genügend rein für spektroskopische Zwecke zu erhalten, wurde er mit 5-proz. NaOH in Methanol verseift. Als Nebenprodukte traten hier einige Substanzen auf, welche nach der Veresterung durch Diazomethan mittels GC. als  $\gamma$ - und  $\beta'$ -Hydroxytyglinsäure-methylester (**7b** und **9b**),  $\alpha$ -Methyl- $\Delta^2$ -butenolid (**11**) und «Diester-A» teilweise identifiziert wurden. Das Hauptprodukt, 2,3'-Dicarboxy-di-cis-crotyl-äther (**27a**) wurde aus Äther umkristallisiert, Smp. 130–132°. UV. ( $CH_3OH$ ): Max. 213 nm/ $\epsilon$  = 20300. IR. (KBr): 5,92, 6,08  $\mu$ .  $pK_a^*$  = 7,20; Äquiv.-Gew. 106.

$C_{10}H_{14}O_5$  (214,22) Ber. C 56,07 H 6,58% Gef. C 56,27 H 6,69%

Der mit Diazomethan aus der reinen Säure **27a** hergestellte 2,3'-Di-methoxycarbonyl-di-cis-crotyl-äther (**27b**), Sdp. 130°/0,001 Torr, zeigte folgende Signale im Protonenresonanzspektrum (die dem  $\beta'$ -Hydroxytyglinsäure-Rest angehörigen Kohlenstoffatome sind mit C...a bezeichnet): NMR. ( $CCl_4$ ): 7,00/*Q* (*J* = 7,2), 1 Pr. (H–C $\beta$ a); 6,73/*T*  $\times$  *Q* (*J* = 6,0 & 1,5), 1 Pr. (H–C $\beta$ ); 4,20/*S*, 2 Pr. (H–C $\beta'$ a); 4,11/*D*  $\times$  *Q* (*J* = 6,0 & 1,0), 2 Pr. (H–C $\gamma$ ); 3,70/*S*, 6 Pr. ( $2 \times$   $OCH_3$ ); 1,93/*D* (*J* = 7,2), 3 Pr. (H–C $\gamma$ a); 1,82/*D*  $\times$  *T* (*J* = 1,5 & 1,0), 3 Pr. (H–C $\beta'$ );  $\delta$ (Hz).

«Diester-A» (**29**?). Die höher siedende Fraktion (100–150°/0,2 Torr) des veresterten Materials aus der Verseifung des Gemisches der bromierten Säuren enthielt auch den «Diester-A», der mittels präparativer GC. auf 91% Reinheit gebracht werden konnte; Sdp. 103–105°/0,01 Torr. UV. (CH<sub>3</sub>OH): Max. 214,5 nm/ε = 12000 für Mol.-Gew. von 224. IR. (CCl<sub>4</sub>): 5,81 (stark), 5,76 (Schulter), 6,03 (schwach), 10,1 μ (mittel), keine Bande in der OH-Gegend. NMR. (CCl<sub>4</sub>): 6,87/sM (mindestens 8 Linien), 1 Pr. (H-C1); 5,89/D × D (J = 18,4 und ~10), 1 Pr. (H-C1'), dieses Signal zeigt im Zentrum noch zwei kleine Linien im Abstand von 5 Hz; 5,12/D × D (J = 10 & 1,5), 1 Pr. (H-C2' cis zu H-C1'); 5,08/D × D (J = 18,4 & 1,5), 1 Pr. (H-C2' trans zu H-C1'); 3,67/S, 6 Pr. (2 × COOCH<sub>3</sub>); 3,1 bis 1,6/kM, ~6 Pr. (2 × H-C6, 2 × H-C3, 2 × H-C5); δ(Hz). Diese Eigenschaften sind nicht im Widerspruch zur Struktur des 4-Vinyl-2,4-di-methoxycarbonyl-1-cyclohexens (**29**).  
 C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (224,26) Ber. C 64,27 H 7,19% Gef. C 62,77 H 6,80%

*Reduktive Debromierung von γ-Bromtiglinsäure-methylester (3b).* Zu einer Lösung von 500 mg γ-Bromtiglinsäure-methylester (Reinheit 93%, aber frei von **5b**) in 10 ml Methanol wurden während 15 Min. unter Kühlung 500 mg NaBH<sub>4</sub> in Portionen auf einer Spatelspitze gegeben. Gleich danach wurde das klare Gemisch mit 15 ml 5-proz. HCl versetzt und mehrmals gut mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Destillation des Rückstandes bei 100–110°/740 Torr gab ein farbloses charakteristisch riechendes Öl, das mittels GC. als *Tiglinsäure-methylester (1b)* identifiziert wurde. In diesem Produkt liess sich kein Angelikasäure-methylester (**2b**) nachweisen. Ein gleich behandeltes Gemisch von 88% Angelikasäure-methylester (**2b**) und 12% Tiglinsäure-methylester (**1b**) erwies sich nach Rückisolierung im GC. als unverändert.

*Reduktive Debromierung von β'-Bromtiglinsäure-methylester (5b).* Bei Anwendung der gleichen Reduktionsmethode auf 500 mg β'-Bromtiglinsäure-methylester entstand ebenfalls ausschliesslich Tiglinsäure-methylester (**1b**).

*Isomerisierung von Angelikasäure und -ester in Tiglinsäure und -ester mit N-Bromsuccinimid.* Eine Lösung von 1,144 g Angelikasäure-methylester (**2b**) (GC.-rein) in 8 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde mittels einer 100-Watt-Glühbirne in Gegenwart von 0,012 mg N-Bromsuccinimid 3 Std. gekocht. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand im Kugelrohr bei 80–83°/~ 11 Torr destilliert: 0,88 g (77%), gemäss GC.-Analyse aus 12% Angelikasäure-methylester (**2b**) und 72% Tiglinsäure-methylester (**1b**) bestehend.

Analog wurde 1,0 g eines Gemisches von 76% Angelikasäure (**2a**) und 16% Tiglinsäure (**1a**) in Tetrachlorkohlenstoff (8 ml) mit einer katalytischen Menge N-Bromsuccinimid behandelt und wie oben aufgearbeitet. Der Rückstand (0,86 g) bestand aus 82% Tiglinsäure und nur noch 13% Angelikasäure. Die Zusammensetzung der Säuregemische wurde durch GC.-Analyse der mit Diazomethan hergestellten Methylester festgestellt.

Bei der gleichen Behandlung von 100-proz. Tiglinsäure (**1a**) ergab die GC.-Analyse des veresterten Produktes eine Zusammensetzung von 97% Tiglinsäure (**1b**) und 2% Angelikaester (**2b**). Das Gleichgewicht war also nach 3 Std. noch nicht erreicht.

Um zu zeigen, dass diese Isomerisierung nicht durch das Licht oder die Wärme verursacht wurde, kochte man eine Lösung von 1,5 g Angelikasäure-methylester (**2b**) in 8 ml Tetrachlorkohlenstoff mit einer 100-Watt-Glühbirne 3 Std. unter Rückfluss. Das durch Eindampfen und Destillation in guter Ausbeute erhaltene Produkt enthielt 88% Angelikasäure-methylester und nur 4% Tiglinsäure-methylester (**1b**).

*Bromierungen des Tiglinsäure-methylesters mit 2 Mol.-Äquiv. N-Bromsuccinimid.* Dreistündige Behandlung von Tiglinsäure-methylester (**1b**) mit 2,2 Äquiv. N-Bromsuccinimid in heissem Tetrachlorkohlenstoff, mit oder ohne Benzoylperoxid, mit oder ohne Licht, ergab jeweils das gleiche (2:1)-Gemisch von γ-Bromtiglinsäure-methylester (**3b**) und β'-Bromtiglinsäure-methylester (**5b**) wie bei den Bromierungen unter den gleichen Bedingungen mit nur 1,1 Mol.-Äquiv. N-Bromsuccinimid. Im GC. erschienen noch zwei Substanzen im Ausmass von je etwa 2% bei höheren Retentionszeiten.

Wenn diese Bromierung mit 2,2 Äquiv. N-Bromsuccinimid unter den gleichen Bedingungen mit Benzoylperoxid im Dunkeln, jedoch während 15 Std., ausgeführt wurde, so liessen sich, nach dem Abfiltrieren des Succinimids, 68% eines farblosen Öls bei 46–85°/0,003 Torr destillieren, das den Bromgehalt eines Gemisches von Dibromiden aufwies.

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (271,9) Ber. Br 58,77% Gef. Br 58,34%

Nach dem GC. bestand dieses Öl aus mehreren Substanzen. Darunter könnten auch die stereoisomeren Formen von **23** sein.

*Bromierung von Tiglinsäure-methylester (1b) mit N-Bromacetamid (NBA).* Mit der Absicht, eventuell das  $\gamma/\beta'$ -Bromierungsverhältnis zu beeinflussen, wurde 1,2 g Tiglinsäure-methylester mit 1,6 g NBA in 8 ml  $\text{CCl}_4$  4 Std. unter Rückfluss gekocht. (Das NBA war einige Male aus  $\text{CHCl}_3$  umkristallisiert (Smp. 70–80°) und dann 15 Std. bei 50° im Vakuum getrocknet worden: Smp. 102 bis 103°.) Die beim Abkühlen verfestigte obenauf schwimmende Schicht wurde abfiltriert und mit  $\text{CCl}_4$  gewaschen. Filtrat und Waschchloroform wurden eingedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen und gut mit Wasser ausgewaschen. Der Rückstand aus dem Äther destillierte mit etwas Zersetzung im Kugelrohr bei 55–100°/11 Torr; Ausbeute 1,1 g, die gemäss GC.-Analyse aus 4% Ausgangsmaterial, 11%  $\beta'$ -Bromtiglinsäure-methylester (**5b**), 22%  $\gamma$ -Bromtiglinsäure-methylester (**3b**), 58% eines Dibromides-A und 5% eines Dibromides-B bestanden. Das Hauptprodukt dieser Reaktion, das Dibromid-A, wanderte im GC. an der gleichen Stelle wie das Produkt der Trimethylanilinium-perbromid-Bromierung von Tiglinsäure-methylester. Es wurde nicht weiter gereinigt und seine Struktur nicht sichergestellt.

Die gleiche Reaktion in  $\text{CHCl}_3$  gab eine homogene Reaktionslösung, führte aber zu denselben Produkten in den gleichen Ausbeuten.

*Bromierung von Tiglinsäure-methylester (1b) mit N-Bromsuccinimid in Dimethylformamid.* Eine Lösung von 1,14 g **1b** und 2,03 g NBS in 8 ml Dimethylformamid wurde nach 11 Tagen Stehen bei Zimmertemperatur mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und 6mal mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand destillierte im Kugelrohr bei 65–100°/11 Torr; Ausbeute 1,4 g (48%). Das GC. zeigt nur eine Bande, welche genau dem Dibromid-A entsprach, das mit Trimethylanilinium-perbromid oder als Hauptprodukt mit NBA in  $\text{CCl}_4$  entstanden war.

*Bromierung von Tiglinsäure-methylester (1b) mit Trimethylanilinium-perbromid.* Zu einer Lösung von 0,99 g (8,7 mMol) **1b** in 3 ml Tetrahydrofuran wurde eine Lösung von 3,5 g (9,3 mMol) Trimethylanilinium-perbromid in 22 ml Tetrahydrofuran während 25 Min. getropft. Im zunächst klaren Gemisch trat nach 4–5 stdg. Rückflusskochen ein erheblicher Niederschlag auf, welcher abfiltriert wurde. Der beim Eindampfen des Filtrates erhaltene Rückstand ergab durch Destillation im Kugelrohr bei 60–100°/9 Torr 1,93 g (80%) *threo*- $\alpha$ -Methyl- $\alpha,\beta$ -dibrom-buttersäure-methylester (**22**), welcher nach GC. auf einer Siliconöl-Kolonnen bei 122° zu etwa 93% rein war. IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 5,73  $\mu$ ; keine Absorption bei 6,07  $\mu$ .

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Br}_2$  (273,94) Ber. Br 58,34% Gef. Br 55,38%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. J. Pratt, Dissertation, Wayne State University, Detroit, Michigan 1954.
- [2] H. H. Inhoffen, S. Bork & U. Schwieter, Liebigs Ann. Chem. 580, 1 (1953); H. H. Inhoffen, O. Isler, G. van der Bey, G. Raspe, P. Zeller & R. Ahrens, *ibid.* 580, 17 (1953).
- [3] K. Ziegler, A. Spaeth, E. Schaaf, W. Schumann & E. Winkelmann, Liebigs Ann. Chem. 551, 118 (1942); G. Wittig & F. Vidal (W. Kairies), Chem. Ber. 81, 368 (1948); A. Wohl, Ber. deutsch. chem. Ges. 52, 51 (1919); H. Schmid & P. Karrer, Helv. 29, 574 (1946).
- [4] E. Buchta & G. Scheuerer, Angew. Chem. 65, 422 (1953); Chem. Ber. 89, 1002 (1956).
- [5] H. H. Inhoffen, H. J. Krause & S. Bork, Liebigs Ann. Chem. 585, 132 (1954).
- [6] F. Korte & O. Behner, Chem. Ber. 89, 2675 (1956).
- [7] A. S. Dreiding & R. J. Pratt, J. Amer. chem. Soc. 75, 3717 (1953).
- [8] A. Löffler, R. J. Pratt, J. Pucknat, G. Gelbard & A. S. Dreiding, Chimia 23, 413 (1969); A. Löffler, R. J. Pratt, J. Pucknat & A. S. Dreiding, unveröffentlichte Resultate.
- [9] A. Löffler, F. Norris, W. Taub, K. L. Svanholt & A. S. Dreiding, Helv. 53, 403 (1970).
- [10] R. R. Fraser, Canad. J. Chemistry 38, 549 (1960).
- [11] «High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectra Catalog», I, Nr. 61 (Varian Associates, Palo Alto).
- [12] «High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy», herausgeg. von J. W. Emsley, J. Feeney & L. H. Sutcliffe, Bd 2, S. 739, Pergamon Press.
- [13] R. R. Fraser & D. E. McGreer, Canad. J. Chemistry 39, 505 (1961).
- [14] L. M. Jackman & R. H. Wiley, Proc. chem. Soc. 1958, 196; J. chem. Soc. 1960, 2881, 2886.

- [15] «High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectra Catalog», I, Nr. 114 (*Varian Associates*, Palo Alto).
- [16] *M. D. Nair & R. Adams*, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 3787 (1960); *J. W. K. Burrell, L. M. Jackman & B. C. L. Weedon*, *J. chem. Soc.* **1959**, 263; *J. A. Elridge*, *ibid.* **1959**, 474; *M. S. Barber, L. M. Jackman & B. C. L. Weedon*, *Proc. chem. Soc.* **1960**, 23; *S. Fujiwara, H. Shimizu, Y. Araba & S. Akahori*, *Bull. chem. Soc. Japan* **33**, 428 (1960).
- [17] *L. Falkowski, H. Chmara & E. Borkowski*, *Roczniki Chem.* **39**, 97 (1965) [*Chem. Abstr.* **63**, 2892 (1965)].
- [18] *R. N. Gedye & A. Nechwatal*, *J. chem. Soc.* **1964**, 5925; *A. Bruylants*, *Bull. Soc. chim. belges* **59**, 107 (1950); *E. Ucciani, J. Chonteau & M. NauDET*, *Bull. Soc. chim. France* **1960**, 1511; *B. P. McGrath, J. M. Tedder*, *Proc. chem. Soc.* **1961**, 80; *P. Couvreur & A. Bruylants*, *Bull. Soc. chim. belges* **61**, 253 (1952).
- [19] *G. G. Bloomfield*, *J. chem. Soc.* **1944**, 117; *J. Adam, P. A. Gosselain & P. Goldinger*, *Bull. Soc. chim. belges* **65**, 523 (1956); *E. J. Corey*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 2251 (1953); *R. E. Pearson & J. C. Martin*, *ibid.* **85**, 354, 3142 (1963); *G. A. Russel, Ch. Deboer & K. M. Desmond*, *ibid.* **85**, 365 (1963); *G. A. Russel & K. M. Desmond*, *ibid.* **85**, 3139 (1963); *G. A. Russel & Ch. Deboer*, *ibid.* **85**, 3136 (1963); *Ch. Walling, A. L. Rieger & D. D. Tanner*, *ibid.* **85**, 3129 (1963); *Ch. Walling & A. L. Rieger*, *ibid.* **85**, 3134 (1963).
- [20] *R. Grewe & I. Hinrichs*, *Chem. Ber.* **97**, 443 (1964).
- [21] *R. Rambaud*, *Bull. Soc. chim. France* [5] **1**, 1335 (1934).
- [22] *R. E. Buckles & G. V. Mock*, *J. org. Chemistry* **15**, 680 (1950); *A. S. Dreiding & R. J. Pratt*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 1902 (1954).
- [23] *J. Munch-Petersen*, *J. org. Chemistry* **22**, 170 (1957).

## 46. Thermische Lactonisierung von Estern $\gamma$ -Brom- $\alpha, \beta$ -ungesättigter Carbonsäuren zu $\Delta^\alpha$ -Butenoliden.

### Direkte $\gamma$ -Bromierung von $\alpha, \beta$ -ungesättigten Säuren.

A. Löffler<sup>1)</sup>, F. Norris<sup>2)</sup>, W. Taub<sup>2)</sup>, K. L. Svanholt<sup>3)</sup> und A. S. Dreiding<sup>3)</sup>

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich,  
und The Weizmann Institute of Science, Rehovot

(7. I. 1970)

*Summary.* By heating with iron powder at 120–150° some  $\gamma$ -bromo- $\alpha, \beta$ -unsaturated carboxylic methyl esters, and, less smoothly, the corresponding acids, were lactonized to  $\Delta^\alpha$ -butenolides with elimination of methyl bromide. The following conversions have thus been made: methyl  $\gamma$ -bromocrotonate (**1c**) and the corresponding acid (**1d**) to  $\Delta^\alpha$ -butenolide (**8a**), methyl  $\gamma$ -bromotiglate (**3c**) and the corresponding acid (**3d**) to  $\alpha$ -methyl- $\Delta^\alpha$ -butenolide (**8b**), a mixture of methyl *trans*- and *cis*- $\gamma$ -bromosenecioate (**7c** and **7e**) and a mixture of the corresponding acids (**7d** and **7f**) to  $\beta$ -methyl- $\Delta^\alpha$ -butenolide (**8c**). The procedure did not work with methyl *trans*- $\gamma$ -bromo- $\Delta^\alpha$ -pentenoate (**5c**) nor with its acid (**5d**).

Most of the  $\gamma$ -bromo- $\alpha, \beta$ -unsaturated carboxylic esters (**1c**, **7c**, **7e** and **5c**) are available by direct N-bromosuccinimide bromination of the  $\alpha, \beta$ -unsaturated esters **1a**, **7a** and **5a**; methyl  $\gamma$ -bromotiglate (**3c**) is obtained from both methyl tiglate (**3a**) and methyl angelate (**4a**), but has to be separated from a structural isomer. The  $\gamma$ -bromo- $\alpha, \beta$ -unsaturated esters are shown by NMR. to have the indicated configurations which are independent of the configuration of the  $\alpha, \beta$ -unsatur-

<sup>1)</sup> Organisch-chemisches Institut, Universität Zürich, 1963–1964; The Weizmann Institute, Rehovot.

<sup>2)</sup> The Weizmann Institute, Rehovot.

<sup>3)</sup> Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich.