

- [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 γ -Brom- α, β -ungesättigter Carbonsäuren zu Δ^α -Butenoliden.

Direkte γ -Bromierung von α, β -ungesättigten Säuren.

A. Löffler¹⁾, F. Norris²⁾, W. Taub²⁾, K. L. Svanholt³⁾ und A. S. Dreiding³⁾

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 γ -bromo- α, β -unsaturated carboxylic methyl esters, and, less smoothly, the corresponding acids, were lactonized to Δ^α -butenolides with elimination of methyl bromide. The following conversions have thus been made: methyl γ -bromocrotonate (**1c**) and the corresponding acid (**1d**) to Δ^α -butenolide (**8a**), methyl γ -bromotiglate (**3c**) and the corresponding acid (**3d**) to α -methyl- Δ^α -butenolide (**8b**), a mixture of methyl *trans*- and *cis*- γ -bromosenecioate (**7c** and **7e**) and a mixture of the corresponding acids (**7d** and **7f**) to β -methyl- Δ^α -butenolide (**8c**). The procedure did not work with methyl *trans*- γ -bromo- Δ^α -pentenoate (**5c**) nor with its acid (**5d**).

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

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

²⁾ The Weizmann Institute, Rehovot.

³⁾ Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich.

ated esters used; the bromination always leads to the more stable configuration, usually the one with the bromine-carrying carbon *anti* to the carboxylic ester group; an exception is methyl γ -bromo-senecioate, for which the two isomers (*cis*, **7e**, and *trans*, **7d**) have about the same stability.

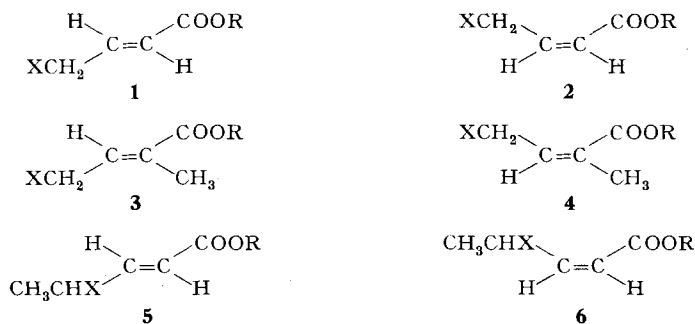
The N-bromosuccinimide bromination of the α,β -unsaturated carboxylic acids **1b**, **3b**, **4b**, **5b** and **7b** is shown to give results entirely analogous to those with the corresponding esters. In this way γ -bromocrotonic acid (**1d**), γ -bromotiglic acid (**3d**), *trans*- and *cis*- γ -bromosenecioic acid (**7d** and **7f**) as well as *trans*- γ -bromo- Δ^{α} -pentenoic acid (**5d**) have been prepared.

Iron powder seems to catalyze the lactonization by facilitating both the elimination of methyl bromide (or, less smoothly, hydrogen bromide) and the rotation about the double bond.

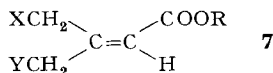
α -Methyl- Δ^{α} -butenolide (**8b**) was converted to 1-benzyl-(**9a**), 1-cyclohexyl-(**9b**), and 1-(4'-picolyl)-3-methyl- Δ^{β} -pyrrolin-2-one (**9c**) by heating at 180° with benzylamine, cyclohexylamine, and 4-picolylamine.

The butenolide **8b** showed cytostatic and even cytotoxic activity; in preliminary tests, no carcinogenicity was observed. Both **8b** and **9c** exhibited little toxicity.

Einleitung. – Bei der Bromierung [1] einiger α,β -ungesättigter Carbonsäureester mittels N-Bromsuccinimid wurde gelegentlich das Auftreten geringer Mengen von Δ^{α} -Butenoliden bemerkt [2] [3] [4]. Da dieses Ringsystem in verschiedenen Naturprodukten anzutreffen ist [5] und da auch einige einfachere Δ^{α} -Butenolide physiologisch aktiv sind [6], untersuchten wir diese Nebenreaktion. Dabei wurde eine katalytische Methode zur Lactonisierung von gewissen leicht zugänglichen γ -Brom- α,β -ungesättigten Estern entwickelt, welche von der Konfiguration⁴⁾ an der Doppelbindung unabhängig ist. Unsere Versuche beschränkten sich auf γ -Bromcrotonsäuremethylester und seine einfachen Methylderivate. Die neue Synthese der Δ^{α} -Butenolide **8a**, **8b** und **8c** kann unter Umständen gewisse Vorteile gegenüber den bisher bekannten [8] [9] [10] [11] Methoden bieten.



a X = H, R = CH₃
b X = H, R = H
c X = Br, R = CH₃
d X = Br, R = H



a X = H, Y = H, R = CH₃ **e** X = Br, Y = H, R = CH₃
b X = H, Y = H, R = H **f** X = Br, Y = H, R = H
c X = H, Y = Br, R = CH₃ **g** X = Br, Y = Br, R = CH₃
d X = H, Y = Br, R = H **h** X = Br, Y = Br, R = H

4) Die *trans*- bzw. *cis*-Bezeichnung hält sich im folgenden an die Prioritäten der Sequenzregel [7] und definiert somit die *anti*- bzw. *syn*-Lage der durch diese Regel bevorzugten Substituenten an beiden Enden der Doppelbindung.

Die Konfiguration der γ -Brom- α,β -ungesättigten Carbonsäureester. – Bei der Lactonisierung muss eine *cis*^{a)}-Konfiguration an der Doppelbindung durchlaufen werden. Es war deshalb nötig, die Konfiguration der γ -Brom- α,β -ungesättigten Ester genau zu kennen. Die allylischen Bromierungen von Estern der Croton- (**1a**) [1] [3], Isocroton- (**2a**) [3], Tiglin- (**3a**) [12] [13] [14] [15] [16], Angelika- (**4a**) [14] [16], Senecio- (**7a**) [1] [17] und *trans*- Δ^{α} -Penten- (**5a**) [18] [19] [20]-säuren sind wohlbekannt. In Übereinstimmung mit der Theorie, dass solche Reaktionen in apolaren Lösungsmitteln radikalischer Natur sind [21], hat man verschiedentlich schnelle Isomerisierungen an der Doppelbindung beobachtet [16] [22], insbesondere auch im Falle der Isomerenpaare Croton- (**1a**)/Isocroton- (**2a**) [3] und Tiglin- (**3a**)/Angelika-säure-

Tabelle 1. NMR.-Signale der γ -Brom- Δ^{α} -alkensäuren und deren Methylester (in CDCl_3 oder CCl_4), welche zur Zuordnung der Konfiguration gebraucht wurden

Säure oder Ester	Konfiguration ^{d)}	Chemische Verschiebungen (δ) H $_{\beta}$ ^{a)} H $_{\alpha}$ ^{a)} H $_{\gamma}$ ^{a)} CH $_3$ ^{a)}	Kopplungs- konstanten (Hz)		
			$J_{\alpha\beta}$ ^{b)}	$J_{1,2}$ ^{c)}	$J_{1,3}$ ^{d)}
$\begin{array}{c} \beta\text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{BrCH}_2 \\ \gamma \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{COOR} \\ \text{H}_x \end{array}$	d R = H <i>trans</i>	7,12 6,01 4,00 –	15,1	7,1	1,1
	c R = CH $_3$	7,02 6,08 4,06 –	15,1	7,1	–
$\begin{array}{c} \beta\text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{BrCH}_2 \\ \gamma \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{COOR} \\ \text{CH}_3 \end{array}$	d R = H <i>trans</i>	6,98 – 3,99 1,91	–	8,3	1,7
	c R = CH $_3$	6,84 – 4,01 1,90	–	8,5	1,7
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{BrCH}_2 \\ \gamma \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{COOR} \\ \text{H}_x \end{array}$	d R = H <i>trans</i>	– 5,98 3,95 2,31	–	–	1,2
	c R = CH $_3$	– 6,01 4,01 2,28	–	–	1,2
$\begin{array}{c} \gamma \\ \text{BrCH}_2 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{COOR} \\ \text{H}_x \end{array}$	f R = H <i>cis</i>	– 5,78 4,51 2,11	–	–	1,2
	e R = CH $_3$	– 5,83 4,60 2,07	–	–	1,2
$\begin{array}{c} \beta\text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3-\text{CH} \\ \\ \text{Br} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{COOR} \\ \text{H}_x \end{array}$	d R = H <i>trans</i>	7,19 5,96 4,72 1,85	15,1	7,8	–
	c R = CH $_3$	7,07 5,98 4,79 1,81	15,1	8	–

a) Die Zuordnung der Signale ergab sich aus den im exper. Teil angegebenen Multiplizitäten.

b) $J_{\alpha\beta}$: $-\text{HC}=\text{CH}$; c) $J_{1,2}$: $=\text{CH}-\text{CH}-$; d) $J_{1,3}$: $-\text{HC}=\text{C}-\text{CH}-$.

methylester (**4a**) [16]⁵⁾. Man darf also annehmen, dass das *cis/trans*-Isomerenverhältnis bei den Produkten der N-Bromsuccinimid-Bromierung von α,β -ungesättigten

5) In der Literatur ist nur ein Fall beschrieben, wo eine solche Isomerisierung nicht aufzutreten schien [14]. Später wurde aber gezeigt [16], dass sowohl aus Angelikasäure-(**4a**), wie auch aus Tiglinsäure-methylester (**3a**) dasselbe Gemisch entstand, und dass sich die zwei Produkte nicht in der Konfiguration (beide gehören zur Tiglinserie), sondern in der Konstitution (Stellung des Broms, nämlich γ im einen und β' im anderen, unterschieden. Bei dem vor kurzem veröffentlichten Strukturbeweis [15] dieses Tiglinester-Bromierungsproduktes wurde also nur das γ -Brom-Isomere (**3c**) erfasst.

Estern thermodynamisch kontrolliert ist, so dass die konfigurative Reinheit der Edukte bei dieser Reaktion keine Rolle spielt.

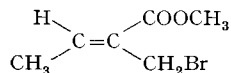
Wir haben das *cis/trans*-Isomerenverhältnis und die Konfigurationen der allylischen Bromierungsprodukte von **1a**, **3a**, **4a**, **5a** und **7a** gas-chromatographisch und NMR.-spektroskopisch überprüft. Die letztere Methode ist hier besonders geeignet, da die Bromverbindungen wenige, voneinander relativ weit getrennte, und deshalb einfach aufgespaltene Signale zeigen. Weiterhin sind die NMR.-Spektren der Desbromoverbindungen **1a** bis **7a** sorgfältig studiert und interpretiert worden [23] [24] [25] [26], so dass man erwarten durfte, *cis*- und *trans*-Isomere auch in Mischspektren nebeneinander identifizieren zu können oder gegebenenfalls durch das Fehlen gewisser Signale von der Abwesenheit eines der Isomeren überzeugt zu werden.

Die NMR.-Spektren der einmal roh destillierten Produkte aus den N-Bromsuccinimid-Reaktionen zeigten je einen *einzig*en Bromester aus Croton- (**1a**) und *trans*- Δ^{α} -pentensäure-methylester (**5a**), jedoch *zwei* Produkte (Mengenverhältnis 2:1)⁶⁾ aus Tiglin- (**3a**) oder Angelika-säure-methylester (**4a**) [16], und ebenfalls *zwei* Produkte A und B⁷⁾ (Mengenverhältnis 3:2) aus Seneciosäure-methylester (**7a**). Die in Tabelle 1 angegebenen Signale lassen die folgenden Schlussfolgerungen über die Konfiguration der fünf γ -Bromester zu:

Für γ -Bromcroton- (**1c**) und γ -Brom- Δ^{α} -pentensäure-methylester (**5c**) ergab sich – in Übereinstimmung mit früheren Schlussfolgerungen auf anderer Basis [3] – die *trans*⁴⁾-Konfiguration aus der typischen [25] [26] *anti-periplanar*-Kopplungskonstante ($J_{\alpha\beta} = \sim 15$) der Vinylprotonen (*cis*-Formen haben $J_{\alpha\beta} = 11,5$ [25]) und aus der chemischen Verschiebung ($\delta = 7,02$) der β -Vinylprotonen (H *syn* zu COOR zeigen: $\delta = 6,7-7,1$; aber H *anti* zu COOR: $\delta = 6,0-6,3$) [23] [24]. Der letztere Faktor⁸⁾ erlaubte auch die Zuordnung [16] der *trans*⁴⁾-Konfiguration zum γ -Bromtiglinsäure-methylester (**3c**) ($\delta_{H\beta} = 6,84$).

Auch die γ -Protonen stehen unter einem unterschiedlichen Einfluss der COOR-Gruppe in *cis*- und *trans*-isomeren α,β -ungesättigten Estern ($\Delta\delta_{H\gamma/syn-anti} = 0,2$ bis $0,28$) [23]. Am klarsten zeigt sich dieser $H\gamma$ -Effekt in der Seneciosäure bzw. deren Methylester, wo beide Lagen (*syn* und *anti*) in einer Molekel auftreten ($\delta_{H\gamma/anti} = 1,93, 1,84$ und $\delta_{H\gamma/syn} = 2,18, 2,12$) [23] [26]. Die beiden isomeren (in Mischung ausgemessenen) γ -Bromseneciosäure-methylester weisen den gleichen Unterschied in den chemischen Verschiebungen der zwei Typen von γ -Protonen auf: A-Isomeres (60%): $\delta_{CH_3} = 2,28$ und $\delta_{CH_2Br} = 3,95$; B-Isomeres (40%): $\delta_{CH_3} = 2,07$ und $\delta_{CH_2Br} = 4,60$.

⁶⁾ Das in kleinerer Menge auftretende Produkt wurde als β' -Bromtiglinsäure-methylester erkannt [16].



⁷⁾ Dieser Beobachtung steht die früher beschriebene Interpretation [17] gegenüber, dass in Seneciosäure-methylester (**7a**) aus sterischen Gründen durch N-Bromsuccinimid ein Brom ausschliesslich in die *trans*⁴⁾-Methylgruppe eingeführt wird.

⁸⁾ Dieser Effekt wird dem induzierten Kreisstrom der COOR-Gruppe zugeschrieben, die vorwiegend in der koplanaren Anordnung gedacht ist. Da der diamagnetische Effekt eine Funktion des Abstandes vom Zentrum dieser anisotropen Gruppe ist, finden sich die NMR.-Signale der *syn* zur COOR-Gruppe situierten Protonen in den α,β -ungesättigten Säuren und Estern bei tieferem Feld als diejenigen der *anti*-gelegenen [23].

Das A-Isomere ist also offenbar die *trans*⁴)- (**7c**) und B die *cis*⁴)-Form (**7e**)⁷). Daraus ergibt sich für diesen Fall $\Delta\delta_{\text{CH}_3/\text{syn-anti}} = 0,21$ und $\Delta\delta_{\text{CH}_2\text{Br}/\text{syn-anti}} = 0,65$ ⁹).

Weiter oben wurde für γ -Bromcroton- (**1c**) und γ -Bromtiglin-säure-methylester (**3c**) die *trans*⁴)-Konfiguration bestätigt. Die chemischen Verschiebungen der NMR.-Signale der somit *anti* zu COOR gelegenen CH₂Br-Protonen ($\delta = 4,06$ und $4,01$) stimmen gut mit derjenigen ($\delta = 4,01$) des *trans*- γ -Bromseneciosäure-methylesters überein¹⁰).

Im Rohbromierungsprodukt des Senecioesters **7a** zeigte das NMR.-Spektrum auch die Gegenwart einer kleinen Menge γ, γ' -Dibromseneciosäure-methylester (**7g**) (siehe exper. Teil). Es ist von Interesse, dass unter den gleichen Bedingungen der Tiglinsäure-methylester (**3a**) kein Dibromierungsprodukt bildete.

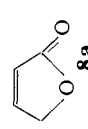
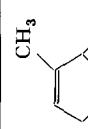
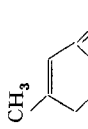
Direkte Bromierung von α, β -ungesättigten Säuren. – Angeregt durch eine zur Erklärung der Lactonisierungs-Nebenreaktion erwogenen Hypothese, dass das bei der allylischen Bromierung auftretende Radikal etliche Drehungen um die α, β -Bindung mitmachen und somit hie und da einen Sauerstoff der COOR-Gruppe unter Ausstossung eines R-Radikals angreifen könnte, haben wir die Wirkung von N-Bromsuccinimid auf die α, β -ungesättigten Säuren untersucht. Wir zogen in Betracht, dass die Möglichkeit der Entfernung eines H- anstatt eines CH₃-Radikals den letzten Schritt begünstigen würde. Dies war aber nicht der Fall; im Gegenteil, die Säuren liessen sich ebenso – ohne erhebliche Lactonisierung – in γ -Bromderivate überführen wie die Ester¹¹). Interessanterweise scheinen die sauren Carboxylgruppen auf den Verlauf der radikalischen Bromierung im apolaren Tetrachlorkohlenstoff keinen Einfluss zu haben. Die Resultate waren nämlich auch in bezug auf Ausbeute, Bromierungsstelle und Konfiguration gleich wie bei den Methylestern: Crotonsäure (**1b**) lieferte *trans*⁴)- γ -Bromcrotonsäure (**1d**); Tiglinsäure (**3b**) und Angelikasäure (**4b**) gaben ein 2:1 Gemisch von γ -Bromtiglinsäure (**3d**) und β' -Bromtiglinsäure⁶) [16]; Seneciosäure (**7b**) lieferte ein 6:4 Gemisch⁷) von *trans*⁴)- und *cis*⁴)- γ -Bromseneciosäure (**7d** und **7f**), und *trans*- Δ^{α} -Pentensäure (**5b**) wurde in *trans*⁴)- γ -Brom- Δ^{α} -pentensäure (**5d**) umgewandelt. Wir charakterisierten die teilweise schon früher durch HBr-Hydrolyse der entsprechenden Ester [1] [16] [18] [31] bekannten Bromsäuren durch ihre NMR.-Spektren (siehe Tabelle 1 und exper. Teil) und durch NMR.- und gaschromatographischen Vergleich der mit Diazomethan erhaltenen Methylester. Die zwei γ -Bromseneciosäuren (**7d** und **7f**) wurden als Gemisch untersucht, in dem auch ein wenig γ, γ' -Dibromseneciosäure (**7b**) enthalten war.

Die Bromierungen der Säuren bestätigen die Schlussfolgerungen, a) dass die N-Bromsuccinimid-Bromierung einer thermodynamischen Kontrolle der Konfiguration an der Doppelbindung folgt, b) dass eine β -Alkylgruppe in Konkurrenz mit einem

⁹) Der höhere $\Delta\delta_{\text{syn-anti}}$ -Wert für die CH₂Br-Gruppe (0,65) relativ zu demjenigen für die CH₃-Gruppe (0,2–0,28 [23] [24] [25]) ist vielleicht einer stärkeren Population von Konformeren (um die β, γ -Bindung) mit einem γ -Wasserstoff nahe bei COOR zuzuschreiben, wenn ein raumbesprechender Substituent am C γ gebunden ist. Ein ebenfalls höherer $\Delta\delta_{\text{syn-anti}}$ -Wert (0,40) wird für die Methylenprotonen in der –CH₂CH₃-Gruppe der isomeren Δ^{α} -Pentensäureester vorgefunden [25].

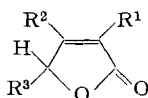
¹⁰) In dem von *Haefliger & Petrzilka* [27] beschriebenen γ -Bromisopropyliden-malonsäure-diäthylester, in dem die CH₂Br- und auch die CH₃-Gruppe sowohl *syn* wie auch *anti* zu einem COOR liegen, findet man die NMR.-Signale der γ -Protonen ($\delta_{\text{CH}_3} = 2,15$; $\delta_{\text{CH}_2\text{Br}} = 4,28$) halbwegs zwischen den entsprechenden Werten der zwei γ -Bromsenecioestern (**7c** und **7e**).

Tabelle 2. Thermische Lactonisierungen von γ -Brom- Δ^{α} -albinsäuren und deren Methylestern mit und ohne Eisenpulver

Edukt	Katalysator	Temp. °C	Zeit (Min.)	Ausbeute Produkt %	NMR.			
					CH ₃	H α	H β H γ	
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{l} \text{COOR} \\ \text{H} \end{array}$	Fe	124-150	60	 8a	-	6,15	7,61	4,92
	Fe	70-105	70		38	1 Pr.	1 Pr.	2 Pr.
	keiner	150	600		29			
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{l} \text{COOR} \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Fe	125-130	30	 8b	1,87	-	7,24	4,73
	Fe	110-150	150		45	3 Pr.	1 Pr.	2 Pr.
	keiner	160	960		~20			
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{l} \text{COOR} \\ \text{H} \end{array} + \begin{array}{c} \text{BrCH}_2 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{l} \text{COOR} \\ \text{H} \end{array}$	Fe	116-125	50	 8c	2,14	5,82	-	4,74
	Fe	75-82	40		59	3 Pr.	1 Pr.	2 Pr.
	keiner	95-130	120		65			

β -Wasserstoffatom die *anti*-Lage zu COOR stark vorzieht, und c) dass eine CH_2Br - und CH_3 -Gruppe in bezug auf diese Konkurrenz sich ungefähr die Waage halten. Ein wesentlicher Stabilitätsunterschied zweier Konfigurationen an einer Doppelbindung kommt erst dann zum Ausdruck, wenn sich an beiden Enden der Doppelbindung ein Gruppenpaar von verschiedener Raumbeanspruchung (inkl. aller abstossenden Wechselwirkungen) befindet. Die Gruppenpaare (Substituent grösserer Raumbeanspruchung voran) COOR/H, COOR/ CH_3 , CH_2CH_3 /H, CH_3 /H, CH_2Br /H, CHBrCH_3 /H und COOR/ CH_2Br [16] scheinen dieser Anforderung zu genügen, nicht aber die Paare $\text{CH}_2\text{Br}/\text{CH}_3$ und CN/H ¹²⁾. Die Raumbeanspruchung des trigonalen COOR im Vergleich zu linearen CN und auch zu CH_3 lässt sich durch eine bevorzugt koplanare Anordnung des ersteren (in Konjugation) rationalisieren. Die veresternde Alkylgruppe scheint hier zu dieser Raumbeanspruchung keinen wesentlichen Beitrag zu leisten.

Lactonisierungen. – Lactonisierungen von γ -Bromestern unter Abspaltung von Alkylbromid sind schon seit langem bekannt [33], allerdings nur in Fällen, wo eine dem cyclischen Übergangszustand nahe Konformation entweder vorgegeben [13] oder leicht erreichbar [34] [35] ist. Die bei der N-Bromsuccinimid-Bromierung unter thermodynamischer Kontrolle entstehenden Produkte haben aber vorwiegend die *trans*⁴⁾-Konfiguration (siehe Abschnitt 1). Dass die dabei manchmal als Nebenreaktion auftretende Lactonisierung einer kleinen Konzentration des *cis*⁴⁾-Isomeren zuzuschreiben ist, darf auf Grund der oben beschriebenen Isolierung der *cis*- γ -Brom-



- 8a** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$
b $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$
c $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{CH}_3$

seneciosäure (**7f**) und ihres Methylesters (**7e**) (siehe auch [13]) ausgeschlossen werden. Die Lactonisierung kann auch nicht über ein Zwischenprodukt der allylischen Bromierung erklärt werden, da a) die thermische Lactonisierung nicht radikalisch verläuft [34], b) Ester mit drehbaren α, β -Bindungen und γ -Radikalstellen [36] sich nicht lactonisieren und c) die allylische Bromierung α, β -ungesättigter Säuren nicht mehr Lacton bildet als die der entsprechenden Ester (siehe oben).

Es bleibt die Interpretation, dass die bei der allylischen Bromierung in kleinen Mengen auftretenden Lactone einer rein thermischen Cyclisierung, aber mit Umklappen der Doppelbindung, zuzuschreiben ist. Tatsächlich haben wir festgestellt, dass γ -Bromcroton- (**1c**) und γ -Bromtiglin-säure-methylester (**3c**) beim Erwärmen während 10–16 Stunden auf $140\text{--}160^\circ \text{A}^2$ -Butenolid (**8a**) bzw. sein α -Methylderivat **8b** bilden¹³⁾. Eine wesentlich glattere Lactonisierung findet *unter dem katalytischen Ein-*

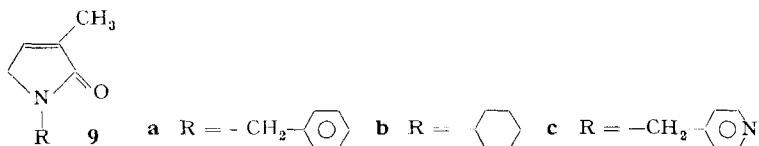
¹¹⁾ Die allylische Bromierung von α, β -ungesättigten Säuren (Crotonsäure und β -Cyclogeraniumsäure) anstelle von Estern wurde schon in den allerersten Studien dieser Reaktion erwähnt [28] [29], allerdings eher als präparativer Misserfolg oder dann ohne Erwähnung eines Erfolgs. Seit her scheint sie nur wenig Anwendung gefunden zu haben (siehe [30]).

¹²⁾ Bei der N-Bromsuccinimid Bromierung von Crotonnitril entstand ein Gemisch der *trans*- und *cis*-Isomeren [32].

¹³⁾ M.G. Ettliger und D.L. Stephenson haben die rein thermische Lactonisierung des γ -Bromcrotonsäure-äthylesters beschrieben (s. [37]). Wir danken Prof. Ettliger für die Mitteilung dieses Resultates.

fluss von Eisenpulver statt. Die Reaktionsbedingungen und die Produkte von einigen Lactonisierungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Einzig mit *trans*- γ -Brom- Δ^{α} -pentensäure (**5d**) und mit deren Methylester (**5c**) gelang diese Reaktion nicht. Die katalytische Wirkung von Eisen auf die Lactonisierung von γ -Bromestern wurde von Mayer & Treibs [38] entdeckt. Offenbar hat dieser Katalysator auch eine Wirkung auf das Umklappen der Doppelbindung.

Pyrrrolinone. – Da wir erhebliche Mengen des α -Methyl- Δ^{α} -butenolids (**8b**) zur Verfügung hatten, untersuchten wir noch seine Reaktion mit primären Aminen bei 180°. Dabei bildeten sich Pyrrrolinone in 11- bis 30-proz. Ausbeute. Mit Benzylamin



entstand 1-Benzyl-3-methyl- Δ^{β} -pyrrolin-2-on (**9a**), mit Cyclohexamin 1-Cyclohexyl-3-methyl- Δ^{β} -pyrrolin-2-on (**9b**) und mit 4-Picolylamin das wasserlösliche 1-(4-Picolyl)-3-methyl- Δ^{β} -pyrrolin-2-on (**9c**).

Interessant ist unter Umständen der Mechanismus dieser Pyrrrolinon-Bildung. Es ist noch nicht bekannt, ob die α,β -Doppelbindung im Verlauf der ganzen Reaktion an ihrer Stelle bleibt, oder ob sie intermediär in die β,γ -Stellung wandert.

Pharmakologische Untersuchungen. – Ein Butenolid (**8b**) und ein Pyrrrolinon (**9c**) wurden im Pharmakologischen Institut der *Friedrich Wilhelm's* Universität in Bonn (Prof. Dr. R. Domenjoz und PD Dr. K. Karzel) hinsichtlich Toxizität und cytostatischer Wirkung mit folgenden Resultaten geprüft:

Toxizität (Maus, i.v.): DL 50 für α -Methyl- Δ^{α} -butenolid (**8b**) = 1000 mg/kg; DL 50 für 1-(4-picolyl)-3-methyl- Δ^{β} -pyrrolin-2-on (**9c**) = 452 mg/kg.

Cytostatischer Effekt (Ehrlich-Ascitestumorzellen): α -Methyl- Δ^{α} -butenolid (**8b**) bewirkte bei 22-stdg. Inkubation in der Konzentration von 1000 $\mu\text{g/ml}$ ein partielles Absterben der Zellen und in den Konzentrationen von 100 bis 0,1 $\mu\text{g/ml}$ eine leichte Hemmung der Zellvermehrung. 1-(4-Picolyl)-3-methyl- Δ^{β} -pyrrolin-2-on (**9c**) bewirkte bei 22-stdg. Inkubation in der Konzentration von 1000 $\mu\text{g/ml}$ eine starke Hemmung der Zellvermehrung. Die Konzentrationen von 100 $\mu\text{g/ml}$ und darunter hatten keinen Einfluss auf die Zellvermehrung.

Dr. N. Training, Department of Experimental Biology, Weizmann Institute, Rehovot, fand in vorläufigen Versuchen mit nur 15 Mäusen (Swiss, weibl., 10 Monate alt), nach Injektion von je 0,25 ml einer 2,5-proz. Lösung von α -Methyl- Δ^{α} -butenolid (**8b**) in Wasser, kein häufigeres Auftreten von Tumoren als in 27 Kontrolltieren.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Firma F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, für eine Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. – Die NMR.-Spektren wurden in unserem Kernresonanzlaboratorium (Leitung Prof. W. v. Philipsborn) und die IR.-Spektren in unserem Mikrolaboratorium (Leitung H. Frohofer) gemessen. Auch die Elementaranalysen stammen aus unserem Mikrolaboratorium.

Die *Smp.* wurden in einem Büchi-Schmelzpunktapparat (System Dr. Tottoli) gemessen und sind unkorrigiert.

IR-Spektren: Die Banden der IR-Spektren sind in μ angegeben, wobei w = schwache, m = mittlere und s = starke Banden bedeuten.

NMR-Spektren: Die Signale der NMR-Spektren (aufgenommen mit einem Varian-A-60- oder -A-100-Spektrometer) sind wie folgt beschrieben: *NMR.* (Lösungsmittel): δ -Wert in ppm/Multiplizität (Aufspaltung in Hz), Anzahl der Protonen (Zuordnung). Die δ -Werte beziehen sich auf internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$). Symbole für Multiplizität: S = Singlett, D = Dublett, T = Triplett, Q = Quartett, M = Multiplett; b = breit, g = gespalten, s = strukturiert.

Die *gas-chromatographischen Analysen (GC.)* wurden in einem Perkin-Elmer-Fraktometer mit Thermistoren-Detektor auf einer 2-m-Säule von Celit mit 15% Siliconöl bei einer Heliumgeschwindigkeit von 4,5 ml/min analysiert. Bei 98–102° erschienen die folgenden Substanzen ungefähr nach den angegebenen Zeiten: Crotonsäure-methylester (**1a**) 0,9; Seneciosäure-methylester (**7a**) 1,4; Δ^{α} -Pentensäure-methylester (**5a**) 1,55; γ -Bromcrotonsäure-methylester (**1c**) 4,8; *cis*- γ -Bromseneciosäure-methylester (**7e**) 6,4; *trans*- γ -Bromseneciosäure-methylester (**7c**) 7,4 Min. – Für semi-quantitative GC.-Analysen wurden nur frisch im Kugelrohr bei einem relativ schmalen Temperaturbereich destillierte Proben verwendet. Die Flächeninhalte aller beobachteten Schreiberschläge wurden durch Multiplikation der Höhe mit der Halbhochbreite bestimmt. Der Anteil des Flächeninhaltes eines jeden Signales am Gesamtflächeninhalt galt als Grundlage für die Abschätzung des Gewichtanteils (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 für die wichtigsten Schlussfolgerungen fast immer nur gleiche Substanztypen verglichen werden, kann man diese vereinfachende Annäherung gelten lassen.

N-Bromsuccinimid-Bromierung von Crotonsäure-methylester und methylierten Derivaten. – Crotonsäure-methylester oder ein methyliertes Derivat wurde nach dem Verfahren von Ziegler *et al.* [1] mit 1,1 Moläquivalent N-Bromsuccinimid in 10 Volumen von gut getrocknetem Tetrachlorkohlenstoff mittels einer starken Glühbirne solange unter Rückfluss erwärmt, bis sich alles N-Bromsuccinimid zu an der Oberfläche schwimmendem Succinimid umgesetzt hatte (ca. 2–3 Std.). Nach dem Abkühlen saugte man das Succinimid ab und wusch mit wenig kaltem Tetrachlorkohlenstoff. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bei Normaldruck über eine kurze Vigreux-Kolonnen wurde der Rückstand im Wasserstrahlvakuum destilliert.

trans- γ -Bromcrotonsäure-methylester (**1c**). Das bei 97–100°/20 Torr siedende Produkt war nach GC. einheitlich und zeigte die folgenden Eigenschaften: *NMR.* (CDCl_3): 7,02/ $D \times T$ ($J = 15$ & 7,5), 1 Pr. ($H\beta$); 6,06/ D ($J = 15$), 1 Pr. ($H\alpha$); 4,06/ D ($J = 7,5$), 2 Pr. ($2 \times H\gamma$); 3,76/ S , 3 Pr. (COOCH_3); δ (Hz) (Lit. [1]). Bei längerem Erhitzen der N-Bromsuccinimid-Bromierungslösung entstand langsam ein weiteres Produkt, dessen Struktur nicht abgeklärt wurde. Es machte sich bemerkbar im GC. durch eine Bande mit einer Retentionszeit von etwa 1,6mal derjenigen des γ -Bromesters (**1c**) und im NMR.-Spektrum durch Signale bei 4,45/ D mit Extrastruktur, 3,82/ S und 1,89/ sM ; δ (Hz).

γ -Bromtiglinsäure-methylester (**3c**) (Sdp. 122–125°/42 Torr) wurde durch die N-Bromsuccinimid-Bromierung von Tiglinsäure- (**3a**) und Angelikasäure-methylester (**4a**) und durch Trennung der Konstitutionsisomeren (γ - und β' -) Bromtiglinsäure-methylester nach dem früher ausgearbeiteten Verfahren [16] rein erhalten. *NMR.* (CDCl_3): 6,86/ $T \times Q$ ($J = 8$ & 1,7), 1 Pr. ($H\beta$); 4,05/ D ($J = 8$), 2 Pr. ($H\gamma$); 3,76/ S , 3 Pr. (COOCH_3); 1,91/ D ($J = 1,7$), 3 Pr. ($H\beta'$); δ (Hz).

trans- und *cis*- γ -Bromseneciosäure-methylester (**7c** und **7e**). Das aus einem Ansatz von 2,3 g Seneciosäure-methylester (**7a**) bei 112–130°/35 Torr im Kugelrohr destillierte Produkt (81% d. Th.) zeigte im GC. zwei Maxima in der Monobromester-Gegend im ungefähren Flächenverhältnis von 42:58, wobei die kleinere Menge (*cis*-Isomeres) schneller wanderte. Das GC. und das NMR.-Spektrum wiesen auf noch etwa 3% unreaktierten Senecioester hin, während einige kleinere Banden im NMR.-Spektrum der Gegenwart von etwa 12% γ, γ' -Dibromseneciosäure-methylester (**7g**) zugeschrieben wurden. Das gesamte NMR.-Spektrum kann auf folgende Weise interpretiert werden: *NMR.* (CDCl_3) (ca. 48% *trans*-Isomeres, **7c**): 6,01/ sM , 1 Pr. ($H\alpha$); 4,01/ S , 2 Pr. (CH_2Br); 3,72/ S (COOCH_3); 2,28/scharfes sM , 3 Pr. (CH_3); (ca. 40% *cis*-Isomeres, **7e**): 5,83/ sM , 1 Pr. ($H\alpha$); 4,60/ S , 2 Pr. (CH_2Br); 3,72/ S (COOCH_3); 2,07/scharfes sM , 3 Pr. (CH_3); (ca. 12% Dibromid, **7g**): 6,15/ sM , 1 Pr. ($H\alpha$); 4,78/ bS , 2 Pr. (*cis*- CH_2Br); 4,25/ bS , 2 Pr. (*trans*- CH_2Br); \sim 3,72/ S (COOCH_3); δ (Hz). *IR.* (flüssiger Film): 5,79 (s), 6,05 (m) μ . (Lit. [1]).

trans- γ -Brom- Δ^{α} -pentensäure-methylester (**5c**). Aus einem Ansatz mit 2,3 g Δ^{α} -Pentensäure-methylester (**5a**) [39] erhielt man 91% eines Produktes, vom Sdp. 125–135°/25 Torr, das im GC.

einheitlich war. *IR.* (flüssiger Film): 5,8 (*s*); 6,05 (*w*) μ . *NMR.* (CDCl_3): 7,07/*D* \times *D* (*J* = 15,5 & 8), 1 Pr. (*H* β); 5,98/*D* (*J* = 15,5), 1 Pr. (*H* α); 4,79/*D* \times *Q* (*J* = 8 & 7,5), 1 Pr. (*H* γ); 3,70/*S*, 3 Pr. (COOCH_3); 1,81/*D* (*J* = 7,5), 3 Pr. ($3 \times \text{H}\delta$); δ (Hz).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}_2$ (193,05) Ber. C 37,33 H 4,59 Br 41,39% Gef. C 36,85 H 4,63 Br 42,36%

N-Bromsuccinimid-Bromierung von Crotonsäure (1b) und deren methylierten Derivaten 3b, 4b, 7b, 5b. – Crotonsäure oder eine der Pentensäuren wurde mit 1,1 Moläquiv. N-Bromsuccinimid in 10 Volumen (bezogen auf das Gewicht der Säure) gut getrocknetem Tetrachlorkohlenstoff mittels einer starken Glühbirne solange unter Rückfluss erwärmt, bis sich alles N-Bromsuccinimid in an die Oberfläche steigendes Succinimid umgesetzt hatte (ca. 2–3 Std.). Nach dem Abkühlen saugte man das Succinimid ab und wusch mit wenig kaltem Tetrachlorkohlenstoff. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand entweder im Hochvakuum destilliert oder direkt kristallisiert.

γ -Bromcrotonsäure (1d). Aus 1,72 g Crotonsäure (**1b**) erhielt man einen Rückstand, der nach Kugelrohrdestillation (70–100°/0,005 Torr) kristallisierte [2,79 g (84%) vom Smp. 63–70°]. Einige Umkristallisationen aus Petroläther lieferten ein reines Präparat, Smp. 73–74°. *IR.* (CHCl_3): 5,85 (*s*), 6,01 (*m*) μ . *NMR.* (CCl_4): 11,8/*S*, 1 Pr. (COOH); 7,12/*D* \times *T* (*J* = 15,1 & 7,1), 1 Pr. (*H* β); 6,04/*D* \times *T* (*J* = 15,1 & 1,1), 1 Pr. (*H* α); 4,07/*D* \times *D* (*J* = 7,1 & 1,1), 2 Pr. ($2 \times \text{H}\gamma$); δ (Hz). (Lit. [1] [28] [31]).

γ -Bromtiglinsäure (3d) und β' -Bromtiglinsäure⁶. Die Bromierung von 4,08 g reiner (nach GC.) Tiglinsäure (**3b**) ergab einen Rückstand, der während 10 Min. mit ätherischem Diazomethan im Überschuss behandelt wurde. Durch Destillation des Reaktionsproduktes bei 80–110°/11 Torr erhielt man 5,54 g (71%) Estergemisch als schwach gelbliches Öl, das nach GC. aus 75% γ -Bromtiglinsäure-methylester (**3c**) und 25% β' -Bromtiglinsäure-methylester (siehe ⁵) und ⁶) bestand. – Die genau gleichen Bedingungen wurden auf 90-proz. (GC.) Angelikasäure (**4b**) angewandt. (Die 10% Verunreinigungen waren *nicht* Tiglinsäure, sondern unbekannte Produkte.) Hier entstand (ebenfalls nach Veresterung) in 57% Ausbeute ein schwach gelbliches Öl, das nach GC. 68% γ -Bromtiglinsäure-methylester (**3c**) und 32% β' -Bromtiglinsäure-methylester enthielt.

Da demnach bei der Bromierung sowohl von reiner Tiglinsäure (**3b**) wie auch von reiner Angelikasäure (**4b**) stets das gleiche Bromsäuregemisch entstand, und da Angelikasäure schon bei der gleichen Behandlung mit nur katalytischen Mengen von NBS. fast vollkommen in Tiglinsäure isomerisiert wurde [16], beschreiben wir im folgenden einen typischen Ansatz mit einem (leichter erhältlichen) Gemisch von Tiglin- und Angelikasäure: Eine Lösung von 15 g (0,15 Mol) Säuregemisch, bestehend aus 65% Angelikasäure und 35% Tiglinsäure, wurde mit 27 g (0,152 Mol) N-Bromsuccinimid in 120 ml Tetrachlorkohlenstoff mittels einer 100-Watt-Glühlampe $1\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht, wobei das Ende der Reaktion durch das vollständig an der Oberfläche schwimmende Succinimid angezeigt wurde. Das Succinimid wurde von dem eisgekühlten Gemisch abgesaugt und mit Tetrachlorkohlenstoff nachgewaschen. Man entfernte das Lösungsmittel im Filtrat bei 35–40°/11 Torr und ersetzte es durch Benzol. Die Benzollösung wurde mit Wasser bis pH 3–4 gewaschen und nach dem Trocknen über Na_2SO_4 bei 11 Torr eingeeengt. Der Rückstand kristallisierte beim Stehen; 26 g Bromtiglinsäuren-Gemisch. Dieses Rohprodukt, aus 40 ml Petroläther (40–60°) umkristallisiert, lieferte 18 g vom Smp. 40–60°. Aus der auf 15 ml eingeeengten Mutterlauge wurden noch 2 g mit gleichem Smp. gewonnen. Das gesamte Rohprodukt (20 g; 75%) bestand hauptsächlich aus Bromtiglinsäuren: Gef. 42,7% Br; ber. für $\text{C}_5\text{H}_7\text{BrO}_2$: 44,6%. *UV.* (CH_3OH): Max 223 nm, $\epsilon = 9000$. *IR.* (KBr): 3,4, 5,9 und 6,06 μ ; eine schwache Bande bei 5,65 μ zeigte eine kleine Verunreinigung durch das Lacton **8b** an. Eine kleine Portion des festen Bromsäuregemisches wurde nach Veresterung mit Diazomethan gas-chromatographisch analysiert. Danach bestand es aus 73% γ -Bromtiglinsäure (**3d**) und 27% β' -Bromtiglinsäure (siehe ⁵) und ⁶). – Die Mutterlauge der 2. Ernte aus acht solchen Ansätzen wurden vereinigt, mit einer NaHCO_3 -Lösung extrahiert und eingedampft. Eine Destillation des Rückstandes bei 80–100°/11 Torr ergab 2,7 g α -Methyl- Δ^{α} -butenolid (**8b**).

trans- und cis- γ -Bromseneciösäure (7d und 7f). Aus 1 g Seneciösäure (**7b**) entstand ein Produkt, das nach Destillation bei 72–95°/0,005 Torr 1,61 g (90%) teilweise krist. Säuregemisch ergab. *IR.* (CCl_4): 5,91 (*s*), 6,08 (*w*) μ . *NMR.* (CCl_4) (ca. 44% *trans*-Isomeres, **7d**): 5,98/*Q* (*J* = 1,25), 1 Pr. (*H* α); 3,94/*S*, 2 Pr. (CH_2Br); 2,31/*D* (*J* = 1,25), 3 Pr. (CH_3); (ca. 31% *cis*-Isomeres, **7f**): 5,78/*Q* (*J* = 1,25), 1 Pr. (*H* α); 4,51/*S*, 2 Pr. (CH_2Br); 2,11/*D* (*J* = 1,25), 3 Pr. (CH_3); δ (Hz).

Dieses Präparat enthielt etwa 10% γ, γ' -Dibromseneciosäure (**7h**) (*NMR.*: 6,06/*bS*; 4,73/*S* und 4,19/*S*; δ) sowie auch etwa 14% unbromierte Seneciosäure. (*NMR.*: 5,67/*M*; 2,17/*D*; 1,95/*D*; δ). Es wurde kein Versuch unternommen, die vier Substanzen voneinander zu trennen.

N-Bromsuccinimid-Bromierung der Δ^α - (**5b**) und Δ^β -Pentensäuren. Bei der Kondensation von Propionaldehyd (47,5 g) mit Malonsäure (85 g) in 105 g Chinolin nach *Dalal & Dutt* [39] entstanden 25 g einer bei 88–92°/13 Torr siedenden Fraktion, welche nach dem NMR.-Spektrum (CCl_4) aus 24% Δ^α -Pentensäure (**5b**) [*NMR.*: 7,10/*D* \times *T* ($J = 15,5$ & $6,5$), 1 Pr. ($\text{H}\beta$); 5,76/*D* \times *T* ($J = 15,5$ & $2,2$), 1 Pr. ($\text{H}\alpha$); 2,26/*Q* \times *D* \times *D* ($J = 7,5$ & $6,5$ & $2,2$), 2 Pr. (CH_2); 1,10/*T* ($J = 7,5$), 3 Pr. (CH_3); δ (Hz)] und 76% Δ^β -Pentensäure [*NMR.*: 5,6–5,4/*M*, 2 Pr. ($2 \times$ vinyl-H); 3,01/*M*, 2 Pr. ($-\text{CH}_2\text{COO}$); 1,70/*M*, 3 Pr. (CH_3); δ (Hz)] bestand. Im GC. sah man zwei nahe beieinander gelegene Banden im Verhältnis von etwa 3,5:1. Das IR.-Spektrum zeigte zwei teilweise überlappende starke C=O-Banden bei 5,75 bis 5,92 μ und eine schwache C=C-Bande bei 6,03 μ .

Dieses Gemisch der zwei Pentensäuren (2,0 g) wurde mit 4,0 g (12% Überschuss) *N*-Bromsuccinimid in 20 ml Tetrachlorkohlenstoff etwa 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Reaktion begann erst nach einer Anlaufzeit. Nach dem Abkühlen wurde das Succinimid abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet: 2,92 g (81%) hellgelbes Öl. Das NMR.-Spektrum (CCl_4) zeigte, dass es aus 51% *trans*- γ -Brom- Δ^α -pentensäure (**5d**) [*NMR.*: 7,10/*D* \times *D* ($J = 15,0$ & $8,0$), 1 Pr. ($\text{H}\beta$); 5,90/*D* \times *D* ($J = 15,0$ & $1,1$), 1 Pr. zum Teil überlagert ($\text{H}\alpha$); 4,78/*Q* \times *D* \times *D* ($J = 8,0$ & $7,0$ & $1,1$), 1 Pr. ($\text{H}\gamma$); 1,85/*D* ($J = 7,0$), 3 Pr. (CH_3); δ (Hz)] und 43% *trans*- δ -Brom- Δ^β -pentensäure [*NMR.*: 5,95–5,78/*M*, 2 Pr. zum Teil überlagert ($\text{H}\beta$ & $\text{H}\gamma$); 3,90/*M*, 2 Pr. ($2 \times$ $\text{H}\delta$); 3,14/*M*, 2 Pr. ($2 \times$ $\text{H}\alpha$); δ (Hz)] bestand.

Das Gemisch der zwei Brompentensäuren liess sich weder in CCl_4 -Lösung noch ohne Lösungsmittel in Gegenwart von Eisenpulver bis 115° lactonisieren. Das NMR.-Spektrum der Reaktionsprodukte wies – neben denen der zwei Edukte – nur unbekannt Signale auf; es zeigte jedoch eindeutig, dass unter diesen Bedingungen weder α - noch β -Angelikalacton gebildet worden war.

Lactonisierung der Bromester mit Eisenpulver. – Ein Gemisch von γ -Brom- Δ^α -alkencarbonsäure-methylester und etwa $\frac{1}{10}$ des Gewichtes an Eisenpulver (*British Drug House*, mit Wasserstoff reduziert) wurde in einem mit einem gradwandigen Wasserkühler versehenen Kölbchen unter Stickstoff langsam aufgewärmt (etwa 1 Std.). Das System war durch eine Quecksilberfalle abgeschlossen. Sobald die ersten Blasen von CH_3Br durch die Quecksilberfalle entwichen (bei etwa 110 bis 120° Ölbadtemp.), wurde die Wärmezugabe verringert, so dass die Temperatur je nach Substanz während 15 bis 60 Min. auf etwa 130 bis 150° anstieg. Der Temperaturanstieg und die Reaktionsdauer wurden entsprechend dem Verlauf der Gasentwicklung geregelt. Nach dem Abkühlen wurde das rotgefärbte Reaktionsprodukt mit trockenem Aceton oder Äther herausgelöst und durch Filtration und Waschen mit demselben Lösungsmittel vom Eisenpulver befreit. Man verdampfte das Lösungsmittel unter Normaldruck und destillierte den Rückstand im Kugelrohr im Wasserstrahlvakuum.

a) Δ^α -Butenolid (**8a**) aus γ -Bromcrotonsäure-methylester (**1c**). In einem Ansatz mit 3 g γ -Bromcrotonsäure-methylester (**1c**) [1] wurde eine Gasentwicklung während 1 Std. bei 124 bis 150° beobachtet. Bei 116–122°/25 Torr destillierten 0,78 g (56%) Δ^α -Butenolid. *IR.* (Film): 5,63 (*s*) und 5,74 (*s*) μ . *NMR.* (CDCl_3): 7,61/*D* \times *T* ($J = 6,0$ & $1,6$), 1 Pr. ($\text{H}\beta$); 6,15/*D* \times *T* ($J = 6,0$ & $2,2$), 1 Pr. ($\text{H}\alpha$); 4,92/*D* \times *D* ($J = 1,6$ & $2,2$), 2 Pr. ($2 \times$ $\text{H}\gamma$); δ (Hz). (Lit.: *Sdp.* [5] [6]; *IR.* [6]; *NMR.* [40]).

b) α -Methyl- Δ^α -butenolid (**8b**) aus γ -Bromtiglinsäure-methylester (**3c**). Die Entwicklung von CH_3Br aus 2,45 g γ -Bromtiglinsäure-methylester [16] fand bei 125–130° während 30 Min. statt. Das α -Methyl- Δ^α -butenolid destillierte bei 105–130°/20 Torr (0,81 g; 65%) und war im GC. einheitlich. *IR.* (CCl_4): 5,67 (*s*), 5,50 (*w*, Schulter), 5,80 (*w*, Schulter), 6,02 (*w*) μ . *NMR.* (CCl_4): 7,24/*T* \times *Q* ($J = 1,6$ & $1,6$), 1 Pr. ($\text{H}\beta$); 4,73/*D* \times *Q* ($J = 1,6$ & $2,0$), 2 Pr. ($2 \times$ $\text{H}\gamma$); 1,87/*D* \times *T* ($J = 1,6$ & $2,0$), 3 Pr. ($\text{H}\beta'$); δ (Hz). (Lit.: *Sdp.* [9]).

c) β -Methyl- Δ^α -butenolid (**8c**) aus *trans*- und *cis*- γ -Bromseneciosäure-methylester (**7c**, **7e**). Die Lactonisierung von 1 g eines Gemisches bestehend aus 44% *trans*-, 36% *cis*- γ -Bromseneciosäure-methylester, 10% γ, γ' -Dibromseneciosäure-methylester (**7g**) und 10% Seneciosäure-methylester (**7a**) fand während 50 Min. bei 116–125° statt. Bei 115–130°/35 Torr destillierten im Kugelrohr 0,26 g (51%) β -Methyl- Δ^α -butenolid, das nach GC. und NMR. noch etwa 10% Seneciosäure-methylester enthielt. *IR.* (flüssiger Film): 5,62 (*m*), 5,71 (*s*), 6,03 (*w*) μ . *NMR.* (CDCl_3): 5,82/*bS*,

1 Pr. (H α); 4,74/bS, 2 Pr. (2 \times H γ); 2,14/bS, 3 Pr. (CH₃); auch einige viel schwächere Banden bei 5,68/bS, 3,67/S und 1,90/S sowie Spurensignale bei 7,37, 4,89 und 1,77; δ (Hz). (Lit.: Sdp. [2] [3] [4] [12] [13] [14]; NMR. [4]; IR. [4]).

Lactonisierung der Bromsäuren mit Eisenpulver. – Eine Lösung von einigen g γ -Brom- Δ^{α} -alkensäure in zwei Volumen Tetrachlorkohlenstoff wurde mit $\frac{1}{10}$ des Gewichtes an Eisenpulver (reduziert) in strömendem Stickstoff 40–80 Min. auf 82–105° erhitzt, bis kein HBr mehr im austretenden Stickstoff bemerkbar war. Das Produkt wurde mit Tetrachlorkohlenstoff herausgelöst und mittels Filtration durch ein Filterbett vom Eisen und farbigen Verunreinigungen befreit. Nach dem Eindampfen destillierte man das Produkt im Kugelrohr im Wasserstrahlvakuum.

a) Δ^{α} -Butenolid (**8a**) aus γ -Bromcrotonsäure (**1d**). Aus 3,30 g (0,02 Mol) γ -Bromcrotonsäure, Smp. 73–74°, zunächst gelöst in 12 ml CCl₄, erhielt man, nach Erwärmung innerhalb 120 Min. von 55° auf 120°, 1,24 g (74%) Δ^{α} -Butenolid als farblose Flüssigkeit, Sdp. 120–145°/21 Torr (im Kugelrohr). Das NMR.-Spektrum (CCl₄) entspricht demjenigen in der Literatur [40].

b) α -Methyl- Δ^{α} -butenolid (**8b**) aus γ -Bromtiglinsäure (**3d**). Aus 6 g γ -Bromtiglinsäure, Smp. 92–93° [2], erhielt man nach 150 Min. Erwärmen bei 110–150° (ohne Lösungsmittel) ein Produkt, das nach dem Auswaschen seiner Ätherlösung mit Na₂CO₃ zuerst bei 95–120°/20 Torr und dann noch einmal bei 110–130°/30 Torr destilliert wurde; Ausbeute 1,48 g (45%). Das NMR.-Spektrum und das GC. dieses Präparates entsprechen genau denjenigen des aus dem Ester **3c** erhaltenen Lactons **8b**.

c) β -Methyl- Δ^{α} -butenolid (**8c**) aus *trans*- und *cis*- γ -Bromseneciosäure (**7d** und **7f**). Nach dem Erwärmen von 8,95 g des rohen Bromierungsproduktes der Seneciosäure [bestehend aus 44% *trans*- γ -Bromseneciosäure, 31% *cis*- γ -Bromseneciosäure, 10% γ,γ' -Dibromseneciosäure (**7h**) und 14% Seneciosäure (**7b**)], verdünnt mit 9 ml Tetrachlorkohlenstoff, in Gegenwart von 0,9 g Eisenpulver (reduziert) bei 75–82° während 40 Min. in einem Stickstoffstrom, nachfolgender Filtration und zweimaliger Destillation im Kugelrohr bei 130–150°/21 Torr, erhielt man 3,62 g farblose Flüssigkeit, welche nach dem NMR.-Spektrum (CCl₄) aus 67% β -Methyl- Δ^{α} -butenolid (entspr. 2,43 g (59%)) und 33% Seneciosäure bestand. Durch Einschalten einer NaHCO₃-Extraktion wurde das Lacton rein erhalten. – Wenn dasselbe rohe Bromierungsprodukt der Seneciosäure ohne Eisenpulver, aber sonst gleich erwärmt wurde, blieb es unverändert: Das NMR.-Spektrum zeigte die Signale von etwa 45% *trans*- γ -Bromseneciosäure (**7d**), 30% *cis*- γ -Bromseneciosäure (**7f**), 10% γ,γ' -Dibromseneciosäure (**7h**), 15% Seneciosäure (**7b**) und nur Spuren anderer nicht identifizierter Signale.

Thermische Lactonisierung der Bromester ohne Eisenpulver. – a) Δ^{α} -Butenolid (**8a**) aus γ -Bromcrotonsäure-methylester (**1c**). Nach 10stdg. Erhitzen von 3 g γ -Bromcrotonsäure-methylester auf 150° (langsame Gasentwicklung) ergab die Destillation des Rückstandes bei 105–115°/18 Torr 0,40 g (29%) Δ^{α} -Butenolid, identifiziert durch sein NMR.-Spektrum.

b) α -Methyl- Δ^{α} -butenolid (**8b**) aus γ -Bromtiglinsäure-methylester (**3c**). 1 g reiner γ -Bromtiglinsäure-methylester [16] wurde in einem senkrecht gestellten Kugelrohr während 16 Std. unter Stickstoff auf 160° erwärmt. Das sehr dunkel gewordene Öl, bei 80–84°/11 Torr destilliert, lieferte etwa 200 mg schwach gelbes Öl, das nach GC. und gemäss der Intensität der zwei Carbonylbanden im IR. bei 5,67 und 5,81 μ aus α -Methyl- Δ^{α} -butenolid und unverändertem γ -Bromtiglinsäure-methylester im Verhältnis von ungefähr 2:1 bestand.

Thermische Behandlung der Bromsäuren ohne Eisenpulver. – a) γ -Bromseneciosäuren (**7d** und **7f**). Das rohe Bromierungsgemisch der Seneciosäure (1,50 g), bestehend aus 44% *trans*- γ -Bromseneciosäure (**7d**), 31% *cis*- γ -Bromseneciosäure (**7f**), 10% γ,γ' -Dibromseneciosäure (**7h**) und 14% Seneciosäure (**7b**) in etwa $\frac{1}{3}$ des Volumens Tetrachlorkohlenstoff, wurde im Stickstoffstrom in 15 Min. von 20 auf 95°, in 5 Min. von 95 auf 120° (HBr-Entwicklung setzt ein), in weiteren 10 Min. von 120 auf 125° (HBr-Entwicklung) und dann 90 Min. auf 125–130° erhitzt. Der rot-braune Rückstand (1,28 g) wurde in 15 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Die Lösung wurde mit Kohle behandelt, filtriert (Filtrat farblos) und im Rotationsverdampfer bei 40° und Wasserstrahlvakuum eingedunstet. Der Rückstand (0,67 g) bestand nach dem NMR.-Spektrum aus 60% β -Methyl- Δ^{α} -butenolid (**8c**) (entspr. 0,40 g (65%)) und 40% anderer Produkte, deren NMR.-Signale nicht identifiziert werden konnten; das prominenteste Signal darunter ist ein *D* (*J* = 3) bei 1,96, welches *nicht* zur Seneciosäure gehört.

Bei einem Versuch, das rohe Bromierungsprodukt der Seneciosäure (16 g dunkles Öl; Zusammensetzung s. vorangehender Paragraph) durch Destillation über einen 5 cm langen *Claisen*-Arm zu reinigen, erhielt man bei 0,6 Torr drei Fraktionen: Sdp. 84–108° (5,05 g), 108–117° (2,9 g) und 123–132° (5,4 g) und 1,9 g verharzten Rückstand. Die erste Fraktion bestand nach dem NMR.-Spektrum (CCl₄) aus 70–75% β -Methyl- Δ^{α} -butenolid (**8c**), 10–15% *trans*- γ -Bromseneciosäure (**7d**) und etwa 15% anderer Produkte, unter denen keine *cis*- γ -Bromseneciosäure zu finden war. Das NMR.-Spektrum der zweiten Fraktion zeigte 41% β -Methyl- Δ^{α} -butenolid, 41% *trans*- γ -Bromseneciosäure und etwa 15% unidentifizierte Signale; auch hier war die *cis*- γ -Bromseneciosäure höchstens zu 3% enthalten. Aus der dritten Fraktion kristallisierte ein wenig N-Bromsuccinimid; der Rest bestand nach NMR. aus etwa 30% *trans*- γ -Bromseneciosäure und 70% unidentifizierten Produkten.

b) γ -Bromcrotonsäure (**1d**). Beim Erwärmen von 0,41 g der reinen γ -Bromcrotonsäure, Smp. 73–74° (ohne Lösungsmittel) im Stickstoffstrom während 1 Stunde bis zu 155° fand nur eine ganz schwache HBr-Entwicklung statt und das ölige Produkt verfärbte sich kaum. Das rohe Reaktionsprodukt (0,32 g) enthielt nach dem NMR.-Spektrum (CCl₄) 20% Crotonsäure [7,06/*D* × *Q* (*J* = 16 & 6,8), 1 Pr. (H β); 5,79/*D* × *Q* (*J* = 16 & 1,6), 1 Pr. (H α); 1,92/*D* × *D* (*J* = 6,8 & 1,6), 3 Pr. (H γ); δ (Hz)] und 80% β -Brombuttersäure [4,38/*Q* × ? (*J* = 6,6 & ?) 1 Pr. (H β); um 2,91/2 × *D* (*J* = 1,3 & ?), 2 Pr. (zwei diastereotope H α); 1,77/*D* (*J* = 6,6) 3 Pr. (3 × H γ); δ (Hz)].

Zum Vergleich der NMR.-Spektren wurde ein Gemisch von Crotonsäure und β -Brombuttersäure wie folgt hergestellt: Eine Lösung von 1,72 g Crotonsäure (**1b**, Smp. 71–73°) in 4 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde mit HBr-Gas behandelt, eingedampft und mit heissem Petroläther ausgezogen. Das Unlösliche (0,91 g) war Crotonsäure (Smp., NMR.). Der lösliche Teil (0,80 g graues Pulver, Smp. 53–59°) enthielt nach NMR. (CCl₄) noch 76% Crotonsäure neben 24% β -Brombuttersäure. NMR. (CCl₄): 4,38/*Q* × ? (*J* = 6,6 & ?), 1 Pr. (H β); um 2,89/2 × *D* (*J* = 1,3 & ?), 2 Pr. (zwei diastereotope H α); 1,76/*D* (*J* = 6,6) 3 Pr. (3 × H γ); δ (Hz).

Umwandlung von α -Methyl- Δ^{α} -butenolid (8b) in N-substituierte 3-Methyl- Δ^3 -pyrrolin-2-one (9a, 9b und 9c). – In drei Ansätzen wurden je etwa 5 g α -Methyl- Δ^{α} -butenolid mit äquimolaren Mengen Benzylamin, Cyclohexylamin und γ -Picolyamin ohne Lösungsmittel an einem Wasserabscheider 2 Std. bis auf 180° erhitzt und dann 1 Std. auf 180° gehalten. Mit wenig Wasser destillierte auch etwas Amin, welches jeweils ersetzt wurde. In den ersten beiden Fällen wurde der Rückstand in Äther aufgenommen, die Lösung mit 3N wässriger HCl bis zur Neutralität und dann mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Kugelrohr zweimal destilliert. Im dritten Fall wurde der Reaktionsrückstand direkt destilliert.

a) 1-Benzyl-3-methyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on (**9a**). Farbloses Öl, Sdp. im Kugelrohr bei 116–120°/0,05 Torr, Ausbeute 33%. IR. (Film): 5,92 (s), 6,02 (Schulter) μ . NMR. (CDCl₃): 7,18/*S*, 5 Pr. (5 × ArH); 6,57/*Q* × *T* (*J* = \sim 2 & \sim 2), 1 Pr. (H β); 4,57/*S*, 2 Pr. (–CH₂–Ar); 3,63/*D* × *Q* (*J* = \sim 2 & \sim 2), 2 Pr. (H γ); 1,88/*D* × *T* (*J* = \sim 2 & \sim 2), 3 Pr. (–CH₃); δ (Hz).

C₁₂H₁₃NO (187,23) Ber. N 7,48% Gef. N 7,21%

b) 1-Cyclohexyl-3-methyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on (**9b**). Farbloses Öl, Sdp. im Kugelrohr bei 130–150°/0,01 Torr; Ausbeute 11%. NMR. (CDCl₃): 6,65/*sM*, 1 Pr. (H β); 3,80/*sM*, 2 Pr. (H γ); 2,1–1,0/*bM*, \sim 14 Pr., mit *Q*-artiger Struktur herausragend bei 1,91; δ .

C₁₁H₁₇NO (179,25) Ber. N 7,81% Gef. N 8,11%

c) 1-(4-Picolyl)-3-methyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on (**9c**). Gelbliches Öl, Sdp. im Kugelrohr bei 140–142°/0,15 Torr; Ausbeute 21%. IR. (Film): 5,97 (s), 6,08 (Schulter), 6,23 (*m*) μ . NMR. (CDCl₃): 8,43/*D* × *M* (*J* \sim 7), 2 Pr. (H 2 H 6); 7,10/*D* × *M* (*J* \sim 7), 2 Pr. (H 3 H 5); 6,70/*Q* × *T* (*J* = 2 & 2), 1 Pr. (H β); 4,61/*S*, 2 Pr. (Picolyl-CH₂); 3,77/*D* × *Q* (*J* = 2 & 2), 2 Pr. (2 × H γ); 1,93/*D* × *T* (*J* = 2 & 2), 3 Pr. (3 × H β); δ (Hz).

C₁₁H₁₂N₂O (188,22) Ber. N 14,88% Gef. N 15,56%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Ziegler, A. Spaeth, E. Schaaf, W. Schumann & E. Winkelmann, Liebigs Ann. Chem. 551, 118 (1942).
- [2] R. J. Pratt, Dissertation, Wayne State University (1954).

- [3] R.N.Gedye & A.Nechvatal, J. chem. Soc. 1964, 5925.
- [4] L.Ruzicka, Pl. A. Plattner & J.Pataki, Helv. 28, 1360 (1945).
- [5] L.J.Haynes, Quart. Rev. 2, 46 (1948).
- [6] F.Dickens & H.E.H.Jones, Brit. J. Cancer 15, 85 (1963); F.Dickens, Brit. Med. Bull. 20, 96 (1964); J.B.Jones & J.M.Young, Canad. J. Chemistry 44, 1059 (1966); J.Schmitt, M.Suquet, P.Comoy, J.Boitard, G.Callet, Th.Clim & J.LeMeur, Bull. Soc. chim. France 1966, 953; J.Schmitt, M.Suquet, G.Callet, J.LeMeur & P.Comoy, *ibid.* 1967, 74.
- [7] R.S.Cahn & C.K.Ingold, J. chem. Soc. 1951, 612; R.S.Cahn, C.K.Ingold & V.Prelog, *Experientia* 12, 81 (1956); *Angew. Chem.* 78, 413 (1966).
- [8] R.Lespieau, C.r. hebd. Séances Acad. Sci. 138, 1050 (1904); Bull., Soc. chim. France [3] 33, 460 (1905); *Chem. Zbl.* 1904, I, 1481; P.Carré, C.r. hebd. Séances Acad. Sci. 146, 1282 (1908); Bull. Soc. chim. France [4] 3, 835 (1908); *Chem. Zbl.* 1908, II, 298; F.Fichter & F.Sonneborn, Ber. deutsch. chem. Ges. 35, 938 (1902); R.J.D.Smith & R.N.Jones, Canad. J. Chemistry 37, 2092 (1959); G.Brown, J. Amer. chem. Soc. 51, 228 (1929); R.Rambaud, S.Ducher & R.Boudet, Bull. Soc. chim. France 1956, 1419.
- [9] Ch.J.Cavallito & Th.H.Haskell, J. Amer. chem. Soc. 68, 2332 (1946).
- [10] F.Fleck & H.Schinz, Helv. 33, 146 (1950); G.Kutschinsky, G.Lange, Ch.Scholtissek & F.Turba, Biochem. Z. 327, 314 (1955); J.M.Steward & D.W.Woolley, J. Amer. chem. Soc. 81, 4951 (1959); W.W.Epstein & A.C.Sonntag, Tetrahedron Letters 1966, 791.
- [11] J.v.Thiele, R.Tischbein & E.Lossow, Liebigs Ann. Chem. 319, 191 (1901); L.J.Haynes & E.R.H.Jones, J. chem. Soc. 1946, 954; R.N.Jones, C.L.Angell, T.Ito & R.J.D.Smith, Canad. J. Chemistry 37, 2009 (1959).
- [12] H.H.Inhoffen, O.Islar, G.van der Bey, G.Raspe, P.Zeller & R.Ahrens, Liebigs Ann. Chem. 580, 7 (1953).
- [13] E.Buchta & G.Scheurer, *Angew. Chem.* 65, 422 (1953).
- [14] F.Korte & O.Behner, *Chem. Ber.* 89, 2675 (1956).
- [15] L.Falkowski, H.Chmara & E.Borkowski, Roczniki Chem. 39, 97 (1965) [*Chem. Abstr.* 63, 2892 (1965)].
- [16] A.Löffler, R.J.Pratt, H.P.Rüesch & A.S.Dreiding, Helv. 53, 383 (1970).
- [17] M.Halmos & T.Mohacci, J. prakt. Chem. [4] 12, 50 (1960); L.Canonica & M.Martinolli, Gazz. chim. ital. 83, 341 (1953) [*Chem. Abstr.* 49, 3800 (1955)].
- [18] R.Tschesche, H.Barkemeyer & G.Heuschkel, *Chem. Ber.* 88, 1258 (1955).
- [19] W.Herz, J. Amer. chem. Soc. 78, 1485 (1956).
- [20] V.G.Yashunskii & V.F.Vasil'zva, Ž. obšč. Chim. 27, 273 (1957) [*Chem. Abstr.* 51, 12833 (1957)].
- [21] 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).
- [22] 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.
- [23] L.M.Jackman & R.H.Wiley, J. chem. Soc. 1960, 2881, 2886.
- [24] R.R.Fraser, Canad. J. Chemistry 38, 549 (1960).
- [25] R.R.Fraser & D.E.McGreer, Canad. J. Chemistry 39, 505 (1961).
- [26] P.J.Collin & S.Sternhell, Austral. J. Chemistry 19, 317 (1966).
- [27] W.Haefliger & T.Petrzilka, Helv. 49, 1937 (1966).
- [28] A.Wohl & K.Jaschinowski, Ber. deutsch. chem. Ges. 54, 476 (1921); G.Wittig & F.Vidal, *Chem. Ber.* 81, 368 (1948) (Beobachtungen von G.Wittig & W.Kairies, 1932).
- [29] G.Wendt, Ber. deutsch. chem. Ges. 74, 1242 (1941).
- [30] E.B.Reid & H.W.Sause, J. chem. Soc. 1954, 516.
- [31] G.Braun, J. Amer. chem. Soc. 52, 3167 (1930); D.Todd & S.Teich, *ibid.* 75, 1895 (1953); L.N.Owen & M.U.S.Sultanbawa, J. chem. Soc. 1949, 3101.
- [32] P.Couvreux & A.Bruylants, Bull. Soc. chim. belges 61, 253 (1952).
- [33] C.D.Hurd, «The Pyrolysis of Carbon Compounds», The Chemical Catalog Co., Reinhold, N.Y. 1929; R.P.Linstead & E.M.Mead, J. chem. Soc. 1934, 935.
- [34] J.Weinstock, J. Amer. chem. Soc. 78, 4967 (1956).
- [35] D.B.Denny & J.Giacin, Tetrahedron 1964, 1377.
- [36] M.S.Kharasch, P.S.Skell & P.Fischer, J. Amer. chem. Soc. 70, 1055 (1948).

- [37] D. L. Stephenson, Dissertation, Rice University, Houston, Texas 1964 [Dissertation Abstracts 25, 1584 (1964)].
 [38] R. Mayer & W. Treibs, Chem. Ber. 87, 352 (1954).
 [39] M. Dalal & S. Dutt, J. Indian chem. Soc. 9, 313 (1932) [Chem. Abstr. 27, 279 (1933)].
 [40] «High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectra Catalog» 7, Nr. 51 (Varian Associates, Palo Alto).

47. Stereochemische Aspekte der Addition von Ketenen an Cyclopentadien

von M. Rey, S. Roberts¹⁾, A. Dieffenbacher und A. S. Dreiding

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(12. I. 70)

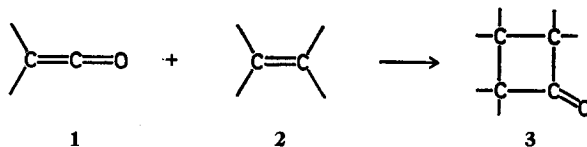
Summary. Earlier work has shown that the cyclo-addition of a ketene to a conjugated diene is always (a) 2+2, (b) polarly directed, and (c) suprafacial with respect to the diene C=C. The adducts of ketenes and cyclopentadiene are thus always 7-substituted bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-6-ones. New evidence is presented to show that unsymmetrically substituted ketenes add to cyclopentadiene in such a manner that the *larger* substituent has a greater tendency to take up the *endo*-position in the adduct. This is interpreted to mean that a ketene participates in such reactions antarafacially. Thus the ketene approaches cyclopentadiene (a) with its functional plane perpendicular to that of the ring, (b) with the carbonyl carbon over the middle of the ring, and (c) with the larger of the two substituents oriented preferentially away from the ring (transition state **11**).

This *endo*-specificity for the larger ketene substituent is demonstrated by the indicated *endo/exo* ratios observed in the cyclo-adducts from ketenes with the following substituent pairs: C₆H₅/H = >95/<5, CH₃/H = 98/2, Cl/H = 97/3, CH₃O/H = >95/<5, C₆H₅/Cl = >95/<5, C₆H₅/CH₃ = >95/<5, CH₃/Cl = 80/20, CH₃/CH=CH₂ = ~65/35, C₂H₅/CH₃ = ~60/40, n-C₃H₇/CH₃ = ~60/40, CH₃/Br = 56/44.

These ratios enable a list to be compiled indicating the *endo*-specificity of the ketene substituents. The order closely parallels the space filling capacity as derived by other methods.

The establishment of such ratios required reliable configurational assignments at carbon 7. These were derived by five methods based upon the following effects: (1) Both H-C7 and CH₃-C7 cause nmr. signals at higher field in *endo*-position (compared with *exo*). (2) The CH₃-C7 group in *exo*-position gives rise to a nuclear *Overhauser* effect with the vicinal H-C1, and in one case also with the *trans*-annular H-C5. (3) The nmr.-coupling constants of H-C7-*exo* (observed at H-C7) with H-C1 is always larger than of H-C7-*endo*. (4) The coupling constant of H-C7-*exo* with H-C6 (known to be *exo*-) of the LiAlH₄ reduction products of the cyclo-adducts (observed at H-C6) is always larger than that of H-C7-*endo*. (5) The nmr. signals of most protons in the cyclo-adducts are at higher field in benzene than in chloroform solution; this "benzene shift" is larger for H-C7 or for CH₃-C7 when in *exo*- than when in *endo*-position.

Ketene (1) reagieren mit Olefinen (2) gewöhnlich unter Bildung von Cyclobutanonen (3) [1] [2]. Die kinetischen Parameter und Lösungsmittelleffekte zeigen [3], dass es sich



¹⁾ British Science Research Council Postdoctoral Fellow, 1969.