

- [20] R. M. Fuoss, J. Amer. chem. Soc. *80*, 5059 (1958).
 [21] M. Eigen, Z. physik. Chem. NF. *1*, 176 (1954).
 [22] G. Geier, Helv. *51*, 94 (1968).
 [23] A. J. Graffeo & J. L. Bear, J. inorg. nucl. Chemistry *30*, 1577 (1968).
 [24] U. Karlen, Thèse No 4351, ETH Zurich, 1969.
 [25] J. C. Cassat & R. G. Wilkins, J. Amer. chem. Soc. *90*, 6045 (1968).

70. Sulfidkontraktion *via* alkylative Kupplung: eine Methode zur Darstellung von β -Dicarbonylderivaten

Über synthetische Methoden, 1. Mitteilung

von M. Roth, P. Dubs, E. Götschi und A. Eschenmoser

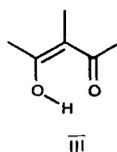
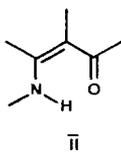
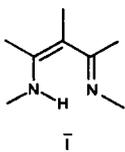
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

Hans-Herloff Inhoffen zum 65. Geburtstag gewidmet

(13. I. 71)

Summary. The experiments described in reaction schemes 1–12 indicate that *sulfide contraction* *via* *alkylative coupling* (see scheme p. 729) is a potentially general method for the synthesis of secondary vinylogous amides and enolizable β -dicarbonyl compounds.

Die Arbeiten in Richtung auf eine Synthese des Vitamins B₁₂ brachten die Entwicklung einer Reihe von Reaktionen, welche auch für synthetische Zielsetzungen ausserhalb des Strukturbereichs corrinoider Verbindungen von präparativer Bedeutung sein können. Im besonderen trifft dies für eine Kondensationsmethode zu, die im Zusammenhang mit dem Problem der Konstruktion des vinylogen Amidin-systems I, des charakteristischen Strukturmerkmals des Corrin-Chromophors, eingehend untersucht worden ist: die Methode der Sulfidkontraktion *via* oxydative und alkylative Kupplung. Dieses Kondensationsprinzip ermöglicht nicht nur einen Aufbau vinyloger Amidine I, es schafft auch einen potentiell variationsreichen Zugang in die weitaus häufiger interessierenden Verbindungsklassen der vinylogen Amide II und der enolisierbaren β -Dicarbonylsysteme III. Zwar weist die präparative organische Chemie bereits ein ausserordentlich reiches Arsenal an Darstellungsmethoden und Bildungsweisen insbesondere des letztgenannten Verbindungstyps auf; doch deuten die bisher beobachteten Eigenschaften der neuen Methode auf eine nicht bloss duplizierende, sondern neue Möglichkeiten schaffende Ausweitung der präparativen Chemie dieser Verbindungsklassen hin.



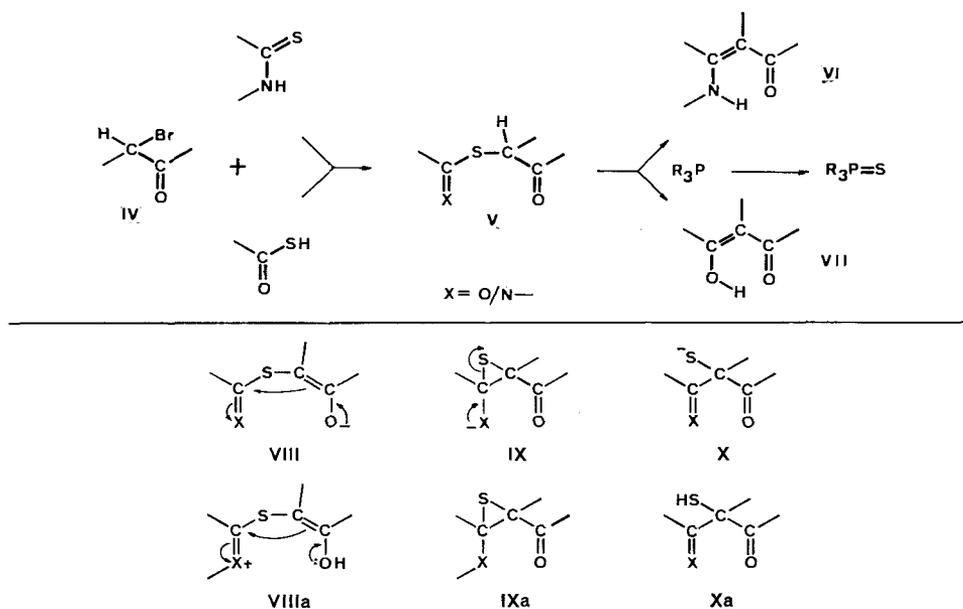
Über die Beweggründe unserer Beschäftigung mit dem Kondensationsprinzip der Sulfidkontraktion und über den Aufbau vinyloger Amidinsysteme mit Hilfe dieses Verfahrens ist im Zusammenhang mit den synthetischen Arbeiten über Corrine und

Vitamin B₁₂ schon mehrfach in vorläufiger Form berichtet worden [1]. Hier beschreiben wir experimentelle Daten der Darstellung vinyloger Amidsysteme und einfacher β -Dicarbonylverbindungen [2]. Die Ergebnisse über vinyloge Amide stammen zum Teil aus Modellversuchen, die im Zusammenhang mit Kondensationsproblemen in der Vitamin-B₁₂-Arbeit unternommen worden waren¹⁾. In der Folge angestellte Versuche über die β -Dicarbonylsysteme hatten zum Ziel, die Übertragbarkeit der Methode auf diesen Verbindungstyp nachzuweisen. Entsprechend der enormen strukturellen Variationsbreite der beiden Verbindungsklassen kommt den in dieser Arbeit mitgeteilten Versuchen eher stimulierender, denn erschöpfend informierender Charakter zu.

Das Prinzip der Darstellung von vinylogen Amidinen und β -Dicarbonylverbindungen durch Sulfidkontraktion *via* alkylative Kupplung ist im folgenden Schema aufgezeichnet.

In einem ersten präparativen Schritt werden α -Halogen-carbonylverbindungen des Typs IV mit sekundären Thioamiden bzw. Thiolactamen²⁾ oder Thiocarbonsäuren durch S-Alkylierung miteinander verknüpft (alkylative Kupplung³⁾). In den dabei entstehenden Zwischenprodukten V sind die letztlich miteinander zu verknüpfenden Kohlenstoffatome durch eine Sulfidbrücke miteinander verbunden. Die Möglichkeit ihrer *direkten* Verknüpfung wird durch Enolisierung des Carbonylsystems geschaffen:

Schema der Sulfidkontraktionen *via* Alkylative Kupplung



- 1) Im Zusammenhang mit dem (A/D \rightarrow C/B)-Ringverknüpfungsproblem beim Vitamin-B₁₂-Projekt sind ähnliche Modellversuche unabhängig auch von R. B. Woodward und Mitarb., Harvard University, durchgeführt worden (Privatmitteilung Prof. R. B. Woodward).
- 2) Die Erfahrung aus den von uns bisher angestellten Versuchen bezieht sich ausschliesslich auf Thiolactame.
- 3) Über die Version der *oxydativen* Kupplung bei der Darstellung von vinylogen Amidinen, vgl. [1].

In den enolisierten und z. B. durch Deprotonierung aktivierten Derivaten des Typs VIII sind die beiden Kohlenstoffatome π -Reaktionszentren mit zueinander komplementärer (im Formelbild VIII angedeuteter) Reaktivität; mögliche Primär- und Folgeprodukte der entsprechenden Umwandlung («Sulfid-Kontraktion») sind Systeme des Typs IX und X, bzw. ihre protonierten Analoga IXa und Xa. Beide Systeme ermöglichen grundsätzlich durch Übertragung von potentiell atomarem Schwefel auf einen thiophilen Acceptor einen Übergang zu den Reaktions-Endprodukten VI bzw. VII. Präparativ besteht der zweite Schritt der Kondensationsmethode im allgemeinen einfach darin, dass man auf die schwefelüberbrückten Zwischenprodukte V in Gegenwart eines thiophilen Reaktionspartners (z. B. Phosphin oder Phosphit) eine enolisierende Base einwirken lässt und anschliessend die Reaktions-Endprodukte, vinyloges Amid oder β -Dicarbonylverbindung, isoliert.

Die aus reaktionstheoretischen Gründen sich aufdrängende Annahme, dass dem (C \rightarrow C)-Verknüpfungsprozess ein Enolisierungsschritt des Typs V \rightarrow VIII vorauszu-gehen habe, darf als experimentell erhärtet gelten; zwar nicht in allen, doch in den meisten Fällen erwies sich der Zusatz einer externen Base für den Kontraktionsschritt V \rightarrow VI/VII als notwendig. Hingegen soll das Reaktionsbild VIII nur das Grundsätzliche des (C \rightarrow C)-verknüpfenden Vorgangs darstellen; offensichtlich ist ein breites mechanistisches Spektrum denkbar, das von einer nucleophil induzierten (basenkatalysierten) Reaktion in negativ geladener Molekelform (vgl. VIII) über einen Prozess mit intramolekularer (O \rightarrow N)-Protonenübertragung im neutralen Thioiminoester-enol bis zu einem elektrophil induzierten (säurekatalysierten) Vorgang in positiv geladener Molekelform (vgl. VIIIa)⁴⁾ reicht. Der damit aufgeworfene Fragenkomplex bleibt durch die Ergebnisse unserer hauptsächlich präparativ orientierten Versuche im wesentlichen unberührt; doch auch unbeantwortet vermögen diese Fragen auf die Richtung möglicher Modifikationen der Reaktionsbedingungen in solchen Fällen hinzuweisen, in denen man mit der Kontraktionsstufe auf Schwierigkeiten stösst.

Die Gegenwart eines Thiophils im Kontraktionsreaktionsgemisch erwies sich in den meisten von uns untersuchten Fällen als notwendig oder zumindest als eindeutig Ausbeute-verbessernd⁵⁾; in einigen mit Triphenylphosphin als Thiophil durchgeführten Experimenten wurde die Bildung des Triphenylphosphinsulfids durch Isolierung nachgewiesen. Die Vorstellung, wonach die Übertragung von Schwefel aus Episulfid-Zwischenprodukten des Typs IX auf das Thiophil einen Schritt in der Reaktionsfolge des Kontraktionsprozesses darstelle, stützt sich auf das bekannte Verhalten von Episulfiden gegenüber Phosphinen und Phosphiten⁶⁾, bleibt aber für den hier vorliegenden Fall völlig hypothetisch. Dass ein Thiophil auch einem Folgeprodukt des Typs VIIIa den Schwefel reduktiv entnehmen kann, ist durchaus denkbar; ein ver-

4) Wirkungsvolle elektrophile Katalyse des Kontraktionsschrittes ist bei der Bildung von vinyloges Amidin-Systemen nachgewiesen worden, vgl. [1a] und [1b].

5) Eine bemerkenswerte Ausnahme ist die ohne externe Reagentien sehr sauber erfolgende Abscheidung von elementarem Schwefel aus den Alkylierungsprodukten von Thiolactamen und α -Brommalonsäure-dimethylester (vgl. unten).

6) Episulfide reagieren z. B. mit tertiären Phosphinen bei Raumtemperatur in einer Reaktion zweiter Ordnung stereospezifisch unter Erhaltung der Konfiguration im Kohlenstoffgerüst zu den entsprechenden Olefinen und Phosphinsulfid, vgl. [3].

mutlich analoger Prozess scheint z.B. bei der säurekatalysierten Desulfurierung von 5-Mercaptocorrin-Komplexen mit Triphenylphosphin [1a] abzulaufen. Selbst die Möglichkeit, dass der thiophile Partner in den (C → C)-verknüpfenden Prozess eingreift, indem letzterer in (P ↔ S)-komplexierter Form abläuft, ist nicht *a priori* zu ignorieren. Die Frage nach einem detaillierten Reaktionsbild muss hier offen bleiben; ein Versuch ihrer Beantwortung würde eine viel eingehendere experimentelle Analyse des Kontraktionsprozesses voraussetzen. Im übrigen dürfte es wohl ein Irrtum sein anzunehmen, dass die verschiedenen Systeme einen einheitlichen, oder gar immer den gleichen Desulfurierungsweg beschreiten; nur schon die in einzelnen Fällen⁵⁾ beobachtete, spontane Selbstentschwefelung von S-überbrückten Zwischenprodukten deutet auf eine grosse mechanistische Flexibilität des Schwefels in solchen Systemen hin⁷⁾.

Das Kondensationsprinzip der Sulfidkontraktion mag zwar durch seine Empfehlung als allgemeine Methode zur gezielten Synthese von β -Dicarbonylderivaten einen neuen präparativen Aspekt in die Chemie der betroffenen Verbindungsklassen bringen, die der Methode zu Grunde liegenden Reaktionstypen sind jedoch keineswegs neu. Die im vorliegenden Zusammenhang methodisch so wertvolle Eigenschaft von α -Brom-Carbonylverbindungen, eine extrem hohe S_N2 -Reaktivität aufzuweisen, ist wohlbekannt (z.B. [4]), und Gleiches gilt für die Eigenschaft von sekundären Thioamiden bzw. Thiolactamen, durch α -Brom-Carbonylverbindungen leicht und spezifisch am Schwefel alkyliert zu werden⁸⁾. Ferner beschreibt die Literatur eine Vielzahl von Beobachtungen, wonach Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen durch meist thermisch induzierten Austritt von divinylisch gebundenem Sulfidschwefel gebildet werden können. Solche unter dem Begriff «Sulfur Extrusion» zusammengefassten und vor allem von *Loudon* [6] systematisch untersuchten Prozesse laufen meist in cyclischen, prä-aromatischen Systemen besonders glatt ab und stellen in der heterocyclischen Reihe in Spezialfällen wichtige Ringkontraktionsmethoden dar [7]. Dem hier beschriebenen Kondensationsprinzip näher kommt die ursprünglich auf *Staudinger & Siegwart* [8a] zurückgehende Reaktion von Thioketonen mit Diazoalkanen, die in gewissen Fällen unter Abspaltung von elementarem Schwefel aus primär gebildeten Episulfiden entsprechende Olefine liefert [8].

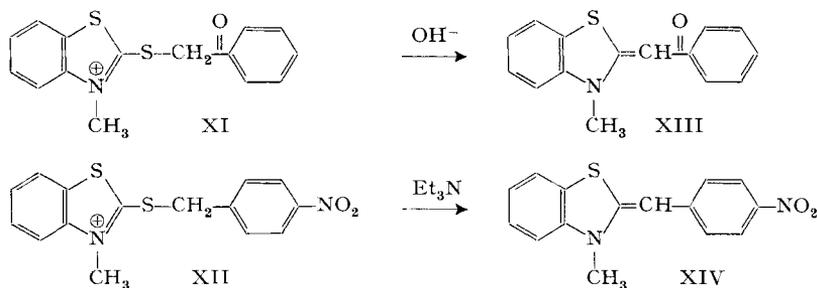


Vor allem aber verdient hier explizite Erwähnung eine im Jahre 1955 publizierte Arbeit von *Knott* [9], wo im Zusammenhang mit Versuchen zur Herstellung von Thiazanin-Systemen gefunden wurde, dass z.B. Alkylierungsprodukte des Typs XI und XII bei der Behandlung mit Basen u. a. unter Verlust von Schwefel in die kontrahierten Reaktionsprodukte XIII bzw. XIV übergehen. Zur Deutung dieser Beobachtungen wurde die intermediäre Bildung von entsprechenden Episulfidderivaten vorgeschlagen.

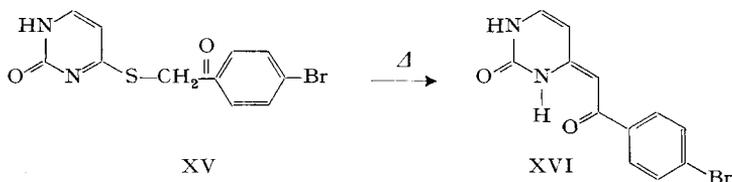
Diese Umwandlungen sind analog den hier beschriebenen Beispielen der Bildung von vinylogenen Amidsystemen aus Thiolactamen und weisen zugleich auf eine mögliche

⁷⁾ Vgl. auch die in der Literaturdiskussion [6–10] zitierten Beobachtungen.

⁸⁾ Vgl. z.B. die Synthese von Thiazolen aus Thioamiden und α -Halogenketonen [5].



Richtung der Ausweitung des Anwendungsbereichs der Methode hin. Das Gleiche gilt auch für den aus einem Vortragsreferat [10] unlängst bekannt gewordenen Befund, wonach beim Versuch einer Umkristallisation der Verbindung XV aus Methylcellosolve das entschwefelte Reaktionsprodukt XVI entstand.



Nachstehend beschreiben wir unsere experimentellen Ergebnisse und kommentieren sie anschliessend.

Experimentelles⁹⁾

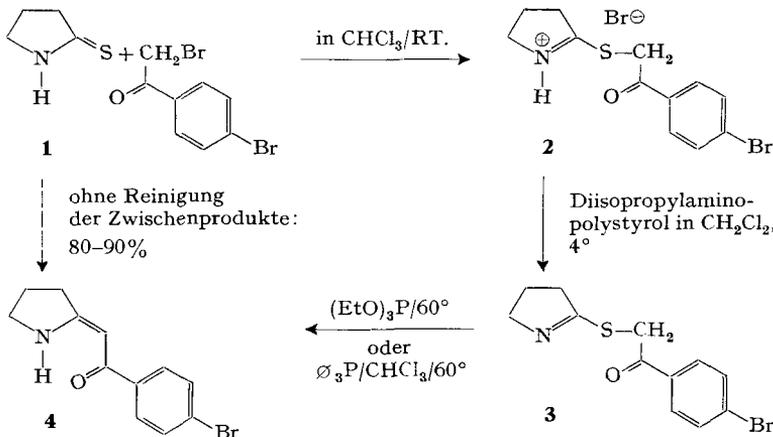
A. Herstellung von vinylogenen Amiden¹⁰⁾

a) *Isolierung des Hydrobromids 2.* 50,5 mg (0,50 mMol) α -Thiopyrrolidon (1)¹¹⁾ und 139 mg (0,50 mMol) *p*-Bromphenacylbromid (*Fluka «puriss.»*, Smp. 111°) wurden in je 8 ml Chloroform (über P_2O_5 destilliert) gelöst und dann die Lösungen bei Raumtemperatur vereinigt. Innerhalb weniger Minuten entstand eine Trübung, und nach 20-stdg. Stehen bei Raumtemperatur hatten

⁹⁾ Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von *W. Manser* durchgeführt. Die Smp. sind unkorrigiert und im offenen Röhrchen bestimmt. RT. = Raumtemperatur; Rfl. = Rückfluss. IR.-Spektr.: *Perkin-Elmer*-Spektrographen PE 125 und 257; approximative Intensitätsbezeichnungen: *s* = stark, *m* = mittel, *w* = schwach. UV.-Spektr.: *Cary*, Modell 14, und *Perkin-Elmer*, Modelle 137 und 402; die Zahlen in Klammer sind ϵ -Werte. NMR.-Spektr.: *Varian* A 60 (60 MHz), wo nicht anders angegeben; δ -Werte in ppm bezogen auf Tetramethylsilan ($\delta = 0$) als interne Referenz; *s* = Singlett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quadruplett, *m* = Multiplett. Massenspektren: *Hitachi* RMU/6A und RMU/6D mit Direktzuführung. $\text{p}K_{\text{MCS}}^*$ -Werte: scheinbare Dissoziationskonstanten in Methylcellosolve-Wasser, ermittelt im Laboratorium von Prof. *W. Simon*, vgl. [11]. Dünnschichtchromatogramme: Rf-Werte bestimmt mit *Merck*-Kieselgel-F₂₅₄-DC-Fertigplatten. Gas-Chromatogramme: *Varian* Aerograph, 90 P; Säulenfüllung SE 30, Helium als Trägergas. Säulenchromatogramme: *Silicagel Merck* 0,05–0,2 mm.

¹⁰⁾ Auszug aus Teilen der Dissertationen (ETH Zürich) von *P. Dubs* (1969) und *E. Götschi* (noch nicht erschienen).

¹¹⁾ α -Thiopyrrolidon, hergestellt aus α -Pyrrolidon (*Fluka «purum»*) durch Umsetzung mit P_2S_5 in Xylol, vgl. [12]; Smp. 114–115°; λ_{max} = 265 nm (14800) in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ u. a. bei 3420^m (scharf)/3180^w (breit), 1542^m, 1510^s, 1474^m, 1454^w usw. cm^{-1} , in CHCl_3 ; δ = 1,95–2,50 (*m*/2 H), 2,77–3,13 (asymmetrisch triplettoides *m*, zentriert um 2,94/*J* \sim 8 Hz/2 H), 3,70 (*t*/*J* \sim 7 Hz/2 H), 9,0 \pm 0,5 (breites NH-Signal/1 H) ppm in CDCl_3 .

Reaktionsschema 1


sich farblose Kristalle gebildet. Nach Absaugen des Lösungsmittels bei 11 Torr/RT. und Trocknen bei 0,02 Torr/50° während 1 Std. verblieben 190 mg (ca. 100% d. Th.) rohes, kristallisiertes Iminiumsalz **2**, Smp. 177° (Zers.).

Zur Charakterisierung wurde aus wasserfreiem Chloroform unter Erwärmen auf ca. 60° umkristallisiert und anschliessend bei 0,05 Torr/70° während 72 Std. getrocknet: 162 mg farblose Kristalle, Smp. 183°; aus der Mutterlauge liessen sich durch Zugabe von wasserfreiem Äther weitere 27 mg Produkt vom Smp. 178–179° gewinnen. $\lambda_{max} = 266$ nm (17900) in CHCl_3 . $\tilde{\nu}_{max}$ u. a. bei 1685^s, 1610^s, 1589^s, 1565^m cm^{-1} , in KBr. m/e (%) = 299/297 ($M^+ - \text{HBr}/\text{je } 9$), 282/280 (je 11), 271/269 (29/27), 267/265 (je 18), 266/264 ($M^+ - \text{HBr} - \text{SH}/\text{je } 59$) usw.; u. a. 185/183 (95/99), 41 (100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NOS}$	Ber.	C 38,01	H 3,46	Br 43,77	N 3,69	S 8,46%
Gef. „	„	37,97	„ 3,55	„ 43,62	„ 3,82	„ 8,61%

b) *Isolierung des Thio-iminoesters 3.* 379 mg (1,0 mMol) frisch bereitetes, roh aus Chloroform kristallisiertes Hydrobromid **2** (Smp. 179°) wurden bei 4° in 15 ml wasserfreiem Methylchlorid (über basischem Al_2O_3 getrocknet) aufgeschlämmt und dann mit 3,10 g (entsprechend 3,9 Äquiv. Base) Diisopropylamino-polystyrol¹²⁾ während 10 Min. bei ca. 4° gerührt; dabei gingen die Hydrobromid-Kristalle vollständig in Lösung. Man nutschte die Lösung durch eine Glasfilternutsche von der unlöslichen Polymerbase ab, entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und trocknete den farblosen kristallisierten Rückstand bei 12 Torr/ca. 4° während 15 Min.: 297 mg (ca. 100%), Smp. 94°. Zweimaliges Umkristallisieren aus Methylchlorid-Hexan bei ca. 4° und Trocknen bei 0,08 Torr/ca. 4° während 12 Std. lieferte 262 mg (88%) farblos kristallisierten Thio-iminoester **3**, Smp. 95–96° (Analysenprobe). Proben dieser Verbindung färbten sich bei Raumtemperatur aufbewahrt bereits nach Stunden gelblich, konnten jedoch bei –25° während Wochen ohne Zersetzung aufbewahrt werden. $\lambda_{max} = 257$ nm (17200) in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. $\tilde{\nu}_{max}$ u. a. bei 1690^s, 1590^{ss} mit Schulter bei ca. 1595^s; 1572^m usw. cm^{-1} , in CHCl_3 . $\delta = 1,77\text{--}2,32$ ($m/2$ H), 2,45–2,82 (triplettoides $m/J \sim 7$ Hz/2 H), 3,65–4,00 (triplettoides $m/J \sim 7$ Hz/2 H), 4,58 ($s/2$ H), 7,54/7,68/7,86/8,00 ($AA'BB'$ -System/4 H) ppm, in CDCl_3 . m/e (%) = 299/297 ($M^+/\text{je } 5$), 267/265 ($M^+ - \text{S}/27$ bzw. 28), 266/264 (66/67), 186/184 (je 10), 185/183 (98/100), usw.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNOS}$	Ber.	C 48,33	H 4,06	Br 26,80	N 4,70	S 10,75%
Gef. „	„	48,26	„ 4,12	„ 26,68	„ 4,88	„ 10,71%

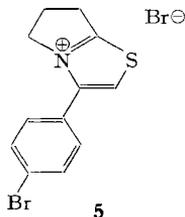
¹²⁾ In organischen Lösungsmitteln unlösliche, aber quellbare Polymerbasen dieses Typs eignen sich ausgezeichnet für die deprotonierende wasserfreie Aufarbeitung wasserempfindlicher Reaktionsprodukte, so z. B. von Iminoestern. Die hier verwendete Base wurde von Dr. J. Schreiber, ETH Zürich, hergestellt (vgl. auch [13]); wir danken ihm für die Überlassung grösserer Mengen derselben. Polymerbasen dieses Typs sind auch im Handel erhältlich (Fluka AG, Buchs, St. Gallen).

c) *Darstellung des vinylogenen Amids 4.* – Kontraktion mit Triäthylphosphit: 277 mg (0,93 mMol) von frisch bereitetem rohem, nicht umkristallisiertem Thio-iminoester **3** (Smp. 94°) wurden in 6 g frisch destilliertem Triäthylphosphit (*Fluka «pract.»*) gelöst und 20 Std. unter Stickstoff auf 60° erhitzt. Nach dieser Zeit waren grosse, bräunlich-gelb gefärbte Kristalle ausgefallen, und beim Abkühlen der Reaktionslösung fiel noch mehr Material in Form feiner Kristalle aus. Man pipettierte die Flüssigkeit vom kristallisierten Material ab und sog den Rest während 20 Min. bei 0,05 Torr/50° scharf ab: 200 mg Kristalle, Smp. 171°, nach IR.-Spektrum und dünnschichtchromatographischem Verhalten praktisch einheitliches Kontraktionsprodukt **4**. Das nach Einengen der Mutterlauge abgetrennte und unter gleichen Bedingungen getrocknete Material (121 mg) wurde während 30 Min. bei 0,05 Torr/70° von restlichen flüchtigen Anteilen befreit und der partiell kristallisierte Rückstand (59 mg) aus Aceton umkristallisiert. Dabei wurden weitere 36 mg des Produkts **4** vom Smp. 170° erhalten (236 mg, entsprechen 95%). – Die spektroskopische Charakterisierung des Produkts **4** erfolgte in einem anderen Ansatz an einer durch zweimalige Sublimation (0,01 Torr/155°) gereinigten Probe (Smp. 172–173°). Die Analysenprobe hingegen war durch dreimaliges Umkristallisieren aus Aceton gewonnen und 2 Std. bei 0,02 Torr/75° getrocknet worden (Smp. 173–174°). $\lambda_{max} = 250$ (13200), 338 (22750) nm, in C₂H₅OH. $\tilde{\nu}_{max}$ u. a. bei 3280^w (breit), 1615^s (verbreitert), 1590^m, 1575^s, 1530^s (breit) usw. cm⁻¹, in CHCl₃; Form und Intensität der (OH)-Banden bei 3250 cm⁻¹ in CCl₄ waren bei den Aufnahmekonzentrationen von 1%, 0,1% und 0,02% identisch (durch Schichtdicke kompensiert). $\delta = 1,73$ –2,30 (m/2 H), 2,74 (verbreitertes, asymmetriertes t/J \sim 7 Hz/2 H), 3,67 (t/J \sim 7 Hz/2 H), 5,76 (s/1 H), 7,40–7,90 (AA'BB'-System zentriert um 7,66 ppm/J \sim 8,5 Hz/4 H), 10,25 \pm ca. 10 Hz (breites NH-Signal/1 H) ppm, in CDCl₃. m/e (%) = 268 (5), 267/265 (M⁺/38 bzw. 39), 266/264 (71/69), 186 (8), 185/183 (13/10), 158 (9), 157/155 (13/12), 111 (8), 110 (100) usw. Dünnschichtchromatogramm: R_f = 0,41 (Silicagel/Essigester).

C ₁₃ H ₁₂ BrNO	Ber. C 54,15	H 4,54	Br 30,03	N 5,26%
	Gef. „ 54,22	„ 4,59	„ 29,87	„ 5,28%

Kontraktion mit Triphenylphosphin: 101 mg (1,0 mMol) α -Thiopyrrolidon¹¹) wurden wie unter a) mit 278 mg *p*-Bromphenacylbromid (1,0 mMol) alkyliert, das rohe Hydrobromid wie unter b) direkt durch Diisopropylamino-polystyrol deprotoniert, die nach Abtrennung der Polymerbase erhaltene Lösung des Thio-iminoesters in Chloroform mit 1,122 g (4,3 mMol) Triphenylphosphin (*Fluka «purum»*) versetzt, und die Lösung 14 Std. unter Stickstoff unter Rückfluss (ca. 60°) erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer chromatographierte man das braun gefärbte, feste Rohprodukt (1,444 g) an der 30-fachen Menge Silicagel durch Eluierung mit Chloroform. Man erhielt neben 235 mg farblos kristallisiertem Triphenylphosphin-sulfid (Smp. 163°; identifiziert durch IR.-Spektrum, Dünnschichtchromatogramm und Mischprobe) eine Hauptfraktion von 229 mg (81%) des blassgelb kristallisierten Reaktionsprodukts **4** (Smp. 171°, identifiziert mit Analysenprobe durch IR.-Spektrum, Mischprobe und Dünnschichtchromatogramm). Umkristallisation aus Aceton ergab 196 mg (Smp. 172–173°).

In einem Versuch zur rein *thermischen Induktion der Kontraktion* wurden 32 mg Thio-iminoester **3** (Smp. 94°) in einem Sublimationsrohr bei 0,02 Torr 6 Std. auf 150° erhitzt: 10 mg (35%) blassgelb kristallisiertes Sublimat, Smp. 172–173°, mit IR.-Spektrum der Verbindung **4**.

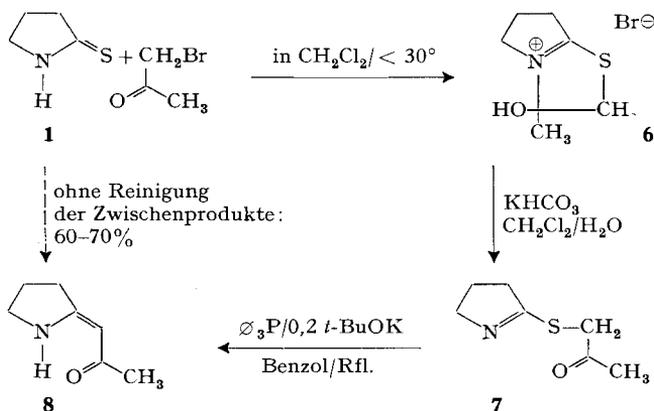


d) *Umwandlung des Hydrobromids 2 in das Thiazolium-Salz 5.* 1,130 g frisch bereitetes, rohes Hydrobromid **2** (Smp. 177°) wurden unter leichtem Erwärmen (ca. 50°) in wenig 96-proz. Äthanol aufgenommen. Dabei trat eine plötzliche Gelbfärbung der Lösung ein. Zur klaren, auf Raumtemperatur gebrachten Lösung tropfte man dann solange wasserfreien Äther, als die dabei lokal auftretende Trübung durch Rühren gerade noch zum Verschwinden gebracht werden konnte.

Geringes Einengen im Wasserstrahlvakuum bewirkte das Ausfallen von farblosen, nadelförmigen Kristallen. Diese wurden abgetrennt, auf gleiche Weise umkristallisiert und dann 24 Std. bei 0,06 Torr/RT. getrocknet: 764 mg farblose Kristalle, Smp. 258–259°. Zur Charakterisierung gelangte eine dreimal umkristallisierte und 4 Tage bei 0,05 Torr/RT. getrocknete Probe vom gleichen Smp. $\lambda_{max} = 249$ nm (18300) in C_2H_5OH . $\tilde{\nu}_{max}$ u. a. bei 3430/3380^s, 1622^w, 1590^m (scharf), 1535^w, 1492^s usw. cm^{-1} , in KBr. δ (bezogen auf $\delta_{H_2O} \equiv 4,80$ ppm): 2,72–3,31 (*m*/2 H), 3,60–4,00 (triplettoides *m*/*J* ~ 7 Hz/2 H), 4,51–4,90 (*m*, überlagert mit H₂O-Signal; zwei Signale des vermutlich triplettoiden *m* bei 4,60 und 4,70 ppm in erwarteter Intensität für (CH₂) sichtbar), 7,60/7,74/7,86/8,01 (*AA'BB'*-System/4 H), 8,14 (scharfes *s*/1 H) ppm, in D₂O. *m/e* (210°) (%) = 363 (C₁₂H₁₁⁸¹Br₂NS/54), 362 (20), 361 (C₁₂H₁₁⁸¹Br⁷⁹BrNS/100), 360 (10), 359 (C₁₂H₁₁⁷⁹Br₂NS/52) (Molpikete des vermutlich thermisch entstandenen 2-(3'-Brompropyl)-4-(*p*-bromphenyl)-1,3-thiazols?), 282 (18), 281 (28), 280 (41/C₁₂H₁₁⁷⁹BrNS), 279 (28), 278 (24), 257 (13), 256 (33), 255 (79), 254 (39), 253 (73), 252 (7), 215 (7), 214/212 (44/43), 213 (8) usw. Mikrotitration: $pK_{MCS}^* 10,4$; verbraucht ca. 2 Äquiv. 0,1N Tetramethylammoniumhydroxid, Äquiv.-Gew. gef. 174.

C ₁₂ H ₁₁ Br ₂ NS·0,5H ₂ O	Ber. C 39,06	H 3,25	Br 43,31	N 3,74	S 8,70%
	Gef. „ 38,74; 38,82	„ 3,26; 3,29	„ 42,23	„ 3,71; 3,54	„ 8,76%

Reaktionsschema 2



a) Isolierung des Hydrobromids 6. Zu einer Lösung von 5,185 g (51,4 mMol) α -Thiopyrrolidon (**1**)¹¹⁾ in 50 ml frisch über P₂O₅ destilliertem Methylchlorid gab man rasch eine Lösung von 7,038 g (51,4 mMol) Bromoacetone in 10 ml Methylchlorid und entfernte hierauf das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum bei < 30°. Nach 3-stdg. Trocknen bei 0,01 Torr/RT. erhielt man 12,20 g (ca. 100%) eines kristallisierten Rückstands, Smp. 120–121°. – Eine Probe dieses Materials wurde dreimal aus Methylchlorid/Hexan umkristallisiert und zur Charakterisierung **7** Tage bei 0,001 Torr/RT. getrocknet: farblose Kristalle, Smp. 135°. UV.: Endabsorption $\epsilon_{220\text{ nm}} = \text{ca. } 4000$, in C_2H_5OH ; λ_{max} nach Zugabe von 1 Tr. CF₃COOH pro 3 ml Messlösung: 252 nm (3400). $\tilde{\nu}_{max}$ u. a. bei 3100^w (breit), 1598^m, 1450^w usw. cm^{-1} , in CHCl₃; keine $\tilde{\nu}(C=O)$ -Bande um 1700 cm^{-1} . $\delta = 1,88$ (*s*/3 H), 2,45–3,08 (*m*/ca. 3 H), 3,13–3,55 (*m*/2 H), 3,83–4,50 (*m* überlagert von *AB*-System bei 4,18/4,28 ppm mit schwachen aber scharfen Aussensignalen bei 3,98/4,48 (*J* ~ 12 Hz/insgesamt 4 H) ppm, in CDCl₃. *m/e* (%) = 158 (2,5), 157 (*M*⁺ – HBr/10), 142 (54), 140 (39), 124 (12), 117 (5), 116 (14), 115 (100), 114 (76) usw. Mikrotitration: $pK_{MCS}^* = 5,71$; Äquiv.-Gew. gef. 258 (ber. 238), titriert mit 0,1N Tetramethylammoniumhydroxid.

C ₇ H ₁₂ BrNOS	Ber. C 35,30	H 5,08	Br 33,56	N 5,88	S 13,46%
mit 0,3Mol H ₂ O	Ber. „ 34,53	„ 5,18	„ 32,85	„ 5,76	„ 13,15%
	Gef. „ 34,49	„ 5,10	„ 32,96	„ 5,94	„ 12,61%

b) Darstellung des vinylogen Amids 8 aus 6 unter intermediärer Freisetzung des Thio-iminoesters 7. 1,955 g (8,215 mMol) rohes Hydrobromid **6** (Smp. 120°) wurden in 40 ml Methylchlorid aufgenommen und die Lösung dreimal bei Raumtemperatur gegen je 20 ml gesättigte, wässrige

Kalium-hydrogencarbonat-Lösung geschüttelt. Hierauf trocknete man die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel bei ca. 50° unter Normaldruck. Das flüssige Rohprodukt zeigte die folgenden, mit den Erwartungswerten für den (rohen) *Thio-iminoester* **7** übereinstimmenden, spektroskopischen Daten: $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ 1715^r cm⁻¹

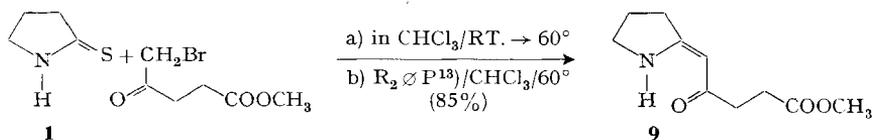
(verbreiterte Bande mit schwacher Schulter um 1695 cm⁻¹), $\tilde{\nu}(-\text{S}-\text{C}=\text{N}-)$ 1600^r cm⁻¹, in CHCl₃, keine Bande signifikanter Intensität im Bereiche 3100–3600 cm⁻¹. NMR. (in CDCl₃): Drei separierte Multiplettgruppen zu je 2 H in den Bereichen 1,34–2,30/2,46–2,84 und 3,67–3,95 ppm; (–CO–CH₃)–Singlett bei 2,30 ppm und (–S–CH₂–CO–)–Singlett bei 3,95 ppm.

1,250 g (ca. 8,0 mMol) des oben beschriebenen Thio-iminoester-Rohprodukts wurden in 25 ml wasserfreiem Benzol gelöst und mit 8,55 g (32,6 mMol) Triphenylphosphin sowie 1,75 ml (0,20 Äquiv.) einer 0,93 M Lösung von Kalium-*t*-butylat in *t*-Butylalkohol versetzt. Hierauf erhitzte man die Lösung unter Stickstoff 20 Std. unter Rückfluss. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer nahm man das Rohprodukt in 40 ml Methylchlorid auf und extrahierte es durch dreimaliges Schütteln mit je 30 ml 2 N wässriger Phosphorsäure. Die Methylchloridphase enthielt nach Trocknung über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels 8,84 g Neutralprodukt, dessen IR.-Spektrum und dünnschichtchromatographisches Verhalten ein Gemisch von Triphenylphosphin und Triphenylphosphinsulfid anzeigten.

Die saure wässrige Phase neutralisierte man mit festem Kalium-hydrogencarbonat und schüttelte das Reaktionsprodukt in Methylchlorid zurück (dreimal je 30 ml). Nach Trocknung über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer verblieben 742 mg eines dunkel gefärbten kristallisierten Rohprodukts, Smp. 56°, das nach IR.- und UV.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm aus nur wenig verunreinigtem Kontraktionsprodukt **8** bestand. 397 mg dieses Rohprodukts wurden im Gradientenrohr bei 0,005 Torr/55° sublimiert. Dabei gewann man 369 mg (69%) farblos kristallisiertes, dünnschichtchromatographisch (Silicagel/Äther) einheitliches *vinylloges Amid* **8**, Smp. 63°; Grünfärbung bei der Ferrichloridprobe in Methanol. Zur Charakterisierung gelangte eine nochmals bei 0,001 Torr/80° sublimierte Probe (Smp. 63,5–64,5°). λ_{max} = 302 nm (18500) in C₂H₅OH. $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ u. a. bei 3270^m nebst flacher Schulter um 3400 cm⁻¹, 1628^s, 1556^s, 1498^m usw. cm⁻¹, in CCl₄; keine Unterschiede in der Struktur und Intensität der (NH)-Bande bei den Konzentrationen 1%, 0,1% und 0,002% (durch Schichtdicke kompensiert). δ = 1,67–2,25 (*m*, überlagert von CH₃-Singlett bei 2,02 ppm/insgesamt 5 H), 2,42–2,77 (triplettoides *m/2* H), 3,57 (*t/J* ~ 7 Hz/2 H), 5,11 (*s/1* H), 9,80 ± 0,4 ppm (breites NH-Signal/1 H), in CDCl₃. *m/e* (%) = 126 (6), 125 (*M*⁺/51), 111 (10), 110 (100), 83 (5), 82 (9), 80 (5), 68 (6), 67 (7), 55 (11), 54 (10), 53 (6) usw. Dünnschichtchromatogramm: R_f = 0,21 (Silicagel/Essigester).

C₇H₁₁NO Ber. C 67,17 H 8,86 N 11,19% Gef. C 66,97 H 8,81 N 11,21%

Reaktionsschema 3



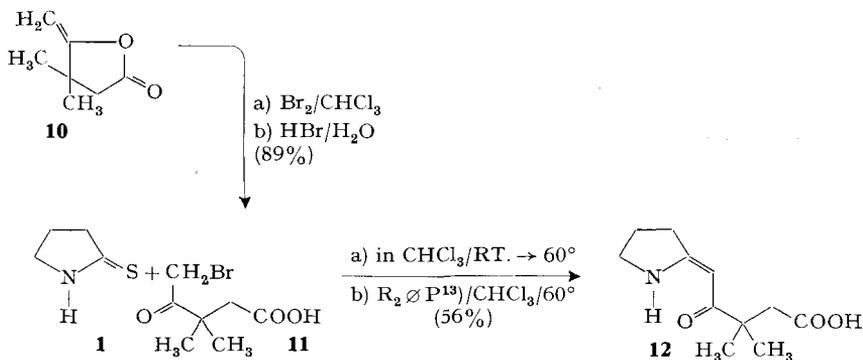
Lösungen von 3,030 g (30,0 mMol) α -Thiopyrrolidon (**1**)¹⁴ und 6,270 g (30,0 mMol) ω -Bromlävulinsäure-methylester [14] in je 50 ml wasserfreiem Chloroform (mit basischem Al₂O₃ vorbehandelt) wurden zusammengegeben, die vereinigten Lösungen anschliessend bei ca. 60° im Rotationsverdampfer eingengt und das verbleibende zähe Öl noch 10 Min. bei 60° gehalten. Nach Zugabe von 12,6 g (45,0 mMol) Bis-(3-dimethylamino-propyl)-phenyl-phosphin¹³ und 200 ml wasserreiem Chloroform erhitzte man 15 Std. unter Stickstoff zum Rückfluss. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer nahm man den zähflüssigen Rückstand in ein Gemisch von 600 ml Äther-Methylchlorid (5:1) und 100 ml halbgesättigter, wässriger NaH₂PO₄-Lösung auf, schüttelte noch dreimal gegen je ca. 100 ml NaH₂PO₄-Lösung (Abtrennung der Phosphinbase und des Phosphinsulfids), schüttelte die wässrigen Phasen mit 100 ml Äther-Methylchlorid (5:1) und wusch die letztgenannte Lösung nochmals mit *prim.*-Phosphatlösung. Nach

¹³) Bis-(3-dimethylamino-propyl)-phenyl-phosphin (**22**), vgl. Abschnitt B.

Trocknen der organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels fielen 5,362 g Rohprodukt an. Dieses löste man unter Erwärmen in 300 ml trockenem Äther, kochte mit wenig Aktivkohle kurz auf, filtrierte durch Celit, engte die nunmehr farblose Lösung etwas ein, gab Hexan zu und liess bei ca. 4° stehen: 4,780 g in farblosen Nadeln kristallisiertes *Kondensationsprodukt 9*, Smp. 108°; aus der Mutterlauge liess sich noch 0,255 g dünnenschichtchromatographisch einheitliches Material vom Smp. 107° kristallisieren (5,035 g; 85%). Zur Charakterisierung und zur Analyse diente eine noch zweimal aus Äther umkristallisierte und 16 Std. bei 0,01 Torr/RT. getrocknete Probe (Smp. 109–110°). $\lambda_{max} = 303 \text{ nm}$ (20800), in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. $\tilde{\nu}_{max}$ u. a. bei 3300^m (breit), 1734^s, 1623^s, 1546^{ss}, 1505^w cm^{-1} , in CHCl_3 . $\delta = 1,80\text{--}2,15$ (quintuplettoides $m/2 \text{ H}$), 2,61 ($t/J \sim 7 \text{ Hz}$) überlagert von scharfem ($-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$)-Singlett/insgesamt 6 H), 3,56 ($t/J \sim 7 \text{ Hz}/2 \text{ H}$), 3,67 ($s/3 \text{ H}$), 5,11 ($s/1 \text{ H}$), 9,66 \pm 0,20 ppm (breites NH-Signal/1 H), in CDCl_3 (HA-100-Spektrum). m/e (%) = 198 (2), 197 ($M^+ / 18$), 166 (11), 138 (6), 111 (18), 110 (100), 83 (8), 55 (9), 54 (6) usw. Dünnenschichtchromatogramm: $R_f = 0,42$ (Silicagel/Essigester). Ferrichloridprobe in Methanol: intensive Blaufärbung.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ Ber. C 60,89 H 7,67 N 7,10% Gef. C 60,95 H 7,74 N 7,16%

Reaktionsschema 4



a) Darstellung der 5-Brom-4-oxo-3,3-dimethyl-pentansäure (11). Zu einer eisgekühlten Lösung von 6,50 g (51,6 mMol) β,β -Dimethyl- γ -methylenbutyrolacton (10) [15] in 60 ml wasserfreiem Chloroform (durch basisches Al_2O_3 filtriert) tropfte man unter Rühren innert 5 Min. eine Lösung von 2,62 ml (51,6 mMol) Brom in 5 ml Chloroform. Nach vollendeter Zugabe führte man die orange gefärbte Lösung weitere 10 Min. und saugte hierauf das Lösungsmittel bei ca. 40° ab. Nach Zugabe von 20 ml Chloroform engte man erneut vollständig ein. Hierauf versetzte man das rohe ölige Dibromid¹⁴⁾ (14,79 g) mit 50 ml wässriger 2N Bromwasserstoffsäure, schüttelte 10 Min. kräftig, fügte der milchigen Suspension 100 ml Wasser zu, schüttelte nochmals durch und extrahierte dann die Bromcarbonsäure dreimal mit je 400 ml Äther. Das nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernung des Äthers im Rotationsverdampfer gewonnene zähe Öl nahm man in ca. 100 ml Methylenchlorid auf, kochte kurz mit Aktivkohle und filtrierte durch Celit. Kristallisation der während 3 Std. im Hochvakuum bei Raumtemperatur getrockneten, rohen Bromcarbonsäure aus Methylenchlorid-Hexan ergab 9,673 g klotzige Kristalle, Smp. 72–73°; aus der Mutterlauge wurde noch 0,581 g vom gleichen Smp. gewonnen (Ausb. 89%). In einem anderen Ansatz, in welchem man das primär gebildete Dibromid kristallisiert hatte¹⁴⁾, war eine dreimal aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisierte und 72 Std. bei 0,005 Torr/RT. getrocknete Probe (Smp. 72°) charakterisiert worden. IR. in *Nujol*: $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O}) 1710^s \text{ cm}^{-1}$ mit intensiver Schulter um 1722 cm^{-1} ; keine Fünfringlacton-Carbonylbanden um 1800 cm^{-1} ; in CHCl_3 : u. a. Hydroxylbande bei 3530^m cm^{-1} und Carbonylbanden bei $1790^s/1710^s \text{ cm}^{-1}$. Sowohl nach dem IR.- als auch nach dem NMR.-Spektrum liegt die Verbindung in *Chloroform* als Gemisch der Keto- und Cyclohemiacetylal-Formen vor. Mikro-

¹⁴⁾ IR.-Spektrum in CHCl_3 : $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O}) 1813^s \text{ cm}^{-1}$; in einem anderen Ansatz war dieses Dibromid bei -50° aus Äther-Hexan kristallisiert (Smp. ca. 4°), analysiert und spektroskopisch charakterisiert worden (vgl. E. Götschi, Diss. ETH Zürich [10]).

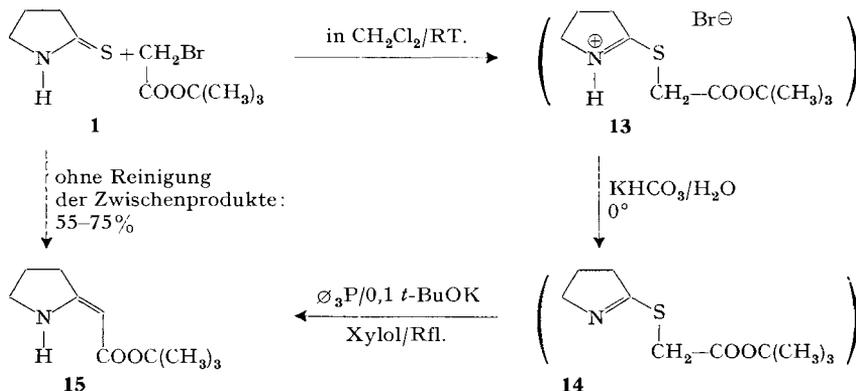
titration: $pK_{MCS}^* = 4,60$; Äquiv.-Gew. gef. 223 (ber. 223), titriert mit 0,1N Tetramethylammoniumhydroxid.

$C_7H_{11}O_3Br$ Ber. C 37,69 H 4,97 Br 35,82% Gef. C 37,79 H 4,97 Br 35,68%

b) *Kondensation 1 + 11* \rightarrow **12**. 0,505 g (5,0 mMol) α -Thiopyrrolidon (**1**)¹¹ und 1,112 g (5,0 mMol) Bromcarbonsäure **11** in je 20 ml wasserfreiem Chloroform wurden unter Verwendung von 1,680 g (6,0 mMol) Bis-(3-dimethylamino-propyl)-phenyl-phosphin¹³ analog kondensiert wie bei der Umsetzung **1** \rightarrow **9** (Schema 3). Nach Absaugen des Reaktions-Lösungsmittels wurde das zähflüssige Rohprodukt in einem Gemisch von je 100 ml Benzol und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und die benzolische Lösung weitere dreimal mit je 100 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Auszüge wurden der Reihe nach mit 50 ml Benzol-Hexan (1:1) gewaschen, mit konz. Phosphorsäure auf pH 4 angesäuert und dreimal mit je 200 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels resultierten 746 mg Rohprodukt, das man aus Äther-Hexan umkristallisierte (Kühlschrank): 586 mg (56%) *Carbonsäure 12*, Smp. 102°. Die Mutterlauge konnte nicht mehr zur Kristallisation gebracht werden. Zur Charakterisierung gelangte eine zweimal aus Methylenchlorid-Hexan und einmal aus Äther-Hexan umkristallisierte, sowie 72 Std. bei 0,01 Torr/RT. getrocknete Probe eines anderen Ansatzes (Smp. 103–104°). $\lambda_{max} = 303$ nm (21400) in C_2H_5OH ; nach Zugabe von 2 Tr. CF_3COOH pro 3 ml: 302 nm (17800). $\tilde{\nu}_{max}$ u. a. bei 3290^w/2800–2200^s, 1720^s (verbreitert), 1608^{ss}, 1518^s, 1492^s, 1465^s usw. cm^{-1} , in $CHCl_3$ (2,5%). $\delta = 1,13$ (s/6 H), 1,95–2,25 (quintuplettoides $m/2$ H), 2,62 (s/2 H), 2,77 (t/J ~ 8 Hz/2 H), 3,74 (t/J ~ 7 Hz/2 H), 5,30 (s/1 H), 9,97 \pm ca. 0,15 ppm (breites NH-Signal/1 H), 14,25 \pm 0,2 ppm (breites COOH-Signal/1 H), in $CDCl_3$ (HA-100-Spektrum). m/e (%) = 193 ($M^+ - H_2O/\leq 1$), 178 (≤ 1), 110 (2), 109 (7), 84 (4), 83 (57), 56 (58), 55 (100), 54 (12) usw.

$C_{11}H_{17}NO_3$ Ber. C 62,54 H 8,11 N 6,63% Gef. C 62,61 H 8,10 N 6,71%

Reaktionsschema 5



Lösungen von 997 mg (9,88 mMol) α -Thiopyrrolidon (**1**)¹¹ in 40 ml Methylenchlorid und von 1,925 g (9,88 mMol) Bromessigsäure-*t*-butylester (*Fluka «purum»*) in 10 ml Methylenchlorid wurden vereinigt, 15 Min. bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer bei ca. 30° entfernt und der kristallisierende farblose Rückstand 10 Std. bei 0,01 Torr/RT. getrocknet: 2,915 g (ca. 100%) rohes *Hydrobromid 13*, Smp. 106°, $\tilde{\nu}(C=O)$ 1727^s cm^{-1} , $\tilde{\nu}(>C=N<)$ 1614^s cm^{-1} , in $CHCl_3$.

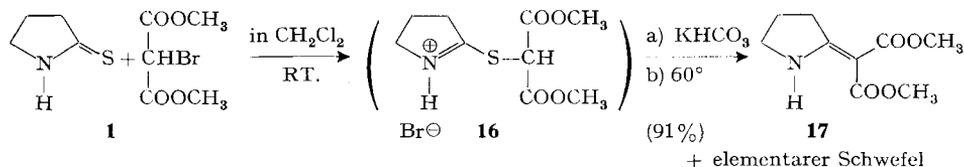
2,748 g dieses Rohprodukts löste man in 70 ml Methylenchlorid, schüttelte die auf 0° gekühlte Lösung mit 50 ml einer gesättigten wässrigen Kalium-hydrogencarbonat-Lösung (ca. 0°), wusch die wässrige Phase zweimal mit Methylenchlorid und entfernte nach Trocknen über Natriumsulfat das Lösungsmittel der organischen Phasen im Rotationsverdampfer: 1,933 g (ca. 100%) roher, flüssiger *Thio-iminoester 14* mit folgenden spektroskopischen Eigenschaften: $\tilde{\nu}(C=O)$ 1728^s cm^{-1} , $\tilde{\nu}(>C=N<)$ 1598^s cm^{-1} , in $CHCl_3$; $\delta = 1,48$ ppm (s/9 H), drei separierte Multipllettgruppen bei 1,71–2,30/2,45–2,87 und 3,67–4,02 ppm zu je 2 H, letzteres *m* überlagert durch

(CH₂)-Singlett bei 3,83 ppm, in CDCl₃ (neben einem sehr schwachen CH₂Cl₂-Signal keine Fremdsignale sichtbar).

Eine Lösung von 1,961 g (9,1 mMol) dieses Thio-iminoester-Rohprodukts, 9,56 g (36,36 mMol) Triphenylphosphin (*Fluka «puriss.»*) und 0,745 ml (0,91 mMol) einer Kalium-*t*-butylat-Lösung in *t*-Butylalkohol in 35 ml über Natrium destilliertem Xylol wurde unter Stickstoff 24 Std. zum Rückfluss erhitzt. Hierauf engte man im Rotationsverdampfer ein, nahm das Produkt in 40 ml Methylenchlorid auf und extrahierte das Kondensationsprodukt (**15**) durch rasches zweimaliges Schütteln mit je 40 ml einer auf ca. 0° gekühlten, wässrigen 2*N* Phosphorsäure. (Die organische Phase enthielt 9,70 g Neutralteil, der nach IR.-Spektrum (keine Carbonylbande) und Dünnschichtchromatogramm (Silicagel/Benzol-Hexan 1:1) aus einem Triphenylphosphin/Triphenylphosphin-sulfid-Gemisch bestand). Sofort neutralisierte man die wässrige Phase mit festem Kaliumhydrogencarbonat, extrahierte viermal mit je 50 ml Methylenchlorid, trocknete über Natriumsulfat und gewann nach Entfernung des Methylenchlorids im Rotationsverdampfer 1,27 g (76%) Produkt ($\lambda_{max} = 281$ nm; IR.-Spektrum praktisch identisch mit jenem der Analysenprobe), das gemäss Dünnschichtchromatogramm (Silicagel/Benzol) nur leicht verunreinigt war. Eine Kugelrohrdestillation bei 110°/0,005 Torr lieferte 927 mg (55%) kristallisierenden, dünnschichtchromatographisch einheitlichen *Ester 15*, Smp. 49°. Zur Charakterisierung gelangte eine bei 45°/0,005 Torr im Gradientenrohr sublimierte Probe; Smp. 51–52°. $\lambda_{max} = 279$ nm (19300) in C₂H₅OH, Intensitätsverminderung auf $\epsilon = 6800$ nach Zugabe von 1 Tropfen CF₃COOH pro 3 ml Messlösung (C-Protonierung). $\tilde{\nu}_{max}$ u. a. bei 3360^m (scharf), 1660^s, 1503 ± 2 (Doppelbande) cm⁻¹, in CCl₄; kein Unterschied in der Struktur und Intensität der $\tilde{\nu}(\text{NH})$ -Bande bei den Konzentrationen 10/1, 0/0,1 und 0,02% (durch Schichtdicke kompensiert). $\delta = 1,46$ (*s*/9 H), 1,75–2,23 (*m*/2 H), 2,37–2,73 (triplettoides *m*/2 H), 3,49 (*t*/*J* ~ 7 Hz/2 H), 4,47 (sehr schwach triplettiertes *s*/1 H), 7,83 ± 0,2 (breites NH-Signal/1 H), in CDCl₃. *m/e* (%) = 183 (*M*⁺/3,5), 127 (16), 110 (9), 109 (20), 83 (5), 82 (20), 81 (51), 80 (19), 68 (13), 59 (19), 57 (77), 56 (8), 55 (34), 54 (43) usw., 41 (100). Dünnschichtchromatogramm: R_f = 0,53 (Silicagel/Äther).

C₁₀H₁₇NO₂ Ber. C 65,54 H 9,35 N 7,64% Gef. C 65,37 H 9,38 N 7,83%

Reaktionsschema 6



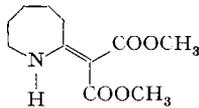
Lösungen von 1,165 g (11,55 mMol) α -Thiopyrrolidon (**1**)¹⁵ und 2,424 g (11,55 mMol) α -Brommalonsäure-dimethylester (**16**) in je 10 ml Methylenchlorid (über P₂O₅ destilliert) wurden bei Raumtemperatur vereinigt. Hierauf engte man die Lösung im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur ein, wobei ein Produkt (*vermutlich 16*) vom Smp. 133° (Zers.) auskristallisierte (3,585 g nach einstündigem Trocknen bei 0,01 Torr/RT.; $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ 1752^s (verbreitert), $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{N})$ 1622^m cm⁻¹, in CHCl₃).

2,974 g dieses Materials nahm man in 50 ml Methylenchlorid auf, schüttelte die Lösung zweimal mit je 30 ml einer gesättigten wässrigen Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und trocknete die organische Phase über Natriumsulfat. Nach Einengen im Rotationsverdampfer bei ca. 40° erhielt man ein vorerst flüssiges Rohprodukt, das langsam elementaren Schwefel abschied und dabei durchkristallisierte. Zur Vervollständigung der Schwefelabscheidung erhitzte man 90 Min. auf 60°. Nach viermaligem Extrahieren des Gemisches (2,170 g) mit je 10 ml Äther unter Erwärmen verblieben 222 mg elementarer Schwefel als Rückstand (Dünnschichtchromatogramm: R_f ca. 0,9; Silicagel/Äther/Jod; IR.-Spektrum in CHCl₃ leer zwischen 625 und 4000 cm⁻¹). Die vereinigten Ätherextrakte chromatographierte man an der 15-fachen Menge Silicagel; Äther eluierte vorerst weitere 70 mg Schwefel (292 mg entsprechen 96%) und dann insgesamt 1,802 g (91%) des dünnschichtchromatographisch (Silicagel/Äther) einheitlichen *Kondensationsprodukts 17* vom Smp. 72°.

¹⁵) Sdp. = 41–43°/1 Torr, zweimal destilliert; $n_D^{20} = 1,4645$; $\delta = 3,85$ (*s*/6 H), 4,92 (*s*/1 H), keine Fremdsignale, in CDCl₃; hergestellt nach [16].

Umkristallisation aus Äther-Hexan lieferte drei Portionen von 1,359 g (Smp. 76°), 303 mg (Smp. 75°) und 88 mg (Smp. 68°). Nochmalige Umkristallisation einer Probe der ersten Portion erhöhte den Smp. nicht mehr. Zur Charakterisierung und zur Analyse gelangte eine sublimierte Probe des ersten Kristallisats. $\lambda_{max} = 228$ (7550), 275 (17700) nm, in C_2H_5OH . $\tilde{\nu}_{max}$ u. a. bei 3285^m (scharf), 1690^s (mit Schulter um 1710^m), 1645^s (mit Schulter um 1655^s), 1573^s usw. cm^{-1} , in CCl_4 . $\delta = 1,75$ – $2,30$ (quintuplettoides $m/2$ H), 3,13 ($t/f \sim 7,5$ Hz/2 H), 3,62 ($t/f \sim 7,5$ Hz/teilweise überlagert durch $(-OCH_3)$ -Signal/vermutlich 2 H), zwei scharfe (OCH_3) -Singlette bei 3,71 und 3,75 ppm, $9,62 \pm ca. 0,2$ (breites NH-Signal/1 H) ppm, in $CDCl_3$. m/e (%) = 200 (5), 199 ($M^+/45$), 169 (10), 168 (100), 167 (57), 166 (30) usw. Dünnschichtchromatogramm: $R_f = 0,27$ (Silicagel/Äther).

$C_9H_{13}NO_4$ Ber. C 54,26 H 6,58 N 7,03% Gef. C 54,20 H 6,55 N 6,99%

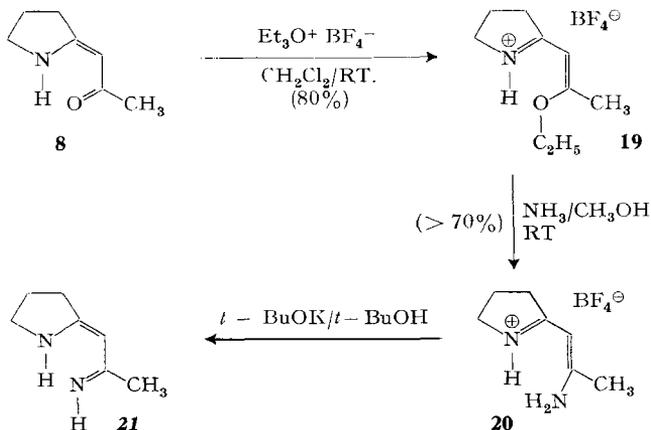


18

Die Bildung des nebenstehend formulierten *Kondensationsproduktes* **18** aus Thiocaprolactam [17] (Smp. 110°) und α -Brommalonsäure-dimethylester erfolgte unter Abscheidung eines äquivalents elementaren Schwefels völlig analog der Umsetzung **1** \rightarrow **17**. Ausb. 90% an dünn-schichtchromatographisch einheitlichem, flüssigem Produkt nach Chromatographie an Silicagel (Elutionsmittel: Äther). Zur Charakterisierung wurde zweimal im Kugelrohr bei 155°/0,05 Torr destilliert. $\lambda_{max} = 245$ (4500), 289 (23000) nm, in C_2H_5OH . $\tilde{\nu}_{max}$ u. a. bei 3260^w/3155^w, 1715^m/1705^m, 1655^s, 1595^s usw. cm^{-1} , in CCl_4 ; keine Unterschiede in der Intensität und Struktur der (NH)-Bande bei den Konzentrationen 10/1,0/0,1 und 0,02% (Kompensation durch Schichtdicke). $\delta =$ drei schlecht aufgelöste Multiplettgruppen bei 1,5–1,9 (6 H), 2,42–3,67 (2 H) und 3,25–3,59 (2 H) ppm; 3,71 ppm (*s*, verbreitert/6 H), $9,90 \pm ca. 0,2$ ppm (breites NH-Signal/1 H), in $CDCl_3$. m/e (%) = 228 (7), 227 ($M^+/36$), 197 (10), 196 (92), 195 (80), 194 (7), 180 (6), 169 (10), 167 (17), 166 (12), 165 (8), 164 (54), 163 (9), 139 (6), 138 (22), 137 (100), 136 (18), 135 (30), 134 (8) usw. Dünnschichtchromatogramm: $R_f = 0,48$ (Silicagel/Äther).

$C_{11}H_{17}NO_4$ Ber. C 58,13 H 7,54 N 6,16% Gef. C 58,27 H 7,53 N 6,27%

Beispiel der Umwandlung eines vinylogenen Amidsystems in ein vinylogenes Amidinderivat. – Reaktionsschema 7



a) *Alkylierung* **8** \rightarrow **19**. Eine Lösung von 1,377 g (11,0 mMol) vinylogem Amid **8** (Smp. 62°) in 10 ml Methylchlorid (über P_2O_5 destilliert) wurde zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 2,340 g (12,3 mMol) frisch bereitetem Triäthylxonium-tetrafluorborat [18] in 8,2 ml wasserfreiem Methylchlorid gegeben. Hierauf liess man 30 Std. bei Raumtemperatur stehen und engte dann die

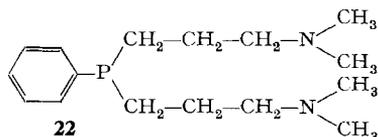
Lösung unter Feuchtigkeitsausschluss auf ca. 5 ml ein. Dabei fielen blassgelbe Kristalle aus. Man pipettierte die Mutterlauge ab, wusch die Kristalle mit wenig wasserfreiem Äther, und kristallisierte aus wenig Methylenchlorid um: 1,845 g blassgelbe Kristalle des *Iminiumsalses* **19**, Smp. 95–96° (im geschlossenen Röhrchen). Aus der Mutterlauge liessen sich durch Zugabe von wasserfreiem Äther weitere 1,166 g (Σ 81%) Kristalle IR.-spektroskopisch befriedigender Qualität (Smp. 88°) gewinnen. Zur Charakterisierung gelangte eine 20 Std. bei 0,08 Torr/45° getrocknete Probe des ersten Kristallisats. $\tilde{\nu}_{\max}$ u. a. bei 3325^m, 1590^s (breit) mit Schulter um 1620 cm⁻¹, usw., in Nujol. $\delta = 1,46$ (*t*/*J* ~ 7 Hz/3 H), Multiplettsignal im Bereich 1,9–2,5 ppm, überdeckt von Pentadeuteroaceton-Quintuplett um 2,08 ppm und (CH₃)-Singlett bei 2,41 ppm (deshalb nicht integrierbar), 3,08–3,44 (triplettoides *m*/2 H), 3,81–4,19 (triplettoides *m*/2 H), 4,54 (*q*/*J* ~ 7 Hz/2 H), 5,74 (*s*/1 H) ppm, in Hexadeuteroaceton; zusätzlich breites Signal um 2,9 ppm (ca. 1 H) und Fremddriplett bei 1,10 ppm (*J* ~ 7 Hz/ca. 1/2 H). *m/e* (%) = 154 (6), 153 (*M*⁺ – HBF₄/39), 138 (27), 125 (49), 124 (27), 111 (11), 110 (100) usw.

b) *Ammonolyse* **19** \rightarrow **20**. 1,660 g (6,88 mMol) frisch vorbereitetes Iminium-Salz **19** (Smp. 95°) wurden in 15 ml bei Raumtemperatur mit trockenem Ammoniak gesättigtes, wasserfreies Methanol gegeben. Man liess die Lösung 1 Std. bei Raumtemperatur stehen, entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer bei 50° und trocknete das farblose, kristallisierte *Rohprodukt* **20** 15 Std. bei 0,08 Torr/RT.: 1,443 g, Smp. 143°. Umkristallisation aus wasserfreiem Methanol-Äther lieferte 1,008 g, Smp. 144°. Zur Charakterisierung und zur Analyse gelangte eine dreimal gleich umkristallisierte und 24 Std. bei 0,02 Torr/65° getrocknete Probe, Smp. 147,5–148,5°. $\lambda_{\max} = 312$ nm (5500) in C₂H₅OH, unverändert nach Zugabe von 1 Tr. CF₃COOH pro 3 ml. $\tilde{\nu}_{\max}$ u. a. bei 3455^s/3370^s/3275^s, 1660^m, 1595^s (breit), 1562^s usw. cm⁻¹, in Nujol. δ : Signalhaufen zwischen 1,9 und 2,6 ppm, das Quintuplett des Pentadeuteroacetons und das CH₃-Singlett bei 2,43 ppm enthaltend; 3,21 (*t*/*J* $\sim 7,5$ Hz/2 H), 3,73 (*t*/*J* ~ 7 Hz/2 H), 5,67 (*s*, breit/1 H), breite NH-Signale um 7,8 (2 H) und 8,7 (1 H) ppm, in Hexadeuteroaceton. *m/e* (%) u. a. 125 (13), 124 (*M*⁺ – HBF₄/100), 123 (75), 109 (33) usw. C₇H₁₃BF₄N₂ Ber. C 39,65 H 6,18 F 35,85 N 13,21%
Gef. „ 39,16 „ 6,21 „ 32,29 „ 13,09%

c) *Deprotonierung* **20** \rightarrow **21**. Zu einer Suspension von 152 mg (0,717 mMol) des vinylogenen Amidiniumsalzes **20** in 15 ml wasserfreiem *t*-Butylalkohol wurden unter Rühren bei Raumtemperatur langsam 1,18 ml (1,05 Äquiv.) einer 0,642M Lösung von Kalium-*t*-butylat in *t*-Butylalkohol getropft. Nach 10-minütigem Rühren engte man im Rotationsverdampfer bei ca. 60° ein, nahm den öligen Rückstand in Methylenchlorid (destilliert über P₂O₅) auf, filtrierte durch Celit und destillierte das nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene *Rohprodukt* **21** (85 mg) zweimal im Kugelrohr bei 120°/12 Torr bzw. 70°/0,1 Torr: 58 mg (vgl. NMR.-Spektrum); zur Analyse (sowie UV.- und IR.-Bestimmung) gelangte eine dreimal destillierte Probe eines anderen Ansatzes. $\lambda_{\max} = 308$ nm (4650) in C₂H₅OH, nach Zugabe von 1 Tr. CF₃COOH pro 3 ml: 311 nm (5600). $\tilde{\nu}_{\max}$ u. a. bei 3500^m (scharf)/3185^w (breit und strukturiert), 2865^m, 1636^s, 1582^m, 1558^s mit Schultern bei 1565 und 1545 cm⁻¹, usw., in CHCl₃. $\delta = 1,57$ –2,00 (*m*/2 H), 1,93 (*s*/3 H), 2,50 (*t*/*J* ~ 8 Hz/2 H), 3,88 (*t*/*J* ~ 7 Hz/2 H), 4,62 (*s*/1 H), breites NH-Signal um 6,1 (2 H) ppm, in CDCl₃ (HA-100-Spektrum); schwache Signale der durch Hydrolyse aus **21** entstehenden Carbonylverbindung **8** erkennbar.

C₇H₁₂N₂ Ber. C 67,70 H 9,74 N 22,56% Gef. C 67,70 H 9,69 N 22,48%

B. Darstellung von β -Dicarbonylverbindungen¹⁶⁾



Darstellung von Bis-(3-dimethylamino-propyl)-phenyl-phosphin (22). – 210 g (1,33 Mol) 3-Dimethylamino-propylchlorid-hydrochlorid (*Fluka «purum»*) wurden in einem Scheidetrichter (2 l) mit der eiskalten Lösung von 95 g Kaliumhydroxid in 330 g Eiswasser übergossen und die Mischung dreimal mit je 200 ml Äther-Methylenchlorid (5:1) extrahiert. Die vereinigten Extrakt-

¹⁶⁾ Auszug aus einem Teil der Dissertation von *M. Roth* (erscheint 1971).

das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer und destillierte den Rückstand im rotierenden Kugelrohr bei 0,3 Torr/110°. Man gewann 4,925 g (95%) des farblosen Thioesters **23**, der nach Gas-Chromatogramm zu ca. 3–4% verunreinigt war und direkt für die Kontraktionsversuche eingesetzt wurde.

Zur Charakterisierung war in einem früheren Ansatz eine mit Benzol-Hexan 1:1 an Silicagel chromatographierte und 2 Std. bei 0,05 Torr/RT. getrocknete Probe gelangt. $\lambda_{max} = 232$ nm (3500), in C_2H_5OH . $\tilde{\nu}(C=O)$ 1695 cm^{-1} mit breitem Schulterhang bei 1700–1720 cm^{-1} , in $CHCl_3$. δ : Signalgruppen in den Bereichen 0,80–1,19 (6 H/überlagerte Triplette), 1,37–1,99 (2 H) und 2,37–2,73 (4 H/überlagerte Quadruplette), scharfes (CH_2) -Singlett bei 3,70 (2 H) ppm, in $CDCl_3$. m/e (%) = 174 (M^+ /15), 118 (5), 72 (9), 71 (100), 57 (36), 43 (73) usw.

$C_8H_{14}O_2S$ Ber. C 55,16 H 8,10 S 18,40% Gef. C 55,22 H 8,18 S 18,48%

b) *Kontraktion nach Methode A.* 442 mg (2,54 mMol) Thioester **23** in 2 ml wasserfreiem Acetonitril¹⁸) gab man zu 259 mg (2,83 mMol) wasserfreiem Lithiumbromid¹⁹) in einem vorge-trocknetem Kolben, stellte durch leichtes Erwärmen mit einem Föhn eine homogene Lösung her, spülte mit trockenem Stickstoff, fügte 2,2 ml Bis-(3-dimethylamino-propyl)-phenyl-phosphin (**22**) zu und erhitzte das Reaktionsgemisch unter Stickstoff und Rühren 17 Std. auf 70°. Dabei entstand ein dicker, farbloser Niederschlag. Zur Aufarbeitung kühlte man auf ca. 0° ab, versetzte mit einem Gemisch von 10 ml Eiswasser und 1,3 ml konz. HCl (Niederschlag ging in Lösung) und schüttelte viermal mit je 10 ml eines Gemisches von Äther-Methylenchlorid 5:1 aus. Das nach Trocknen über $CaCl_2$ und Entfernung des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer erhaltene Rohprodukt wurde aus einem rotierenden Kugelrohr bei 90–105°/10 Torr destilliert: 336 mg (93%) farbloses, flüssiges *Enol des Dihelons* **24**; $\lambda_{max} = 276$ nm (8200), in C_2H_5OH ; IR.-Spektrum übereinstimmend mit jenem der Analyseprobe (vgl. unten), gas-chromatographisch (165°) zu 98% einheitlich.

c) *Kontraktion nach Methode B.* Das heterogene Gemisch von 5,300 g (30 mMol) rohem Thioester **23** (undestilliert), 30 ml (120 mMol) Tributylphosphin (*Fluka «pract.»*), 10 g (94 mMol) wasserfreiem Lithiumperchlorat (*Fluka «purum»*), 50 ml (360 mMol) Triäthylamin (über Natrium destilliert) und 50 ml Benzol wurde unter Stickstoff 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dabei verwandelte sich der $LiClO_4$ -Bodensatz in eine ölige Masse. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch in 5 Portionen mit total 500 ml wässriger eiskalter 5-proz. Kaliumhydroxidlösung ausgeschüttelt, die Extraktlösung vom farblosen Niederschlag durch Celit schnell abgenutscht, und das Filtrat unter Zugabe von Eis mit Salzsäure angesäuert. Man extrahierte die durch ausgeschiedenes Reaktionsprodukt getrübbte, wässrige Phase dreimal mit je 200 ml Äther, wusch mit gesättigter Kochsalzlösung und trocknete mit Natriumsulfat. Den nach Absaugen des Äthers in Pentan-Äther 1:1 aufgenommenen Rückstand filtrierte man durch 5 g Silicagel, wobei 4,874 g einer gelblichen, stark riechenden Flüssigkeit eluiert wurden. Destillation bei 12 Torr lieferte 3,067 g (72%) eines dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Benzol-Hexan 5:1) einheitlichen Produkts (**24**), Sdp. 63–70°/12 Torr. – Zur Charakterisierung gelangte eine nochmals an Silicagel mit Benzol-Hexan 10:1 chromatographierte und bei 12 Torr destillierte Probe. Ferrichloridprobe in Methanol: Rotfärbung. $\lambda_{max} = 274$ nm (10000), in C_2H_5OH . $\tilde{\nu}_{max}$ u. a. bei 1730 cm^{-1} , 1705 cm^{-1} , 1610 cm^{-1} (breit) usw. cm^{-1} , breite Absorptionsschulter 3200 \rightarrow 3000 cm^{-1} , in $CHCl_3$ (Diketon-Enol-Gemisch). δ : Signalgruppen bei 0,70–1,26 (6 H), 1,35–1,92 (2 H), 2,10–2,53 (4 H) ppm, $(CO-CH_2-CO)$ -Singlett bei 3,40 ppm (0,25 H), Enolvinylnproton-Singlett bei 5,36 ppm (0,85 H), breites (OH)-Signal bei 15,2 \pm 0,2 ppm (0,85 H); in CCl_4 /ca. 30° m/e (200°) (%) = 143 (3), 142 (M^+ /30), 114 (53), 113 (65), 100 (5), 99 (85), 72 (5), 71 (62), 60 (25), 58 (5), 57 (100) usw.

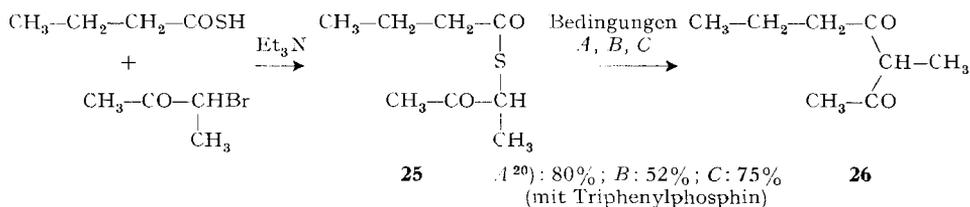
$C_8H_{14}O_2$ Ber. C 67,57 H 9,93% Gef. C 67,40 H 10,03%

d) *Kontraktion nach Methode C.* Ein Gemisch von 235 mg (1,35 mMol) Thioester **23**, 2 ml Tributylphosphin und 1,5 ml (1,4 mMol) einer 0,93M Lösung von Kalium-*t*-amylat in Benzol wurde unter Stickstoff 3 Std. auf 60° erwärmt. Hierauf nahm man in ca. 50 ml Äther auf, extrahierte zweimal mit je 50 ml eiskalter, wässriger 5-proz. Kaliumhydroxidlösung, säuerte den wässrigen Auszug mit Salzsäure an und schüttelte wieder mit Äther aus. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur erhielt man 284 mg Rückstand, der, im Kugelrohr bei 80°/12 Torr destilliert, 145 mg (75%) farbloses Produkt lieferte, dessen dünn-schichtchromatographisches Verhalten, UV-, IR.- und NMR.-Spektrum mit den entsprechenden Daten des nach Methode B gewonnenen *Diketons* **24** übereinstimmten.

e) *Erfahrungen aus anderen Versuchen.* – Methode A: 2,5 mMol Thioester **23** mit 2,6 mMol LiBr und 1,5 ml Phosphin **22** in 2 ml Acetonitril 15 Std. auf 50° erhitzt ergab das Diketon **24** in 81% Ausb.; 6-stdg. Erhitzen auf 50° lieferte ca. 75% Diketon neben ca. 8% Ausgangsmaterial (Gas-Chromatogramm).

Methode C: ein Kontraktionsversuch mit Triphenylphosphin und einer *katalytischen* Menge (0,15 Äquiv.) Kalium-*t*-amylat in Benzol 15 Std./70° ergab laut Dünnschichtchromatogramm vorwiegend Edukt **23** und nur wenig Diketon **24**.

Reaktionsschema 9



a) *Thioester (25).* Zu einer Lösung von 3,120 g (30 mMol) Thiobuttersäure [20] in 100 ml wasserfreiem Äther wurden 3,036 g (30 mMol) Triäthylamin gegeben und die klare Lösung mit 4,530 g (30 mMol) 3-Brombutan-2-on [21]¹⁷⁾ versetzt, wobei augenblicklich Triäthylammoniumbromid als farbloser Kristallbrei ausfiel. Man erhitzte 1,5 Std. unter Stickstoff zum Rückfluss, filtrierte durch Celit, entfernte das Lösungsmittel, nahm in Benzol-Äther 5:1 auf, filtrierte unter N₂-Druck durch 20 g Silicagel, saugte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer ab und trocknete 1 Std. im Hochvakuum bei Raumtemperatur: 4,670 g (90%) roher Thioester **25** (Gas-Chromatogramm: < 5% Verunreinigungen), der direkt zur Kontraktion eingesetzt wurde. – Zur Charakterisierung gelangte in einem anderen Ansatz eine an Silicagel mit Benzol chromatographierte, 1 Std. bei 0,01 Torr/RT. getrocknete, farblos flüssige Probe. $\lambda_{\text{max}} = 234 \text{ nm}$ (3500) mit flacher Absorption im Bereich 260–300 nm ($\epsilon \sim 260$), in C₂H₅OH. $\tilde{\nu}(\text{C=O}) = 1715^s/1690^s \text{ cm}^{-1}$, in CHCl₃. $\delta = 1,00$ (multiplettirtes $t/J \sim 7 \text{ Hz/3 H}$), 1,42 ($d/J \sim 7 \text{ Hz/3 H}$), 1,44–2,04 ($m/2 \text{ H}$), 2,25 ($s/3 \text{ H}$), 2,61 (multiplettirtes $t/J \sim 7 \text{ Hz/2 H}$), 4,31 ($q/J \sim 7 \text{ Hz/1 H}$) ppm, in CDCl₃. m/e (200°) (%) = 174 ($M^+/5$), 132 (6), 131 (5), 72 (5), 71 (64), 44 (5), 43 (100) usw.

C₈H₁₄O₂S Ber. C 55,16 H 8,10 S 18,40% Gef. C 55,24 H 8,12 S 18,33%

b) *Kontraktion nach Methode A.* 1,327 g (15,3 mMol) wasserfreies Lithiumbromid¹⁸⁾, 2,615 g (15,0 mMol) roher Thioester **25**, 12 ml wasserfreies Acetonitril und 10 ml Bis-(3-dimethylamino-propyl)-phenyl-phosphin (**22**) wurden auf analoge Weise umgesetzt wie bei der Kontraktion **23** → **24** (Methode A). Das Rohprodukt (2,80 g) wurde zweimal im rotierenden Kugelrohr bei 12 Torr/90–130° bzw. 100° destilliert: 1,695 g (80%) farblose, stark riechende Flüssigkeit, die nach Gas-Chromatogramm (145°) zu über 98% einheitlich war, und deren UV-, IR- und NMR-Spektren mit den entsprechenden Daten der Analysenprobe des *Diketons* **26** (vgl. unten) übereinstimmen.

c) *Kontraktion nach Methode B.* Nach dreitägigem Rühren bei Raumtemperatur (N₂) eines Gemisches von 5,457 g (30 mMol) rohen Thioesters **25**, 30 ml (120 mMol) Tributylphosphin, 10,0 g (94 mMol) wasserfreiem Lithiumperchlorat, 50 ml Triäthylamin und 30 ml wasserfreiem Benzol wurde das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen und mit einer eiskalten Mischung von 37 ml konz. Salzsäure und 100 ml Wasser ausgeschüttelt. Hierauf extrahierte man die Ätherphase zehnmal mit je 100 ml eiskalter wässriger 3-proz. Kaliumhydroxidlösung, säuerte die Extraktlösungen nach Filtration durch Glaswolle mit konz. Salzsäure an und extrahierte die vereinigten wässrigen

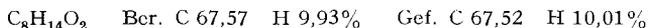
¹⁷⁾ Die Einheitlichkeit der durch fraktionierende Destillation getrennten Monobrom-2-butanone [21] wurde gas-chromatographisch (120°) verifiziert.

¹⁸⁾ CH₃CN, einmal über P₂O₅ und dann über festem K₂CO₃ destilliert.

¹⁹⁾ LiBr (Merck); LiI, 2H₂O (Merck), dreimal in wasserfreiem Acetonitril/Benzol-Gemisch gelöst und Lösungsmittel jeweils im Rotationsverdampfer abgesaugt (übrige Lithiumsalze wasserfrei).

²⁰⁾ Vgl. Reaktionsschema 8.

Lösungen mit total 1,5l Äther. Das in Pentan-Äther 1:1 durch 30 g Silicagel filtrierte Rohprodukt (2,60 g) destillierte man im rotierenden Kugelrohr bei 100°/12 Torr: 2,200 g (52%)²¹⁾ farblose Flüssigkeit, deren UV.- und IR.-Spektrum mit den Daten der Analysenprobe von **26** übereinstimmten, die jedoch nach Gas-Chromatogramm Spuren von zwei Fremdstoffen enthielt. – Zur Charakterisierung gelangte eine gas-chromatographisch (180°) gereinigte Probe. $\lambda_{max} = 290$ nm (2500), in C₂H₅OH. $\tilde{\nu}(C=O)$ 1730^m/1700^s cm⁻¹, breite Bande mittel-schwacher Intensität bei 1600 cm⁻¹, in CHCl₃. δ : komplexes Multipllett im Bereich 0,7–1,9 ppm (Σ ca. 8,5 H) mit folgenden markanten Signalen: 1,27 ($d/J \sim 7,5$ Hz), 1,85 (s /ungefähr halbe Intensität des dublettierten CH₃-Signals); ferner 2,08/2,10 (2 s im Intensitätsverhältnis von ca. 1:2), 2,20–2,55 ($m/2$ H), 3,57 ($q/J \sim 7,5$ Hz/ca. 0,6 H), in CCl₄ (ca. 30°). (Enol-Diketon-Gemisch im Verhältnis 1:2). m/e (200°) (%) = 142 (M^+ /8), 99 (15), 72 (17), 71 (40), 57 (10), 43 (100) usw. Ferrichloridprobe in Methanol: Violett färbung.



d) *Kontraktion nach Methode C.* Das Gemisch von 348 mg (2,0 mMol) rohen Thioesters **25**, 1,572 g (6,0 mMol) Triphenylphosphin, 5,4 ml (2,0 mMol) einer 0,37 M Lösung von Kalium-*t*-amylat in Benzol und 5 ml Benzol wurde unter Stickstoff 15 Std. bei Raumtemperatur gerührt (Bildung eines farblosen Niederschlags). Aufarbeitung mit eiskalter konz. HCl/Wasser-Mischung 1:10 und Äther, sowie Chromatographie des Rohprodukts an 30 g Silicagel ergaben neben Triphenylphosphin und Triphenylphosphinsulfid (eluiert mit Benzol, dünnschichtchromatographisch nachgewiesen) 216 mg (75%) des *Diketons* **26** (eluiert mit Benzol-Äther 10:1), welches nach Destillation im Kugelrohr bei 80°/10 Torr (180 mg) gas-chromatographisch einheitlich war und dessen IR.-Spektrum mit jenem der Analysenprobe (vgl. oben) übereinstimmte.

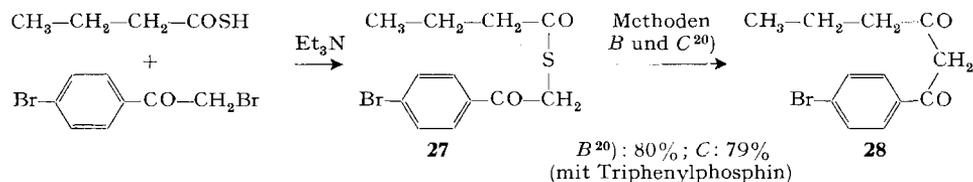
e) *Erfahrungen aus anderen Versuchen.* – Versuch mit *Tris*-(*diäthylamino*)-phosphin [22] als Thiophil: 1,0 mMol Thioester **25**, 3 mMol LiClO₄, 1 mMol (Et₂N)₃P in 3 ml Benzol 8 Std. auf 50° erhitzt ergab nach Chromatographie das *Diketon* **26** in 39% Ausbeute.

Variation der Versuchsbedingungen der Methode A. Versuche mit je 5 mMol Thioester **25**, 5 mMol Lithiumsalz (vgl. Tabelle 1), 3 ml Bis-(3-dimethylamino-propyl)-phenyl-phosphin und 3 ml Acetonitril. Zur Aufarbeitung wurde jeweils mit 10 ml Eiswasser-konz. HCl (4:1) versetzt, zweimal mit je 10 ml Methylenchlorid extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, das Rohprodukt im rotierenden Kugelrohr bei 80–120°/12 Torr destilliert und der Gehalt an Edukt **25** bzw. *Diketon* **26** UV.-spektroskopisch bestimmt und gas-chromatographisch verifiziert.

Tabelle 1. *Versuche nach Methode A*

Lithiumsalz-Zusatz/Reaktions- temperatur/Reaktionsdauer:	% Ausbeute an:	
	Thioester 25	<i>Diketon</i> 26
LiClO ₄ /50°/2 Tage	26	55
LiCl/50°/2,5 Tage	34	44
LiBr/50°/2 Tage	17	64
LiI ¹⁹⁾ /50°/2 Tage	24	53
Li ₂ CO ₃ /50°/2,5 Tage	37	27
LiBr/80°/6 Std.	–	79
ohne Li-Salz/50°/42 Std.	90	–
LiBr/ohne Phosphin/50°/41 Std.	99	–

Reaktionsschema 10



²¹⁾ Vermutlich sind durch die voluminöse Aufarbeitung Verluste eingetreten.

a) *Thioester 27*. Eine Lösung von 0,520 g (5 mMol) Thiobuttersäure [20], 0,506 g (5 mMol) Triäthylamin und 1,390 g (5 mMol) *p*-Bromphenacylbromid (*Fluka «puriss.»*) in 50 ml wasserfreiem Äther wurde 20 Std.²³⁾ unter Rückfluss gehalten (Niederschlag von Triäthylammoniumbromid). Nach Filtration durch Celit und Absaugen des Lösungsmittels wurde durch 10 g Silicagel mit Benzol-Hexan 1:1 filtriert: 1,433 g (95%) kristallisierendes, nach Dünnschichtchromatogramm nur spurenweise verunreinigtes Öl, das direkt für Kontraktionsversuche eingesetzt wurde.

In einem analogen Ansatz wurde eine mit Benzol-Hexan 2:1 an Silicagel chromatographierte, zweimal bei -10° aus Hexan umkristallisierte und 2 Tage bei 0,05 Torr/RT. getrocknete Probe charakterisiert (Smp. 37°). $\lambda_{max} = 257$ nm (17800), in C_2H_5OH . $\tilde{\nu}(C=O)$ 1685^s cm^{-1} , in $CHCl_3$. $\delta = 0,99$ (*t*/*J* ~ 7 Hz/3 H), 1,50–2,00 (*m*/2 H), 2,62 (*t*/*J* ~ 7 Hz/2 H), 4,35 (*s*/2 H), 7,50–7,90 (*AA'BB'*-System/4 H) ppm, in $CDCl_3$ (HA-100-Spektrum). *m/e* (200°) (%) = 302/300 (*M*⁺/10), 270/268 (13), 227/225 (30), 186/184 (10), 185/183 (100) usw.

$C_{12}H_{13}BrO_2S$ Ber. C 47,85 H 4,35 S 10,65% Gef. C 47,86 H 4,41 S 10,62%

b) *Kontraktion nach Methode B*. Das heterogene Gemisch von 1,433 g (4,75 mMol) Thioester **27**, 3,00 g (11,5 mMol) Triphenylphosphin, 5,00 ml (36,0 mMol) Triäthylamin, 1,245 g wasserfreiem Lithiumperchlorat und 20 ml wasserfreiem Benzol wurde unter Stickstoff 22 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung mit Äther – verd. Salzsäure wurde das Rohprodukt (4,625 g) in 20 ml Benzol-Hexan 1:1 aufgenommen, von ausgefallenem Triphenylphosphinsulfid (identifiziert durch IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm) abfiltriert und an 200 g Silicagel chromatographiert. Benzol-Hexan 1:1 eluierte nebst Triphenylphosphin 1,073 g (80%) dünn-schichtchromatographisch einheitliches *Diketon 28*. Eine Probe wurde zweimal aus Pentan bei -30° umkristallisiert und 2 Tage bei 0,05 Torr/RT. getrocknet (Smp. 49° , farblos). $\lambda_{max} = 260$ (8300), 313 (20000) nm, in C_2H_5OH . $\tilde{\nu}_{max}$ u.a. bei 1590^s cm^{-1} mit Schulterhang $1620 \pm$ cm^{-1} ; Absorptionshang $3200 \rightarrow 3000$ cm^{-1} , in $CHCl_3$. $\delta = 1,00$ (multipliziertes *t*/*J* ~ 7 Hz/3 H), 1,35–2,00 (*m*/2 H), 2,35 (multipliziertes *t*/*J* ~ 7 Hz/2 H), 5,98 (*s*/1 H), 7,32–7,75 (*AA'BB'*-System/4 H), $16,0 \pm 0,25$ ppm (breites OH-Signal/1 H), in CCl_4 (praktisch einheitliche Enolform). *m/e* (200°) (%) = 270/268 (*M*⁺/18), 227/225 (52), 185/183 (28), 157/155 (10), 69 (100) usw. Ferrichloridprobe in Methanol: Rotfärbung.

$C_{12}H_{13}BrO_2$ Ber. C 53,55 H 4,87% Gef. C 53,42 H 4,87%

c) *Kontraktion nach Methode C*. Die Mischung von 159 mg (0,53 mMol) Thioester **27**, 520 mg (1,98 mMol) Triphenylphosphin, 5 ml wasserfreiem Benzol und 0,1 ml (0,093 mMol) einer 0,93M Lösung von Kalium-*t*-amylat in Benzol wurde unter Stickstoff 13 Std. auf 70° erwärmt. Aufarbeitung mit Äther, verd. Salzsäure, gesättigter Kochsalzlösung, und Chromatographie des in Benzol-Hexan 1:1 aufgenommenen und vom ausgefallenen Triphenylphosphinsulfid abgetrennten Produkts an 20 g Silicagel lieferte 112 mg (79%) leicht orange gefärbtes *Diketon 28* vom Smp. 48° , dessen UV.- und IR.-Spektrern mit jenen der Analysenprobe (vgl. oben) übereinstimmen.

d) *Erfahrungen aus anderen Versuchen*. Folgende Ergebnisse zeigen, dass bei der Methode B die Gegenwart sämtlicher Reagentien (Base, Phosphin, Lithiumsalz) für den Erfolg der Reaktion notwendig ist. Die Versuche wurden jeweils mit 0,50 mMol Thioester **27** 24 Std. bei Raumtemperatur in 2 ml Benzol durchgeführt, die Reaktionsprodukte chromatographisch getrennt und nach Dünnschichtchromatogramm sowie IR.- und UV.-spektroskopisch bestimmt (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2. *Versuche nach Methode B*

Reaktionskomponenten (Äquivalente):				% Ausbeute an:	
Thioester 27	Triphenylphosphin	Diisopropyläthylamin	$LiClO_4$	28	Thioester 27
1,0	2,3	6,5	2,3	81	–
1,0	2,3	–	2,3	–	95
1,0	2,3	6,5	–	–	96
1,0	–	6,5	2,3	22	67

²³⁾ Diese Länge der Reaktionsdauer ist vermutlich unnötig.

$t/J \sim 7,5$ Hz/2 H), 3,70 ($s/2$ H), 4,19 ($q/J \sim 7$ Hz/2 H) ppm, in CDCl_3 . m/e (200°) (%): u. a. 190 ($M^+/3$), 71 (100), 43 (70).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ Ber. C 50,52 H 7,42 S 16,85% Gef. C 50,40 H 7,42 S 16,76%

b) **Thioester 32**. Analog hergestellt wie **31**: 92% farbloses, gas-chromatographisch einheitliches Öl nach Destillation im rotierenden Kugelrohr bei 120°/0,25 Torr (UV.- und IR.-Spektrum mit Spektren der Analysenprobe übereinstimmend). Charakterisiert wurde eine gas-chromatographisch isolierte Probe. $\lambda_{\text{max}} = 235$ nm (4400), in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ 1730°/1694° cm^{-1} (CHCl_3). δ : Multipllett-bereiche 0,80–2,10/2,40–2,75/4,0–4,45 ppm, im Intensitätsverhältnis 11:2:3 H, in CDCl_3 . m/e (200°) (%) u. a. 204 ($M^+/3$), 71 (100), 43 (55).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$ Ber. C 52,93 H 7,80 S 15,70% Gef. C 52,75 H 7,64 S 15,64%

c) **3-Oxo-hexansäure-äthylester (33)** [24]. Das Gemisch von 1,900 g (10 mMol) destilliertem Thioester **31**, 2,623 g (10 mMol) Triphenylphosphin, 21 ml (10 mMol) einer benzolischen 0,48 M Kalium-*t*-amylat-Lösung und 50 ml wasserfreiem Benzol wurde unter Stickstoff 2 Std. auf 50° erwärmt. Man goss auf ein Gemisch von 100 ml Eiswasser und 1 ml konz. HCl, extrahierte mit 100 ml Methylenchlorid, wusch nacheinander mit gesättigten Lösungen von Natriumhydrogencarbonat und Kochsalz und trocknete über Natriumsulfat. Das halb feste Rohprodukt extrahierte man zweimal mit je 50 ml Hexan (Hauptteil des Triphenylphosphinsulfids blieb ungelöst) und chromatographierte den Extraktinhalt zur Entfernung einer überliechenden Verunreinigung an 30 g Silicagel mit Benzol. Nach 557 mg Triphenylphosphin und weiteren (überliechenden) Vorfractionen wurden 1,096 g (69%) Ketoester **33** erhalten, den man im rotierenden Kugelrohr bei 105–110°/10 Torr destillierte: 950 mg farblose, dünnschichtchromatographisch (Silicagel/Benzol) einheitliche Flüssigkeit, deren IR.-Spektrum mit jenem der Analysenprobe (zweimal destilliert) übereinstimmte. $\lambda_{\text{max}} = 248$ nm (10200), in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ 1742°/1715° cm^{-1} (CHCl_3). $\delta = 0,70$ –1,90 ($m/8$ H), 2,51 (t breit/ $J \sim 7$ Hz/2 H), 3,41 ($s/2$ H), 4,20 ($q/2$ H) ppm, in CDCl_3 ; Vinylproton- und OH-Signale der Enolform bei 4,96 bzw. 12,0 ppm mit ca. 10-proz. Intensität. m/e (200°) (%) u. a. 158 ($M^+/6$), 71 (53), 43 (100).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$ Ber. C 60,74 H 8,92% Gef. C 60,84 H 8,90%

d) **2-Methyl-3-oxo-hexansäure-äthylester (34)** [25]. Die homogene Lösung von 2,374 g rohem Thioester **32** (undestilliert, aus 10 mMol Thiobuttersäure), 8,00 g Triphenylphosphin und 27 ml (10 mMol) einer benzolischen 0,37 M Kalium-*t*-amylat-Lösung in 50 ml zweimal frisch bei 12 Torr destilliertem Dimethylsulfoxid²⁵⁾ wurde unter Stickstoff 4 Std. auf 50° erwärmt. Man goss das rotgelbe Reaktionsgemisch auf ein Gemisch von 200 ml Eiswasser und 1 ml konz. HCl, extrahierte zweimal mit je ca. 80 ml Methylenchlorid, wusch die Extraktlösung zur Entfernung des $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ viermal mit je 100 ml gesättigter wässriger Kochsalzlösung und trocknete über Natriumsulfat. Das Dünnschichtchromatogramm des öligen Rückstands (15,2 g) zeigte die Flecke des Ketoesters **34** (Rf ca. 0,2), des Triphenylphosphinsulfids (Rf ca. 0,5) und des Triphenylphosphins (Rf ca. 0,8) (Silicagel/Benzol). Man chromatographierte an 100 g Silicagel und eluierte nach Abtrennung des Phosphingemisches (7,8 g/Benzol-Hexan 10:1) eine Fraktion von 1,380 g (79%) Ketoester **34** mit Benzol-Äther 10:1. Das durch Kugelrohrdestillation bei 85–105°/12 Torr erhaltene farblose Produkt (1,144 g) war gas-chromatographisch (160°) einheitlich und zeigte UV.- und IR.-Spektren, die mit denjenigen der Analysenprobe übereinstimmten. $\lambda_{\text{max}} = 261$ nm (420), in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ 1740°/1714° cm^{-1} , sehr schwache Bande bei 1650 cm^{-1} (CHCl_3). δ : Multipllettregionen 0,75–1,90 (11 H) und 2,40–2,69 ppm (2 H), (CH_3) -Dublett bei 1,32 ppm ($J \sim 7$ Hz), 3,52 ($q/J \sim 7$ Hz/1 H), 4,20 ($q/J \sim 7$ Hz/2 H), in CDCl_3 (praktisch einheitliche Ketoform). m/e (%) u. a. 172 ($M^+/7$), 71 (100), 43 (74). Zur Analyse gelangte eine gas-chromatographisch isolierte Probe.

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ Ber. C 62,76 H 9,36% Gef. C 62,96 H 9,46%

Kontraktionsversuche mit dem Thioester **32** in Benzol statt $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ergaben niedrigere Ausbeuten (<45%) an Ketoester **34**.

Diskussion der Ergebnisse

Die im *Abschnitt A* beschriebenen Versuche scheinen uns die Feststellung zu rechtfertigen, dass die Sulfidkontraktionsmethode ein generell anwendbares Verfahren zur

²⁵⁾ Die Kontraktionsstufe zum α -methylierten β -Ketoester **34** (vgl. Reaktionsschema 12) verläuft am besten in Dimethylsulfoxid.

Vinylogisierung von sekundären Lactamen darstellt. Die hierzu benötigten Thio-lactame lassen sich bekanntlich leicht durch Umsetzung mit P_2S_5 [26], oder dann durch O-Alkylierung der Lactame mit Trialkyloxonium-Salzen [18] und anschließende säurekatalysierte Umsetzung der Iminoester mit Schwefelwasserstoff [27] bereiten. Die Frage nach der Übertragbarkeit des Verfahrens auf sekundäre Amide der aliphatischen Reihe ist von uns nicht untersucht worden; im Bedarfsfalle wäre der Versuch einer experimentellen Beantwortung dieser Frage lohnend.

Eine akute Gefahr für den Erfolg der Methode beim Einsatz von α -Bromketonen besteht in der Tendenz der entsprechenden S-Alkylierungsprodukte, sich in Richtung auf eine Thiazolium-Struktur zu cyclisieren (vgl. *Hantzsch'sche* Thiazolsynthese [5]). Die (glücklicherweise umkehrbar) cyclisierte Struktur (6) des Alkylierungsprodukts aus α -Thiopyrrolidon und Bromaceton (vgl. Reaktionsschema 2), sowie die in Äthanol sehr leicht erfolgende Umwandlung des α -Thiopyrrolidon/*p*-Bromphenacylbromid-Alkylierungsprodukts 2 in das Thiazoliumsalz 5 (Reaktionsschema 1), illustrieren diese Tendenz. Angesichts des letztgenannten Befundes scheint es für das Gelingen des Verfahrens von erheblicher Bedeutung zu sein, dass die Alkylierungsstufe in unpolaren Lösungsmitteln, wie z. B. Methylenchlorid oder Chloroform, durchgeführt wird.

Die zur Kontraktion der Thioiminoester-Zwischenprodukte notwendigen Reaktionsbedingungen sind stark von der Konstitution des Carbonyl-Strukturteils abhängig. Die Bedingungen variieren von der spontanen Selbstentschwefelung des Malonester-Derivats (16 – HBr) in Chloroform (Reaktionsschema 6), über die durch Erhitzen allein mit Triphenylphosphin oder Triäthylphosphit eintretende Kontraktion des *p*-Bromphenacyl-Derivats 3 (Reaktionsschema 1), bis zu der sowohl Triphenylphosphin und höhere Temperatur, als auch katalytische Mengen einer Alkoxid-Base benötigten Kontraktion des Monocarbonsäureester-Derivats 14 (Reaktionsschema 5). Für Abkömmlinge aliphatischer Brommethylketone dürfte das am Beispiel des Reaktionsschemas 3 angewandte Verfahren mit dem basischen Thiophil Bis-(3-dimethylamino-propyl)-phenyl-phosphin (22) (vgl. Diskussion des Abschnittes B) das schonendste und präparativ ergiebigste sein. Gegebenenfalls hat man sich bei der Suche nach erfolgreichen Reaktionsbedingungen u. a. durch die Frage nach den Voraussetzungen für die Enolisierung des Carbonylsystems leiten zu lassen.

Die meisten der in dieser Arbeit dargestellten vinylogenen Amidsysteme könnten grundsätzlich als Diastereomerenpaare auftreten; diese Art Isomerie wurde jedoch nicht angetroffen. Gestützt auf die IR.- und NMR.-spektroskopischen Daten schreiben wir den isolierten Isomeren die thermodynamisch stabilere (NH/C=O)-*cis*-Konfiguration mit intramolekularer Wasserstoffbrücke zu [28]; in mehreren Beispielen haben wir nachgewiesen, dass die spezifische Infrarot-(NH)-Bandenstruktur von der Konzentration im Bereiche 0,02 bis 10% unabhängig ist.

Vinyloge Amide sind geeignete Ausgangsprodukte für die strukturspezifische Bereitung von vinylogenen Amidderivaten. Das Reaktionsschema 7 beschreibt als Beispiel eine solche Umwandlung.

Die im *Abschnitt B* dargestellten Synthesen von enolisierbaren β -Diketonen und β -Ketoestern aus entsprechenden Thioestern mit Tributyl- oder Triphenylphosphin in Benzol²⁵) bei 50°C (Methode C) verlangt die Zugabe von einem Moläquivalent einer tertiären Alkoxidbase als deprotonierendes Agens; die Gegenwart einer tertiären

Aminbase im Reaktionsgemisch genügt hierzu nicht. Im Hinblick auf eine Darstellbarkeit labiler Vertreter dieser Verbindungsklassen war indessen die Auffindung von möglichst milden Reaktionsbedingungen für den Kontraktionsprozess wünschenswert. Unter einer Reihe von Metallsalzen, deren katalytische Wirkung auf die Kontraktion zu β -Diketonen in Gegenwart eines tertiärenamins als Base und eines tertiären Phosphins als Thiophil geprüft wurde, erwiesen sich wasserfreies Lithiumperchlorat in Benzol (Bodensatz) und wasserfreies Lithiumbromid in Acetonitril (gelöst) als besonders wirksam. Unsere Vorstellung geht dahin, dass in solchen Reaktionsgemischen Lithium-Ionen sich mit dem Carbonylsauerstoff der Keto- und/oder Thioester-Gruppe komplexieren, und dass dadurch die Enolisierungs- oder Kontraktionsstufe (bzw. eventuell beide) katalysiert werden. Mit dem Reagensgemisch *t*-Phosphin/*t*-Amin/Lithiumperchlorat in Benzol sind damit enolisierbare β -Diketone aus entsprechenden Thioestern selbst bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten darstellbar. Unter sonst gleichen Bedingungen erfolgt bei Abwesenheit entweder des Amins oder des Lithiumsalzes praktisch keine Reaktion, bei Abwesenheit des Phosphins eine solche in nur geringem Ausmass (vgl. Reaktionsschema 10, Tabelle 2). Mit der Kontraktion des Thioesters **29** zum 2,8-Bis-äthylen-acetal **30** [23] des 2,4,6,8-Nonan-tetraens deutet das Reaktionsschema 11 auf die Anwendbarkeit des Verfahrens in polyfunktionellen, labilen Systemen hin.

Die präparativ einfachste und (wohl deshalb) ergiebigste Methode der Darstellung von β -Diketonen benutzt neben Lithiumbromid in Acetonitril Bis-(3-dimethylamino-propyl)-phenyl-phosphin (**22**)²⁶⁾ als kombiniertes Amin/Phosphin-Reagens. Die Verwendung dieser aus handelsüblichen Ausgangsprodukten leicht darstellbaren Verbindung (vgl. exp. Teil) vereinfacht die unter Umständen etwas langwierige Abtrennung des gewünschten Reaktionsprodukts vom Phosphin-Phosphinsulfid-Gemisch, da es zusammen mit dem gebildeten Phosphinsulfid durch Extraktion mit verdünnter Säure leicht entfernt werden kann (vgl. Reaktionsschemata 8 und 9).

Im Gegensatz zum Reagensgemisch *t*-Phosphin/Kalium-*t*-amylat ist die Kombination *t*-Amin/*t*-Phosphin/Lithiumsalz für eine Kontraktion zu β -Ketoestern des Typs **33** und **34** wenig wirksam. Dieser Unterschied zu den β -Diketonen ist nicht überraschend.

Die Kontraktionsprozesse der Thioester und Thio-iminoester in deprotonierendem Medium sind in ihrer ersten Phase *intramolekulare* Varianten eines wohlbekannten Reaktionstyps, nämlich des nucleophilen Ersatzes einer Abgangsgruppe am Carbonylkohlenstoff von Carbonsäurederivaten durch Enolatkohlenstoff (z.B. *Claisen*-Kondensation). Die Sulfidkontraktionsmethode dürfte deshalb zur Synthese von β -Dicarbonylssystemen, bzw. deren Aza- oder Diaza-Analoga, vor allem in solchen Fällen von Interesse sein, wo entsprechende *intermolekulare* Kondensationsschritte - z.B. infolge sterischer Hinderung - versagen²⁷⁾, oder konstitutionell unspezifisch verlaufen. Zu der hierzu notwendigen spezifischen Primärverknüpfung der Kondensationspartner durch Sulfidschwefel stehen dank der hohen nucleophilen Reaktivität der >C=S - und -SH -Systeme zahlreiche, unter milden Bedingungen laufende

²⁶⁾ Vorgeschlagen und dargestellt von *M. Roth*¹⁶⁾.

²⁷⁾ Eine solche Situation ist z. B. kürzlich von *Felner & Schenker* [29] bei der Synthese des Antibiotiums Anisomycin angetroffen und mit Hilfe der Sulfidkontraktionsmethode überwunden worden.

Reaktionswege offen; in sterischer Hinsicht sind dabei sicherlich auch die grossen Bindungslängen am Schwefel von Vorteil. Das Verfahren fügt sich in die Reihe der bereits zahlreichen synthetischen Methoden ein, welche nach dem Prinzip «Kontraktion gefolgt von Elimination» die Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen herbeiführen²⁸⁾ und als *intramolekular* ablaufende Prozesse auch in kritischen Situationen Aussicht auf Erfolg versprechen²⁹⁾.

Ein Teil dieser Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* unterstützt. Wir verdanken auch eine Forschungsbeihilfe der *CIBA-GEIGY AG* (vormals *CIBA AG*), Basel.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) *A. Eschenmoser*, Quart. Revs. 24, 366 (1970), Pure appl. Chemistry 20, 1 (1969); *Yasuji Yamada, D. Miljkovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Löliger, R. Keese, K. Müller & A. Eschenmoser*, Angew. Chem. 81, 301 (1969), Angew. Chem. Internat. Ed. 8, 343 (1969); *A. Fischli & A. Eschenmoser*, Angew. Chem. 79, 865 (1967); Angew. Chem. Internat. Ed. 6, 866 (1967).
 b) *R. B. Woodward*, Pure appl. Chemistry 17, 519 (1968); *ibid.* (1971), im Druck.
- [2] *P. Dubs, E. Götschi, M. Roth & A. Eschenmoser*, Chimia 24, 34 (1970).
- [3] *N. P. Neureiter & F. G. Bordwell*, J. Amer. chem. Soc. 81, 578 (1959); *D. D. Denney & M. J. Boskin*, *ibid.* 82, 4736 (1960); *M. Sander*, Chem. Revs. 66, 326 (1966).
- [4] *F. G. Bordwell & W. T. Brannen Jr.*, J. Amer. chem. Soc. 86, 4645 (1964).
- [5] *A. Hantzsch*, Liebigs Ann. Chem. 250, 257 (1888); *R. H. Wiley, D. C. England & L. C. Behr*, «The Preparation of Thiazoles», Org. Reactions (John Wiley & Sons, N.Y.), Bd. VI, 367 (1951).
- [6] *J. D. Loudon*, «Extrusion of Sulfur», in *N. Kharasch*, «Organic Sulfur Compounds», Vol. 1, S. 299-305 (1961); *J. D. Loudon & A. D. B. Sloan*, J. chem. Soc. 1962, 3262; *J. D. Loudon & L. B. Young*, *ibid.* 1963, 5496; 1964, 591.
- [7] *B. P. Stark & A. J. Duke*, «Extrusion Reactions», Pergamon Press 1967, S. 91-107; vgl. z. B. auch *M. J. Broadhurst, R. Grigg & A. W. Johnson*, Chem. Commun. 1970, 807.
- [8] a) *H. Staudinger & J. Siegart*, Helv. 3, 833 (1920). b) *W. J. Middleton, E. G. Howard & W. H. Sharkey*, J. org. Chemistry 30, 1375 (1965); *D. Lloyd & F. I. Wasson*, J. chem. Soc. C, 1966, 1086; *A. Schonberg, B. König & E. Singer*, Chem. Ber. 100, 767 (1967); *J. A. Kaufmann & S. J. Weininger*, Chem. Commun. 1969, 593.
- [9] *E. B. Knott*, J. chem. Soc. 1955, 916, 927; vgl. *M. Takaku, S. Mitamura & H. Nozaki*, Tetrahedron Letters 1969, 3651.
- [10] Vortrag von *Barbara Roth* am Int. Kongress für Heterocyclische Chemie, Albuquerque, USA; zitiert in «Nachrichten aus Chemie und Technik» (Angew. Chem.) 15, 321 (1967).
- [11] *W. Simon*, Helv. 41, 1835 (1958).

²⁸⁾ Eine Übersicht über diese Methode gibt die Monographie «Extrusion Reactions» von *Stark & Duke* [7]; über neuere Entwicklungen, vgl. z. B. [30].

²⁹⁾ Die Erfolgsgrenzen der Sulfidkontraktion als Darstellungsmethode für β -Dicarbonylderivate werden sich bei Versuchen zu deren Anwendung zeigen müssen. Während z. B. von einer Übertragung des Verfahrens auf die Darstellung von β -Ketonitrilen keine Schwierigkeiten zu erwarten sind, haben orientierende Versuche gezeigt, dass der Zugang zu α -Hydroxymethylenketonen zwar möglich ist¹⁶⁾, jedoch noch eines weiteren Studiums der Reaktionsbedingungen bedarf. Des weiteren lehrt ein Versuch ausgehend von α -Thiopyrrolidon und α -Bromacetessigsäure-*t*-butylester¹⁰⁾, dass Thio-iminoester-Derivate aus β -Ketoestern möglicherweise generell schwieriger zu kontrahieren sind als entsprechende Malonsäureester-Derivate. Das Verhalten primärer Amide oder z. B. tertiärer Lactame ist bezüglich der Möglichkeit ihrer Überführung in vinylogisierte Derivate von uns nicht geprüft worden; potentielle Misserfolgsgründe sind die Thiazolbildung im Falle der primären Amide, und die baseninduzierte Enaminisierung der primären Alkylierungsprodukte im Falle der tertiären Lactame. Ebenfalls ungeprüft bleibt die nicht uninteressante Frage nach der «Vinylogisierbarkeit» des Verfahrens z. B. durch Verwendung von Halogenketonen vom Typus der γ -Brom- $\alpha\beta$ -ungesättigten Enone.

- [12] *J. Tafel & P. Lawaczek*, Ber. deutsch. chem. Ges. **40**, 2842 (1907).
 [13] *K. W. Pepper, H. M. Paisley & M. A. Young*, J. chem. Soc. **1953**, 4097.
 [14] *C. Rappe*, Arkiv Kemi **14**, 467 (1959).
 [15] *R. Scheffold*, Diss. ETH Zürich 1963, S. 44; *P. Wehrli*, Diss. ETH Zürich 1967, S. 71; *C. Cordes, V. Prelog, E. Troxler & H. H. Westen*, Helv. **51**, 1663 (1968).
 [16] *E. Knoevenagel*, Ber. deutsch. chem. Ges. **21**, 1355 (1888).
 [17] *L. Ruzicka, M. Hürbin, M. W. Goldberg & M. Furter*, Helv. **18**, 659 (1935).
 [18] *H. Meerwein, E. Ballenberg, H. Gold, E. Pfeil & G. Willfang*, J. prakt. Chem. [2] **154**, 83 (1939); *H. Meerwein*, Org. Synth. **46**, 113 (1966).
 [19] *A. Marxer*, Helv. **24**, 209 E (1941).
 [20] *A. Fredga & H. Bauer*, Arkiv Kemi **2**, 115 (1950).
 [21] *J. R. Catch, D. F. Elliott, D. H. Hey & E. R. H. Jones*, J. chem. Soc. **1948**, 272, 278.
 [22] *V. Mark*, Org. Synth. **46**, 42 (1966).
 [23] *H. Stetter & S. Vestner*, Chem. Ber. **97**, 169 (1964).
 [24] *Ch. Moureu & R. Delange*, Bull. Soc. chim. France [3] **29**, 666 (1903).
 [25] *K. v. Auwers & F. Dersch*, Liebigs Ann. Chem. **462**, 104 (1928).
 [26] *W. Walter & K. D. Bode*, Angew. Chem. **78**, 517 (1966); Angew. Chem. Internat. Ed. **5**, 447 (1966) (Übersichtsreferat).
 [27] *R. Roger & D. G. Nelson*, Chem. Revs. **61**, 179 (1961); *P. Löliger*, Diss. ETH Zürich 1968, S. 72; *W. Häusermann*, Diss. ETH Zürich 1966, S. 53; *A. Fischli & A. Eschenmoser*, *loc. cit.* [1a].
 [28] *R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl & H. Huber*, Chem. Ber. **99**, 2526 (1966); *G. O. Dudek & R. H. Holm*, J. Amer. chem. Soc. **83**, 2099 (1961).
 [29] *I. Felner & K. Schenker*, Helv. **53**, 754 (1970).
 [30] *E. J. Corey & E. Block*, J. org. Chemistry **34**, 1233 (1969); *R. H. Michell & V. Boekelheide*, Tetrahedron Letters **1970**, 1197; *D. H. R. Barton & B. J. Willis*, Chem. Commun. **1970**, 1225; *D. H. R. Barton, E. H. Smith & B. J. Willis*, *ibid.* **1970**, 1226.

71. Thermische Umlagerung von Enaminen des Pummerer-Ketons¹⁾

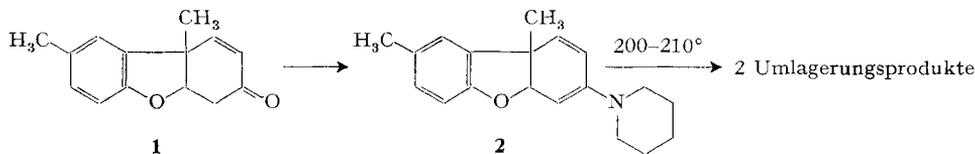
von **D. Beck** und **K. Schenker**

Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharma, CIBA-GEIGY AG, Basel, Schweiz

(4. II. 71)

Summary. The thermal rearrangement of the enamine **2** to the biphenylols **3** and **5** is shown to proceed via [1, 5] and [1, 2] aryl migration respectively.

Aus dem sogenannten Pummerer-Keton **1** [1] lässt sich durch Umsetzung mit Piperidin das Enamin **2** herstellen. Beim Erwärmen auf 200–210° lagert sich **2** in ein Gemisch zweier Substanzen im Verhältnis von 1:4 um, die sich chromatographisch trennen lassen. Ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften deuten darauf hin, dass es sich dabei um zwei mit dem Ausgangsenamin **2** isomere Biphenylole handelt.



¹⁾ Vorgetragen an der Sommersammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft vom 17. Oktober 1970 in Basel.