

3.3. *Techniques de travail.* – a) Système ne contenant qu'une terre rare (Gd). Les phases organiques sont prééquilibrées par une solution aqueuse de HNO_3 1M. Les extractions de volumes égaux des deux phases (9 à 23 ml) se font à température ambiante ($22 \pm 3^\circ$). On agite pendant 1 h et laisse au repos durant 12 h au moins. Le gadolinium contenu dans les phases organiques à l'équilibre est réextrait quatre fois successivement par HNO_3 6M avant d'être dosé. Le coefficient de partage de cet élément est donné par le rapport de ses concentrations dans les phases organique ($[\text{Gd}]_{\text{org}}^{\text{fin}}$) et aqueuse ($[\text{Gd}]_{\text{aq}}^{\text{fin}}$) à l'équilibre d'extraction.

b) Systèmes contenant deux terres rares (Y + Gd). La technique de travail est la même que décrite précédemment [3] avec un dosage supplémentaire: la somme des terres rares dans les phases aqueuses à l'équilibre, ce qui donne $[\text{Ln}]_{\text{aq}}^{\text{fin}}$. Le coefficient de partage du gadolinium est donné par le rapport de ses concentrations dans les deux phases, calculées selon les équations suivantes:

$$[\text{Gd}]_{\text{aq}}^{\text{fin}} = [\text{Ln}]_{\text{aq}}^{\text{fin}} (\text{dosage}) - [\text{Y}]_{\text{aq}}^{\text{fin}} (\text{comptage})$$

$$[\text{Gd}]_{\text{org}}^{\text{fin}} = [\text{Gd}]_{\text{aq}}^{\text{init}} (\text{donné}) - [\text{Gd}]_{\text{aq}}^{\text{fin}} (\text{calcul})$$

Le coefficient de partage de l'yttrium est le rapport des taux de comptage des deux phases.

3.4. *Précision des résultats.* – a) Système ne contenant que le gadolinium. Les coefficients de partage étant de valeur moyenne, les erreurs ne dépassent pas $\pm 4\%$. b) Systèmes contenant yttrium et gadolinium. L'erreur sur D_Y^* est de l'ordre de $\pm 4\%$. L'erreur sur D_{Gd}^* , dans le calcul duquel interviennent des différences, est plus élevée (environ $\pm 6\%$). L'erreur relative sur les facteurs de sélectivité est donc en général inférieure à $\pm 10\%$.

Nous remercions l'Institut de Radiophysique appliquée (Directeur: Prof. Dr P. Lerch) de la mise à disposition de son compteur TRICARB, ainsi que le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* de l'appui accordé à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] G. Brunisholz, W. Hirsbrunner & J. Aerny, *Helv.* 55, 2956 (1972).
- [2] W. Hirsbrunner, Thèse, Faculté des Sciences de l'Université de Lausanne, 1972.
- [3] G. Brunisholz, W. Hirsbrunner & R. Roulet, *Helv.* 55, 2947 (1972).
- [4] D. F. Peppard, G. W. Mason, J. L. Maier & W. J. Driscoll, *J. inorg. nucl. Chemistry* 4, 334 (1957); O. B. Michelsen & M. Smutz, *J. inorg. nucl. Chemistry* 33, 265 (1971).
- [5] Z. Kolarik & H. Pankova, *J. inorg. nucl. Chemistry* 28, 2325 (1966).
- [6] T. Goto & M. Smutz, *J. inorg. nucl. Chemistry* 27, 1369 (1965).
- [7] N. E. Thomas, M. Smutz & L. Burkhart, *Ind. Eng. Chem. Fundam.* 10, 453 (1971).
- [8] G. Brunisholz & M. Randin, *Helv.* 42, 1932 (1959).

270. Asymmetrische homogene Hydrierung am Beispiel der Hydrierung eines Thiophenderivates

von André P. Stoll und Rudolf Süess

Sandoz AG., Pharma-Departement, Chemische Forschung, Basel, Schweiz

(29. X. 74)

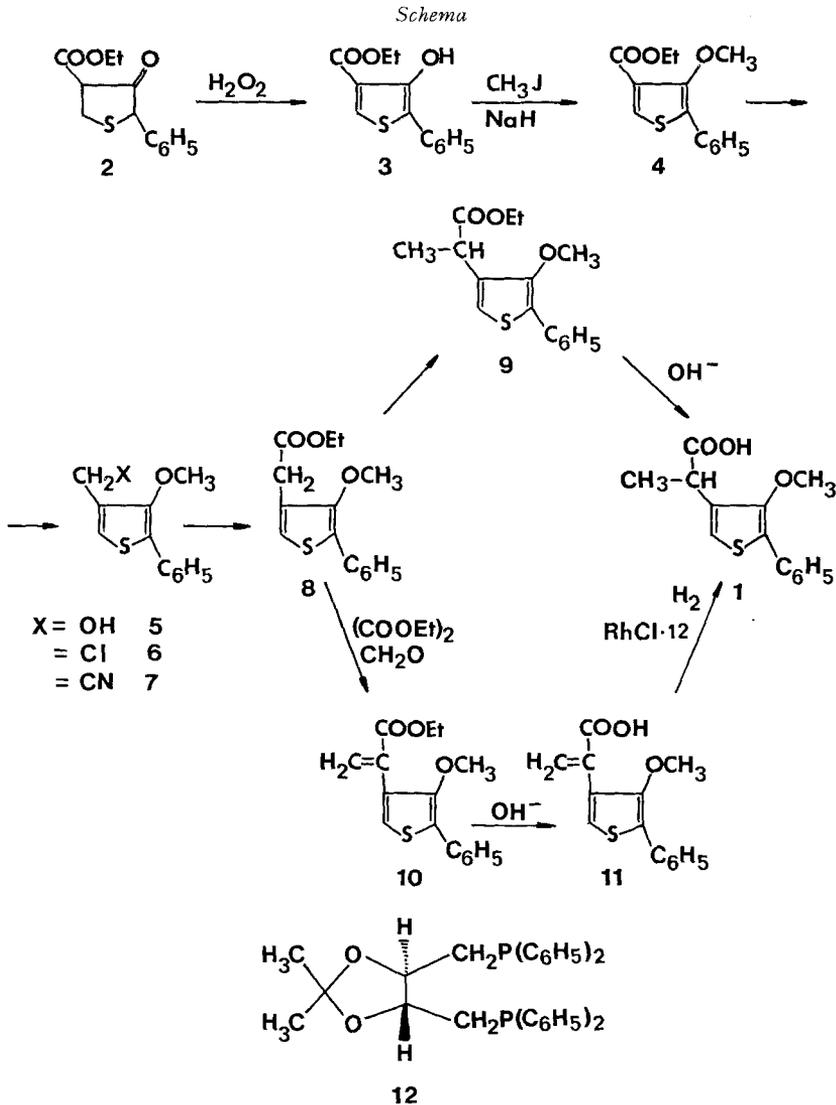
Summary. (+)-2-(4-Methoxy-5-phenyl-3-thienyl)propionic acid (**1**) was obtained by asymmetric hydrogenation of 2-(4-methoxy-5-phenyl-3-thienyl)acrylic acid (**11**) in 97% yield and with an optical purity of 88% using Kagan's catalyst. The racemic acid **1** was also prepared by an independent route and resolved by classical techniques.

¹) Auch «Diop» genannt.

²) Bezogen auf die Drehung des (-)-Antipoden ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -78^\circ$).

Es ist bekannt, dass bei α -Methylarylessigsäuren, wie Naproxen, TAI 284 u.a., das rechtsdrehende Isomere mit (S)-Konfiguration eine höhere, wenn nicht die ausschliessliche entzündungshemmende Wirkung besitzt [1]. Auch bei der von uns synthetisierten α -Methylthiophenessäure **1** stellten wir fest, dass die Wirkung hauptsächlich vom (+)-Antipoden herrührt.

Um die aufwendige und unergiebige Racematspaltung von **1** zu umgehen, versuchten wir den (+)-Antipoden durch asymmetrische Synthese herzustellen. *Kagan & Dang* [2] beschrieben eine asymmetrische Hydrierungsmethode, mit welcher sie u.a. Atropasäure zu Hydratropasäure hydrierten. Sie verwendeten einen löslichen, chira-



len Rhodiumsphosphinkomplex als Katalysator und erhielten die (+)-(S)-Hydrotropsäure mit einer optischen Reinheit von 64%. Es stellte sich für uns die Frage, ob eine entsprechende Hydrierung auch auf Thiophen-Derivate wie **11** übertragbar wäre und ob die gewünschte (+)-Säure **1** auf diesem Weg anfallen würde.

1. Synthese von 1 durch asymmetrische Hydrierung. – Analog dem Verfahren von *Schinz et al.* [3] zur Herstellung von Atropasäureestern wurde **8** in den substituierten Acrylester **10** übergeführt. Nach Verseifung wurde die Säure **11** unter den von *Kagan* angegebenen Bedingungen hydriert. Als chiraler Ligand des Rhodiums verwendeten wir, wie die zitierten Autoren, das Dioxalan **12**¹⁾, das aus natürlicher (+)-Weinsäure leicht hergestellt werden kann [2]. **11** wurde in Isopropylalkohol mit 6 Mol-% **12**, 6 Grammatom-% Rhodium in Form von Bis(1,5-cyclooctadien)- μ, μ' -dichlordirhodium [4], und 10 Mol-% Triäthylamin während 13 Stunden bei Raumtemperatur mit Wasserstoff geschüttelt. Man erhielt die gewünschte (+)-Säure **1** in einer Ausbeute von 97% und in einer optischen Reinheit von 88%²⁾. Verminderung der Katalysatormenge auf die Hälfte hatte keinen Einfluss auf die chemische Ausbeute, kaum einen auf die optische Reinheit (81%), verlängerte aber die Hydrierungsdauer auf 28 Stunden.

Obwohl es sich bei **11** um eine schwefelhaltige Verbindung handelt, verläuft die Hydrierung glatt und in höherer optischer Ausbeute als im Fall der Atropasäure. Die Wasserstoffanlagerung an den Substrat-Katalysatorkomplex erfolgt demnach noch selektiver, was möglicherweise mit der grösseren Raumbeanspruchung des 3-Methoxy-2-phenylthienylrestes in **11** und den zusätzlichen Komplexierungsmöglichkeiten des Rhodiums mit dem Schwefel und der Methoxygruppe erklärt werden kann.

2. Synthese von (\pm)-1 und Racematspaltung. – Der bereits von *Schmid et al.* [5] beschriebene 4-Oxo-tetrahydro-3-thiophencarbonsäureäthylester **2** liess sich mit H₂O₂ quantitativ zum Thiophencarbonsäureester **3** aromatisieren. Nach Methylierung zu **4** gelangte man über die Stufen **5**, **6** und **7** zum substituierten Thiophenessäureester **8**, der mittels Methyljodid/Natriumamid in flüssigem Ammoniak zu **9** α -methyliert wurde.

Die nach Verseifen von **9** erhaltene Säure **1** wurde mit Hilfe von Cinchonidin und (–)-1-Phenyläthylamin in die optischen Antipoden getrennt: $[\alpha]_D^{20} = +76^\circ$ bzw. -78° ($c = 1,0$, CHCl₃). Die optische Reinheit von **1** konnte gut mit Hilfe der NMR.-Spektroskopie kontrolliert werden, da der kristalline Ester von (+)-**1** mit (–)-Menthol (Smp. 59–62°, erstarrte Schmelze) in der CHCH₃-Region (1,45 δ , 100 MHz, CDCl₃) nur 1 Duplett, der ölige Ester von racemischem **1** dagegen 2 Duplette zeigte.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Nach der Aufarbeitung wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Reaktionsgut im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Die Siede- und Schmelzpunkte (*Tottoli*-Schmelzpunkt-Apparat) sind nicht korrigiert. Alle Bruttoformeln sind durch Analysenresultate bestätigt, die innerhalb der Fehlergrenzen liegen.

1. 4-Hydroxy-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureäthylester (**3**). Zu einer Lösung von 750 g (3,0 mol) 4-Oxo-5-phenyl-3-tetrahydrothiophencarbonsäureäthylester (**2**) [5] in 7,5 l Äthanol tropft man unter Rühren während 2 Std. bei 60° bis 65° 690 ml (ca. 9 mol) 40proz. Wasserstoffperoxid; dabei

wird ab und zu gekühlt. Man verdünnt mit 2 l Wasser, filtriert und wäscht die farblosen Kristalle mit Wasser nach. Ausbeute: 675 g (90%); Smp. 84–86°. $C_{13}H_{12}O_3S$ (248,3).

2. *4-Methoxy-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureäthylester* (4). Zu einer Dispersion von 106 g (4,4 mol) Natriumhydrid in 1,5 l Dimethylformamid (DMF) tropft man unter N_2 eine Lösung von 980 g (4,0 mol) 4-Hydroxy-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureäthylester (3) in 2,5 l DMF innert 90 Min. bei 25° bis 35°. Man heizt noch 1 Std. auf 60° und tropft anschliessend bei 20° 680 g (4,8 mol) Methyljodid, verdünnt mit 300 ml DMF, zu. Nach 2 Std. Rühren bei RT. giesst man auf 2,5 l Eis/2N Schwefelsäure 1:1 und extrahiert das Ausgefällene mit Methylchlorid. Nach üblicher Aufarbeitung wird im *Hickmann*-Kolben destilliert: Sdp. 144°/0,09 Torr, gelbes viskoses Öl; kristallisiert: Smp. 55–57° (erstarrte Schmelze). Ausbeute: 955 g (92%). $C_{14}H_{14}O_3S$ (262,3).

3. *3-Hydroxymethyl-4-methoxy-5-phenylthiophen* (5). Zu 2,8 l benzolischer Lösung von Natrium-dihydro-bis(2-methoxyäthoxy)aluminat (35proz.) werden unter N_2 bei Siedetemperatur 905 g (3,4 mol) 4-Methoxy-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureäthylester (4) innerhalb 90 Min. getropft (Wärmetönung!). Man kocht noch 2 $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss, kühlt ab und lässt 3,5 l 5proz. Natronlauge zufließen, rührt 30 Min. weiter und dampft unter vermindertem Druck das Benzol ab. Der Rückstand wird mit Chloroform extrahiert. Man destilliert den Eindampfrückstand im *Hickmann*-Kolben, Sdp. = 139–141°/0,1 Torr. Ausbeute: 540 g viskoses Öl (72%). $C_{12}H_{12}O_2S$ (220,3).

4. *3-Chlormethyl-4-methoxy-5-phenylthiophen* (6). Eine Lösung von 660 g (3 mol) 3-Hydroxymethyl-4-methoxy-5-phenylthiophen (5) in 2 l Chloroform wird bei –20° tropfenweise mit 395 g (3,3 mol) Thionylchlorid versetzt. Man rührt 2 Std. weiter (–20° bis 0°), verteilt die Lösung in Chloroform/Wasser und wäscht die Chloroformschicht mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Sdp. 138°/0,1 Torr. Ausbeute: 545 g viskoses Öl (76%). $C_{12}H_{11}ClOS$ (238,7).

5. *3-Cyanomethyl-4-methoxy-5-phenylthiophen* (7). Zu einer Lösung von 59 g (1,2 mol) Natriumcyanid in 120 ml Wasser werden 25 g Natriumjodid, 1000 ml Aceton und 238 g (1,0 mol) 3-Chlormethyl-4-methoxy-5-phenylthiophen (6) gegeben. Unter Rühren kocht man 20 Std. unter Rückfluss, engt im Wasserstrahlvakuum ein, verteilt den Rückstand in Benzol/Wasser und destilliert den eingedampften Benzolrückstand im *Hickmann*-Kolben. Sdp. 146°/0,1 Torr. Ausbeute: 220 g viskoses Öl (95%), $C_{13}H_{11}NOS$ (229,3).

6. *4-Methoxy-5-phenyl-3-thiophenessigsäureäthylester* (8). Eine Lösung von 230 g (1,0 mol) 3-Cyanomethyl-4-methoxy-5-phenylthiophen (7) in 1 l Äthanol sättigt man bei Siedetemperatur mit gasförmigem Chlorwasserstoff. Dann wird noch 2 Std. gekocht, worauf 36 ml (2 mol) Wasser zugefügt werden. Nach einer weiteren Stunde Kochen wird im Wasserstrahlvakuum eingengt und der Rückstand in Benzol/Wasser (Eis) verteilt. Die benzolische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Sdp. 158–160°/0,2 Torr. Ausbeute: 244 g (88%). $C_{15}H_{16}O_3S$ (276,4).

7. (\pm)-2-(4-Methoxy-5-phenyl-3-thienyl)propionsäure (1). a) *Methylierung*: Zu einer Suspension von Natriumamid in 1,2 l flüssigem Ammoniak, hergestellt durch Auflösen von 23 g (1,0 mol) Natriummetall und Zugabe von wenig Eisen(III)nitrat, wird bei –40° bis –50° eine Lösung von 276 g (1,0 mol) 4-Methoxy-5-phenyl-3-thiophenessigsäureäthylester (8) in 250 ml Äther getropft. Die Reaktionsmischung wird 2 Std. bei gleicher Temperatur weitergerührt und anschliessend mit einer Lösung von 170 g (1,2 mol) Methyljodid in 100 ml Äther tropfenweise versetzt. Man rührt 3 Std. weiter, versetzt portionenweise mit 60 g Ammoniumchlorid und lässt den Ammoniak unter gleichzeitiger Zugabe von 1,5 l Äther verdampfen. Man verteilt in Wasser/Äther und wäscht mit Wasser neutral. Der eingedampfte Ätherextrakt wird im *Hickmann*-Kolben destilliert. Sdp 156–158°/0,1 Torr; $n_D^{25} = 1,5695$. Ausbeute: 265 g (91%). $C_{16}H_{18}O_3S$ (290,4).

b) *Verseifung*: 290 g (1,0 mol) 2-(4-Methoxy-5-phenyl-3-thienyl)-propionsäureäthylester werden zusammen mit einer Lösung von 84 g (1,5 mol) Kaliumhydroxid in 150 ml Wasser, 600 ml Methanol und 350 ml Äthanol während 3 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht. Dann wird eingengt und der Rückstand in Äther/Wasser verteilt. Der Wasserextrakt wird mit 500 ml 4N Schwefelsäure sauer gestellt und das Ausgefällene in Äther aufgenommen. Der eingedampfte Ätherextrakt kristallisiert: Smp. 103–104° (Äther/Petroläther). Ausbeute: 250 g (95%). $C_{14}H_{14}O_3S$ (262,3).

8. *Antipodentrennung von 1*. 262 g (1,0 mol) 2-(4-Methoxy-5-phenyl-3-thienyl)propionsäure (**1**) und 294 g (1,0 mol) Cinchonidin werden in 8 l Aceton heiss gelöst. Man kühlt ab, filtriert nach 2 Std. (Kühlschrank), und wäscht mit 2 l Aceton.

(+)-*Antipode*: Die Mutterlauge(n) werden weitgehend eingeeengt und anschliessend in Äther/2N Schwefelsäure verteilt. Der eingedampfte, glasartige Ätherextrakt [141 g (0,54 mol)] wird in 430 ml Äthanol gelöst und mit 65 g (0,54 mol (-)-1-Phenyläthylamin versetzt. Man lässt 2 Std. im Kühlschrank auskristallisieren, filtriert und wäscht mit wenig Äthanol nach. Dieses Salz wird noch 6mal aus jeweils 5facher Menge Äthanol umkristallisiert. Smp. 157°, $[\alpha]_D^{20} = +26,0^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3); Ausbeute: 28,6 g Phenyläthylamin-Salz (15% der Theorie). Reine Säure³⁾: $[\alpha]_D^{20} = +76^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

Natriumsalz: Zu einer Lösung von 4,2 g (0,05 mol) Natriumhydrogencarbonat in 50 ml Wasser werden 13,1 g (0,05 mol) (+)-2-(4-Methoxy-5-phenyl-3-thienyl)propionsäure gegeben. Man verdampft zur Trockne und hält den glasigen Eindampfrückstand 3 Std. im Hochvakuum bei 80°. Nun kocht man mit Aceton auf, worauf das Salz farblos kristallisiert: Smp. 199–201°, $[\alpha]_D^{20} = +19,3^\circ$ ($c = 1,0$, H_2O). $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NaO}_3\text{S}$ (284,3).

(-)-*Antipode*: Das oben abgetrennte Cinchonidinsalz, welches den (-)-drehenden Antipoden stark angereichert enthält, wird noch 5mal aus jeweils 20facher Menge Aceton umkristallisiert; Smp. 136°, $[\alpha]_D^{20} = -96^\circ$ ($c = 1,0$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Ausbeute: 121 g Cinchonidinsalz (43,4% der Theorie). Reine Säure³⁾: $[\alpha]_D^{20} = -78^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

Natriumsalz: Herstellung gleich wie beim (+)-drehenden Antipoden. Smp. 201–203°, $[\alpha]_D^{20} = -19,5^\circ$ ($c = 1,0$, H_2O).

9. *Menthylester von (-)-1*. – *Säurechlorid*: 445,5 mg (1,7 mmol) reiner (-)-Antipode in 2 ml Chloroform werden mit 305,0 mg (2,5 mmol) Thionylchlorid versetzt und 18 Std. bei RT. stehen gelassen. Man verdampft zur Trockne, woraus das Säurechlorid kristallisiert, Smp. 66–68°; Ausbeute: 467 mg (98%).

Ester: Eine Lösung von 450,0 mg (1,60 mmol) Säurechlorid in 5 ml Chloroform werden mit 249 mg (1,60 mmol) (-)-Menthol versetzt. Nach 18 Std. bei RT. wird kurz aufgeköcht und die abgekühlte, farblose Lösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung ausgewaschen. Ausbeute: 545 mg (85%), Smp. 59°–62°. $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{S}$ (400,6).

10. *Menthylester von (\pm)-1*. Es wird genau gleich wie beim (-)-Antipoden verfahren. Man erhält in 94% Ausbeute ein viskoses Öl, das auch nach einjährigem Stehen nicht kristallisierte.

11. *2-(4-Methoxy-5-phenyl-3-thienyl)acrylsäureäthylester (10)*. Eine Aufschlammung von 43,1 g (0,654 mol) Natriumäthylat in 660 ml Äther wird mit 119 g (0,816 mol) Oxalsäureäthylester und dann mit 150 g (0,544 mol) Ester **8**, gelöst in 220 ml Äther, versetzt und 15 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird bei 0° mit 2N Weinsäure und dann mit einer Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen der Ätherphase erhält man 220 g kristallisierenden 2-Oxo-3-(4-methoxy-5-phenyl-3-thienyl)bernsteinsäureäthylester. Diese werden in 760 ml Wasser suspendiert und in Anwesenheit einer Spur Hydrochinon mit 100 ml (1,17 mol) Formalin 35% tropfenweise versetzt. Dann gibt man portionenweise 81 g (0,585 mol) K_2CO_3 zu, rührt 3 Std. bei RT., extrahiert das Reaktionsgemisch mit Äther und wäscht mit Wasser. Nach Trocknen und Eindampfen erhält man 134 g (80%) kristallisierendes **10**. Sdp: 138°/0,1 Torr; Smp. 45–46° (aus Petroläther). $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$ (288,4).

12. *2-(4-Methoxy-5-phenyl-3-thienyl)acrylsäure (11)*. Man versetzt eine Lösung von 32,5 g (0,11 mol) **10** in 1,1 l Tetrahydrofuran mit 0,67 l 0,33N KOH und rührt 48 Std. bei 20°. Man dampft das Tetrahydrofuran ab, extrahiert mit Äther und fällt die Säure durch Zugabe von Salzsäure aus. Man extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht mit Natriumchloridlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft ein. Der Rückstand (ca. 30 g) wird aus Äther kristallisiert: Smp: 124,5–126°. Aus den Mutterlauge(n) kann noch mehr **11** durch Chromatographie (Kieselgel, 2% MeOH in CHCl_3) gewonnen werden. Gesamtausbeute: 21 g (72%). $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ (260,3).

13. (+)-2-(4-Methoxy-5-phenyl-3-thienyl)propionsäure ((+)-**1**) durch *asymmetrische homogene Hydrierung*. Alle eingesetzten Reagentien werden durch mehrmaliges Evakuieren und Entlasten mit Argon O_2 -frei gemacht. Zu 0,626 g (entsprechend 0,00256 g-Atom Rh) Bis(1,5-cyclooctadien- μ, μ' -dichlordirhodium [4] und 1,278 g (0,00256 mol) Phosphin **12** werden unter Argon 130 ml

³⁾ Der reine Antipode kristallisiert im Gegensatz zur racemischen Säure sehr schlecht.

Isopropylalkohol getropft (bei kleineren Ansätzen wird injiziert). Nun wird während $\frac{1}{2}$ Std. mit H_2 (99,99%) gesättigt. Aufnahme: 10 ml H_2 . Zu der so erhaltenen gelbbraunen Lösung wird nun eine Lösung von 10 g (0,0385 mol **11** und 0,39 g (0,00385 mol) Triäthylamin in 130 ml. Isopropylalkohol getropft. Unter gutem Rühren wird bei 20° mit 99,99%igem H_2 hydriert. Nach 22 Std. beträgt die Wasserstoffaufnahme 1065 ml (Theorie: 960 ml H_2). Der anfangs gelbbraune Farbton schlägt in einen dunklen, flaschenbraunen um. Es wird eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit 2N Ammoniak extrahiert. (Die Methylenchloridphase enthält einen Teil des eingesetzten Rhodiums in Form von Komplexen). Die wässrige Phase wird nun bei 0° mit konz. Salzsäure auf pH 1 gestellt und mit Äther extrahiert. Der organische Extrakt wird mit NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels werden die verbleibenden 11,3 g braunes Rohprodukt (Öl) an 100 g Kieselgel chromatographiert. Durch Eluieren mit Toluol/Essigester 3:1 erhält man 9,8 g **1** als gelbes Öl, das nach 1 Tag langsam zu kristallisieren beginnt (Ausbeute 97% der Theorie). Spezifische Drehung dieses Öles: $[\alpha]_D^{20} = +68,3^\circ$ ($c = 1,0$, $CHCl_3$); optische Reinheit: 88% (bezogen auf die Drehung des (-)-Antipoden: $[\alpha]_D^{20} = -78^\circ$). Weitere Reinigung kann analog Abschnitt 8 (Antipodentrennung von **1**) durchgeführt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. Y. Shen, *Angew. Chem.* **84**, 519 (1972); S. Noguchi, S. Kishimoto, I. Minamida & M. Obayashi, *Chem. pharm. Bull.* **22**, 532 (1974).
 [2] T.-P. Dang & H. B. Kagan, *Chem. Commun.* **1971**, 481; H. B. Kagan, T.-P. Dang, *J. Amer. chem. Soc.* **94**, 6429 (1972).
 [3] H. Schinz & M. Hinder, *Helv.* **30**, 1349 (1947).
 [4] J. Chat & L. M. Venanzi, *J. chem. Soc.* **1957**, 4735.
 [5] H. Schmid & E. Schnetzler, *Helv.* **34**, 896 (1951), als « β -Ketocster» erwähnt.

**271. Deux types de participation π lors de l'hydrolyse
des diazocétones γ , δ -insaturées par des acides aqueux et des
superacides. L'ion oxo-5-norbornyle-2¹)**

par Roger Malherbe et Hans Dahn

Institut de Chimie Organique de l'Université de Lausanne

(4. IX. 74)

Summary. γ, δ -Unsaturated diazoketones undergo acid catalysed hydrolysis accompanied by cyclisation; the latter is favoured by suitable geometry (cyclopentenes) and by substitution by methyl groups. If both are present, rate enhancement by anchimeric assistance has been observed. Hydrolysis of 4-diazoacetyl-cyclopentene (**1**) yields a product mixture similar to that formed during solvolysis of 5-oxo-norbornyl-2-endo brosylate (**23**) and quite different from that of the *exo*-isomer. The results are interpreted in terms of a common intermediate, the 5-oxo-2-norbornyl carbonium ion. Solvent participation in the transition state, *i.e.* partial S_N2 character, is implied by the entropies of activation and by the action of an added nucleophile (Br^-). In superstrong acids, a different type of cyclisation takes place, involving the carbonyl oxygen and the protonated C=C double bond and forming tetrahydropyrane derivatives.

Dans l'hydrolyse acide, les diazoïques aliphatiques primaires désactivés par le voisinage d'un groupe attracteur d'électrons sont protonés dans une étape rapide

¹) Extrait de la thèse de R. Malherbe, Lausanne 1972. Communication préliminaire, voir [1].