

Corrin-Synthesen

Teil II

Synthese von Corrin-Komplexen *via* (A → B)-Ringschluss. Herstellung hemicorrinoider B/C-Komponenten, und Modell-Studien über Enamide und Imidoester-(C,C)-Kondensationen¹⁾

von Rolf Scheffold, Erhard Bertele, Heinz Gschwend, Werner Häusermann, Pius Wehrli,
Willi Huber und Albert Eschenmoser*

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule,
Hönggerberg, Vladimir Prelog-Weg 3, CH-8093 Zürich

Corrin Syntheses

Part II

Synthesis of Corrin Complexes *via* A → B Ring Closure. Preparation of Hemicorrinoid B/C-Components, and Model Studies on Enamides and Imido Ester C,C Condensations

As delineated in *Part I* of this publication series, the original strategy for the synthesis of molecular structures containing the macrocyclic corrin ligand system demanded the preparation and subsequent coupling of two bicyclic intermediates, one containing rings *A* and *D*, the other rings *B* and *C* of the target molecule. In the lactam form of the 'B/C component', the two five-membered rings are connected *via* a vinylogous amidine system. Since this structural element is one of the characteristics of the chromophore system of the corrin ligand, our first efforts to synthesize corrins were directed towards developing a synthetic access to a B/C component.

Chapter A. Early Exploratory Studies toward a Construction of Hemicorrinoid B/C Components Starting from α,α -Dimethylsuccinimide [2][3] (*cf. Fig. 2*). The chapter outlines our original attempts to synthesize a B/C component of structure type **II** (*cf. Fig. 1*). The synthesis envisaged α,α -dimethylsuccinimide as precursor of both rings *B* and *C*, and of an *N*-acylimino ester/*N*-acylenamino ester condensation as the method for constructing the vinylogous amidine system that would connect the two rings. The latter part of the effort failed, mainly due to insufficient reactivity of the *N*-acyl-C-(methoxycarbonyl)enamine grouping as nucleophilic condensation partner in *N*-acylimino ester condensations (*cf. Fig. 3*).

Chapter B. Synthesis of the Hemicorrinoid Lactam 2, the Precursor of the B/C Component 3 (*cf. Fig. 1*) [2][5]. The actually synthesized lactam precursor **2** of the B/C component **3** lacks the two methoxycarbonyl groups alleged to have been co-responsible for the failures referred to in *Chapt. A*. *C*-Acylation of the monocyclic methylenedioxy lactam **1** (*cf. Fig. 1*) by activated derivatives of β,β -dimethyllevulinic acid was achieved *via* *N*-acylation, followed by thermally or photochemically induced N → C acyl migration. The simplest method for achieving the *C*-acylation was the direct coupling of **1**

¹⁾ *Teil I*: [1]. *Teil II* umfasst die Ergebnisse der Promotionsarbeiten von R. Scheffold[†] [2] (1959–1962), E. Bertele [3] (1959–1962) und W. Häusermann [4] (1962–1965); er enthält ferner Teilergebnisse der Promotionsarbeiten von P. Wehrli [5] (1964–1967) und W. Huber [6] (1965–1968). Ein Teil der Ergebnisse war Gegenstand der vorläufigen Mitteilungen: [7][8].

with its enol-lactone analog at elevated temperature. The remaining two steps to the bicyclic lactam **2** were unproblematic (cf. Fig. 7).

Chapter C. Chemical Properties of the Hemicorrinoid Lactam 2 [6][5]. In view of the central role lactam **2** came to play in the synthesis of corrins, its behavior under a variety of reaction conditions was studied (cf. Figs. 9, 10, and 12). The most important property with respect to its role as stable precursor of the unstable *B/C* component **3** is its *O*-alkylation at the lactam C=O group: under carefully controlled conditions this reaction proceeded in high yield with *Meerwein's* triethyloxonium tetrafluoroborate (cf. Fig. 13).

Chapter D. Chemical Properties of the Methylidene Lactam 1 [2–6]. What is true for lactam **2** is even more so for the monocyclic ene-lactam **1**: it became in fact a sort of molecular 'workhorse of corrin synthesis' in all our projects, most extensively so in the variant of corrin synthesis to be described in *Part VI*. The strength of **1** is the propensity to react both as nucleophile and (in the form of its tautomer) as electrophile (cf. Fig. 14), the perhaps most prominent manifestation of this property being the essentially quantitative dimerization to a bicyclic dilactam under the influence of protons in nonpolar solvents (cf. Fig. 15). Systematic studies of the properties of the enamide functionality of **1** revealed reaction conditions for selective alkylations or acylations at either *O*-, *N*-, or the methylidene *C*-atom (cf. Fig. 16).

Chapter E. Overview of Model Studies on Imido-Ester–Enamine Condensations [3][4] (cf. Figs. 20–22). The need for exploring the structural prerequisites and the scope of the imino ester–enamine condensation as a central process of constructing the corrin chromophore determined our studies of this reaction type to be pursued during essentially the entire period of our involvement in the corrin synthesis project. Condensations of both *N*-alkyl- and *N*-acylimido esters were found to proceed efficiently with *tert*-butyl cyanoacetate, much more so than with *tert*-butyl malonates, to provide corresponding enamine nitriles after *tert*-butyl ester cleavage and decarboxylation. Such *N*-alkyl- (but not *N*-acyl-) enamine nitriles were shown to undergo further condensations with *N*-acylimido esters to form vinylogous amidine systems. On the basis of such observations, it was possible eventually to prepare a *B/C* component along the originally planned route (cf. Fig. 24), however, the result was already obsolete because of the chemistry that will be described in *Part VI*.

Wie in der Einleitung zu dieser Publikationsreihe näher ausgeführt [1], stand am Ausgangspunkt unserer Arbeiten über die synthetische Erschliessung der Substanzklasse der Corrine der Plan, zwei bicyclische Zwischenprodukte des Struktur-Typs **I** und **II** aufzubauen²⁾ und anschliessend Komponenten dieser Art durch Kondensation zwischen den Ringen *C* und *D* sowie *A* und *B* zu einem Corrin-Derivat zu vereinigen (Fig. 1). Für die Konstruktion des chromophoren Systems des Corrin-Liganden, d. h. sowohl für den Aufbau der *A/D*- und *B/C*-Komponente, wie auch für die Vereinigung dieser hemicorrinoiden Zwischenprodukte, sollte der Reaktionstyp der Imidoester–Enamin-(*C,C*)-Kondensation als generelle Ringverknüpfungsmethode entwickelt werden. Die erste Corrin-Synthese aus dem Jahre 1964 [8] war die experimentelle Realisierung dieses Plans in einer modifizierten Form; nicht die ursprünglich konzipierten Komponenten **I** und **II**, sondern die strukturell abgewandelten Verbindungen **Ia** und **IIa**²⁾ wurden schliesslich hergestellt und zu Corrin-Komplexen vereinigt. Dabei war die Methodik der Imidoester–Enamin-Kondensation zwar in der Schlussphase des Chromophor-Aufbaues, d. h. bei der Vereinigung der *B/C*- mit der *A/D*-Komponente erfolgreich, bei der Herstellung der *B/C*-Komponente jedoch hatte eine andere Kondensationsmethodik zum Ziel geführt. Wir fassen hier vorab die experi-

²⁾ Die Verbindungen **I–IV** sowie jene, die in den Formelschemata mit eingeklammerten (arabischen) Zahlen bezeichnet sind, kommen im *Exper. Teil* nicht vor. Über die Synthese der *A/D*-Komponente **Ia** vgl. *Teil III* dieser Reihe.

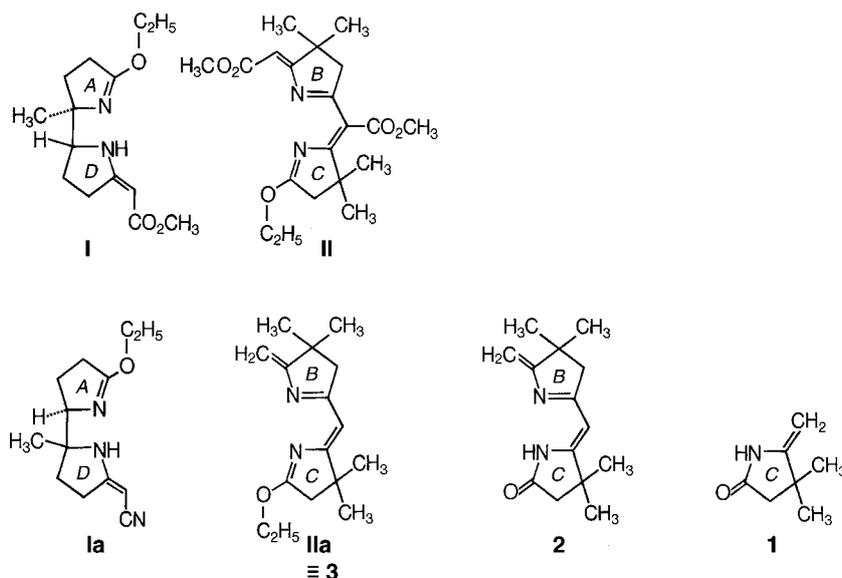


Fig. 1. Formulae **I** and **II** recall the *original concept* for the synthesis of a corrin ligand: two bicyclic components, containing rings *A/D*, and rings *B/D*, respectively, were assumed to be joined by *imido ester–enamin condensations*, first between rings *C* and *D*, and then – intramolecularly within a metal complex – between rings *A* and *B*, to form the macrocyclic corrin system. Imido ester as well as enamine groups were to be derived from the *corresponding lactam groups*, the former by *O*-alkylation of the lactam $C=O$ O-atom, the latter by condensation of an imido-ester group with a corresponding C_2 *C*-nucleophile. Structures **Ia** and **IIa** represent the *A/D* and the *B/C* component that eventually – after extensive exploratory experimentation – became the actual intermediates of our first corrin synthesis. System **IIa**, referred to in this paper as *B/C*-component **3**, was prepared from the bicyclic lactam **2**, and this, in turn, was obtained from the monocyclic methyldene-lactam **1**. The two unsaturated lactams **1** and **2** became the *work horses* of corrin synthesis in our laboratory, as *Parts II–VI* of this series will document. The main topics of *Part II* are a summary of the extensive exploratory work performed on the construction of vinylogous amidine systems (‘vinamidines’), the central structural element of the corrin chromophore. This work eventually led to the synthesis of the bicyclic lactam **2** as the *B/C* component of the first corrin synthesis. The preparation of the *A/D* component **Ia** and of other *A/D* components will be dealt with in *Part III* of the series.

mentellen Erfahrungen zusammen, die bei den ursprünglichen Versuchen zur Synthese einer *B/C*-Komponente nach dem Prinzip der Imidoester-Kondensation gemacht worden waren und beschreiben dann die aus diesen Erfahrungen hervorgegangene Synthese der *B/C*-Komponente **2** aus dem monocyclischen ungesättigten Lactam **1**. Die beiden nachfolgenden Kapitel geben eine Übersicht auf die Eigenschaften der beiden wichtigen Zwischenprodukt-Typen **2** und **1**. Abschliessend fassen wir die Ergebnisse

der Untersuchungen zusammen, die wir am Ausgangspunkt unserer Arbeiten über einen Zugang zu Corrine begonnen und parallel zur Synthese des ersten Vertreters dieser Substanz-Klasse fortgeführt hatten. Diese exploratorischen Untersuchungen betrafen den damals noch kaum bekannten, jedoch für die Planung und Realisierung der Synthese von Corrinen zentralen Reaktionstyp der Imidoester-(C,C)-Kondensation. Eine schliesslich erzielte Herstellung einer bicyclischen *B/C*-Komponente des ursprünglich geplanten Typs **II** mittels Imidoester–Enamin-Kondensationen aus monocyclischen Vorläufern ist indessen nicht mehr zum Einsatz gekommen, da das inzwischen auf anderem Wege erhaltene bicyclische Lactam **2** zum Vorläufer der *B/C*-Komponente **IIa** (= **3**) wurde.

A. Ursprüngliche Versuche zum Aufbau hemicorrinoider *B/C*-Komponenten aus α,α -Dimethylsuccinimid [3][5]. – Die Versuche in Richtung auf die Synthese hemicorrinoider *B/C*-Komponenten des Struktur-Typs **II** waren im Dezember des Jahres 1959 in Angriff genommen worden [2]. Die Diskussion der Ergebnisse dieser ersten Untersuchungsphase bleibt hier vorderhand auf jene Aspekte beschränkt, die dafür massgebend waren, dass die Arbeiten in die Herstellung des monocyclischen ungesättigten Lactams **1** einmündeten und von dort aus sich in Richtung auf das bicyclische Lactam **2** fortsetzten. Unsere zusätzlichen Erfahrungen über die Eigenschaften und Erfolgsgrenzen der Imidoester-(C,C)-Kondensation im Hinblick auf den Aufbau hemicorrinoider Chromophor-Systeme werden im abschliessenden *Kapitel E* zusammengefasst.

Die Reaktionsschemata in *Fig. 2* lassen die allgemeine Taktik erkennen, die unsere ersten Schritte in Richtung auf hemicorrinoide *B/C*-Komponenten des Typs **II** geleitet hat. Diese Schritte waren:

1) Aktivierung der (C=O)-Gruppen des α,α -Dimethylsuccinimids **4** durch Alkylierung an einem der beiden Carbonyl-O-Atome; Trennung und Konstitutionszuordnung der dabei entstandenen Imidoester-Derivate **5** und **6**.

2) Strukturspezifische Kondensationsreaktionen von **5** und **6** zu den α,β -ungesättigten Enamid-estern **10** bzw. **11**.

3) Aktivierung der Lactam-(C=O)-Gruppen dieser beiden Ester durch *O*-Alkylierung zu den Imidoester-Derivaten **12** und **13**.

4) Vereinigung der monocyclischen Lactam-ester **10** und **11** mit den entsprechenden Imidoester-Derivaten **12** und **13** durch Imidoester–*Enamid*-Kondensationen zu bicyclischen *B/C*-Komponenten des Typs **II** (*Fig. 1* und *2*).

Der Hintergrund dieser Planung, sowie die Kriterien, welche für die Wahl, Art und konstitutionelle Lage der peripheren Me-Gruppen in der corrinoiden Ziel-Struktur massgeblich gewesen waren, sind im *Teil I* dieser Reihe [1] dargelegt. Die Mitnahme der im Hinblick auf die Ziel-Struktur ‘überzähligen’ Methoxycarbonyl-Gruppen sollte sowohl der konstitutionellen Fixierung und Stabilisierung der Enamid- bzw. Enamin-Doppelbindung in Zwischenprodukten des Typs **10** und **14**, als auch der elektrophilen Aktivierung entsprechender Imidoester-Derivate (vgl. **12**) im Hinblick auf anschliessende Kondensationsschritte dienen. Diese an den potentiellen *meso*-C-Atomen des Corrin-Chromophors sitzenden Methoxycarbonyl-Gruppen würden in allen Aufbauphasen grundsätzlich durch Hydrolyse und Decarboxylierung entfernbar sein. Unsere experimentellen Befunde im Hinblick auf diese Planung sind die folgenden (*Fig. 2*).

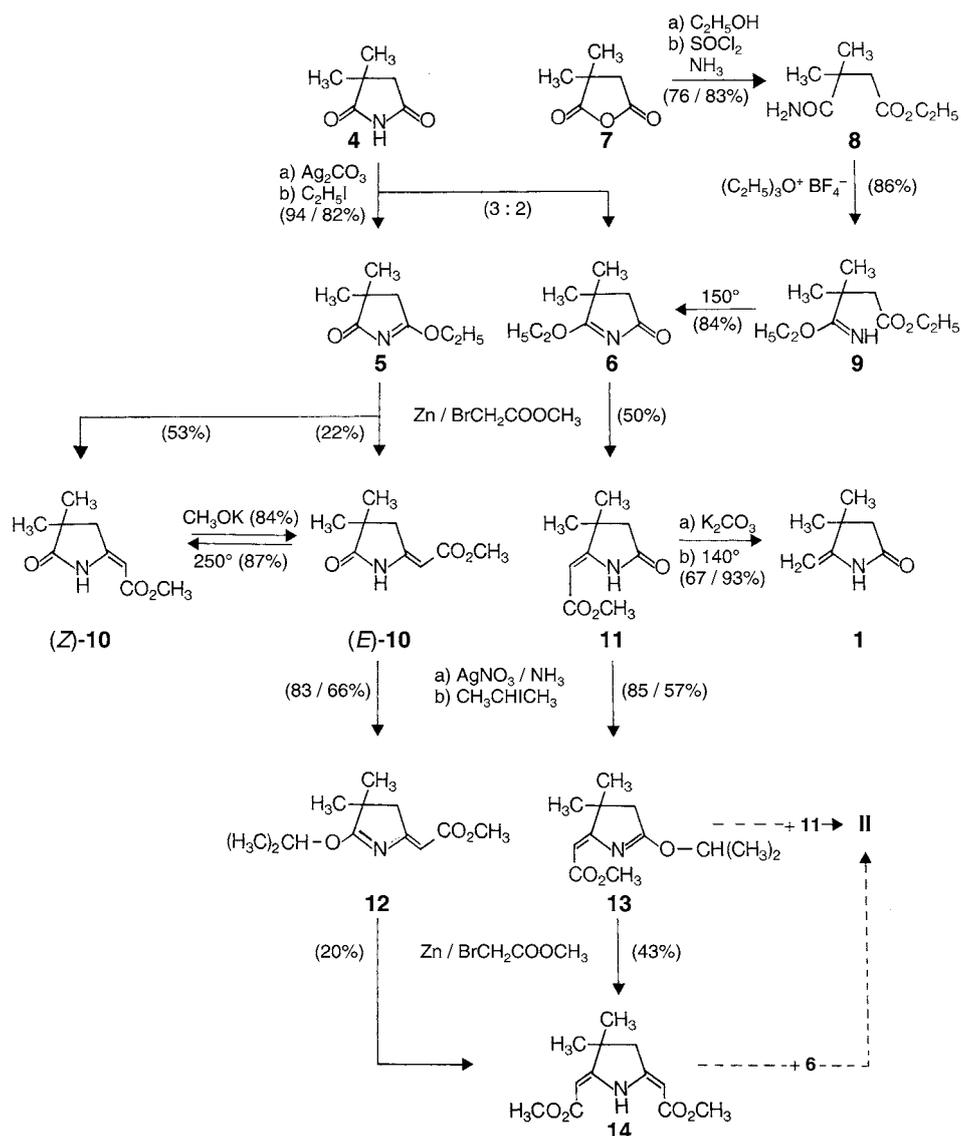


Fig. 2. The earliest exploratory experiments carried out at the outset of the corrin synthesis project aimed at the synthesis of the *B/C* component **II** (cf. Fig. 1). Whereas the pairs of isomeric imido esters **5** and **6**, the enamine derivatives **10** and **11**, the imido esters **12** and **13**, as well as the diene-amine derivative **14** could all be prepared according to plan, the critical step, namely joining two rings by the condensation of **13** with **11**, or of **14** with **6**, failed. Major culprits responsible for this failure were assumed to be steric hindrance by the geminal Me groups and deactivation of nucleophilic reactivity at enamine C-atoms by C-acyl and N-acyl substituents. The consistent failure of condensing reactive *N*-acylimido ester derivatives (such as **5**)

with *N*-Acylenamine derivatives (such as **10**; see *Fig. 2*) containing a (deactivating) MeOCO group at the β -C-atom of the enamide C=C bond led to the decision of removing this COO functionality (by hydrolysis and decarboxylation) in order to increase nucleophilicity at the enamide β -C-atom. From (*E*)-**10** or (*Z*)-**10**, and (*Z*)-**11**, only the latter will give an enamide derivative with unambiguously fixed exocyclic C=C bond position: enamide **1**. A detailed discussion of the exploratory studies outlined in *Fig. 2* will be presented in *Chapt. E* in the context of a summary of our systematic studies on imido ester/enamine condensations.

Das Ag-Salz des α,α -Dimethylsuccinimids **4**³⁾ ergab bei der Umsetzung mit EtI in CHCl₃ oder in reinem EtI in heterogener Phase ein flüssiges Gemisch der beiden Ethyl-imidoester **5** und **6** in hoher Ausbeute; aus diesem Gemisch konnte das Isomere **5** durch direkte Kristallisation bei tiefer Temperatur rein isoliert werden⁴⁾. Der isomere (aus dem Gemisch nicht rein erhältliche, flüssige) Ethyl-imidoester **6** liess sich als einheitliche Verbindung und präparativ ergiebig ausgehend vom konstitutionell eindeutigen Amido-ester **8** auf dem strukturspezifischen Weg **7** → **8** → **9** → **6** gewinnen⁵⁾; mit Hilfe der ¹H-NMR-Daten des solcherart gewonnenen Produkts ergab sich eine eindeutige Konstitutionszuordnung für die Komponenten des Imidoester-Gemisches aus der direkten Alkylierung des Ag-Salzes von **4**. Das in barem EtI gebildete Gemisch enthielt die beiden Isomeren **5** und **6** im Verhältnis 3:2; vom *N*-Et-Derivat waren keine nennenswerten Mengen enthalten, ganz im Gegensatz zur entsprechenden Reaktion mit MeI, wo nebst dem (1:1)-Gemisch der isomeren *O*-Methyl-imidoester das *N*-Methylierungsprodukt zu ungefähr gleichem Anteil entstand. *i*-PrI ergab ausschliesslich *O*-Alkylierung. Der präparativ bedeutsame Unterschied zwischen Ethylierung und Methylierung war schon 1890 von *Comstock et al.* [9] beim Ag-Salz des unsubstituierten Succinimids beobachtet worden (vgl. auch die Ausführungen über Imidoester im abschliessenden *Kapitel E*).

Der Aufstieg zur Stufe der Oxopyrrolidenessigsäure-methyl-ester-Derivate **10** und **11** erfolgte am einfachsten und ergiebigsten durch *Reformatszky*-Kondensation der reinen Imidoester **5** und **6** mit BrCH₂COOMe. Verbindung **11** fiel dabei als kristallines, sterisch einheitliches (*Z*)-Isomer an; bei der Reaktion zu den sterisch unbehinderten Derivaten **10** hingegen konnten beide Diastereoisomeren (in kristalliner Form) isoliert werden. Die Bereitung dieses Diastereoisomerenpaares gelang auch durch Kondensation des Imidoester-Gemisches **5/6** mit Malonsäure-methyl-*tert*-butyl-ester in Gegenwart von *t*-BuOK und anschliessender pyrolytischer Spaltung und Decarboxylierung

- ³⁾ Dieses Ag-Salz liess sich in zwei kristallinen Modifikationen analytisch rein charakterisieren. Es ist in methanolischer Lösung dimer (vgl. *Kap. E, Fussnote 55*)
- ⁴⁾ Beim analog erhältlichen Gemisch der Benzyl-ester ist die Situation gerade umgekehrt; hier lässt sich selektiv der dem Isomeren **6** entsprechende Benzyl-imidoester durch Kristallisation rein gewinnen (vgl. *Exper. Teil*).
- ⁵⁾ Dabei war die Beobachtung von Interesse, dass die thermisch bei 150° zwar langsam, jedoch in hoher Ausbeute verlaufende Cyclisation des aliphatischen Ethyl-imidoesters **9** zum cyclischen Derivat durch Spuren von festem K₂CO₃ katalysiert werden kann. Das Cyclisationsprodukt enthielt (erwartungsgemäss) keine ¹H-NMR-spektroskopisch erkennbaren Anteile des isomeren Imidoesters **5**; hingegen zeigte das Spektrum die Anwesenheit von geringen Mengen α,α -Dimethylsuccinimid ((C → N)-Ummethylierung, vgl. *Exper. Teil*).

der *t*-Butylester-Gruppe; beim Kondensationsschritt setzte sich nur der (wohl aus sterischen Gründen) reaktivere Imidoester **5** um. Die diastereoisomeren Enamid-ester (*Z*)-**10** und (*E*)-**10** liessen sich wahlweise in hoher Ausbeute ineinander überführen: die Schmelze des (*E*)-Isomeren bei 250° lieferte nach Abschrecken und fraktionierender Sublimation das (*Z*)-Isomere in 87% Ausbeute; andererseits liess sich aus dem (*Z*)-Isomeren nach einstündigem Stehenlassen in methanolischer Lösung in Gegenwart von *ca.* 2 Mol-Äquiv. MeOK, Aufarbeitung mit einem Neutralpuffer und vorsichtiger Sublimation das (*E*)-Isomere in 84% Ausbeute gewinnen. Die Konfigurationszuordnung des Diastereoisomerenpaares ergab sich aus den bei verschiedenen Konzentrationen aufgenommenen IR-Spektren, von welchen das Spektrum von (*Z*)-**10** im klaren Gegensatz zu jenem von (*E*)-**10** auf das Vorliegen einer intramolekularen H-Brücke hinwies. Im ¹H-NMR-Spektrum zeigten die beiden Diastereoisomeren diagnostisch brauchbare Unterschiede in den Signalen des vinyllischen H-Atoms ((*Z*): 5,00 *vs.* (*E*): 5,41 ppm) und der ringständigen Me-Gruppe ((*Z*): 2,71 *vs.* (*E*): 3,14 ppm)⁶. Die einschlägigen spektroskopischen Daten der Verbindung **11** entsprachen jenen des (*Z*)-Isomeren von **10**.

Überraschend und sowohl vom präparativen, wie auch vom mechanistischen Standpunkt aus bemerkenswert waren die Resultate von orientierenden Versuchen, durch Methylierung der Ag-Salze der Enamid-ester **10** und **11** die Lactam-(C=O)-Gruppe dieser Komplexe für die nächsten Kondensationschritte zu aktivieren. Die Ag-Salze der Enamid-ester (*Z*)-**10** und (*E*)-**10**⁷) ergaben bei der Umsetzung mit *ca.* 1,1 Mol-Äquiv. MeI in CHCl₃ überhaupt kein entsprechendes *O*-Methyl-imidoester-Derivat, sondern das *C*-Methylierungsprodukt in hoher Ausbeute⁸). Im Falle des konstitutionsisomeren Enamid-esters **11**, bei welchem für die *C*-Alkylierung eine höherer sterische Behinderung zu erwarten war, verlief die Reaktion zu ungefähr gleichen Teilen unter *C*- und *O*-Alkylierung. Eine präparativ befriedigende Lösung des *O*-Alkylierungsproblems fand sich in der Umsetzung der Ag-Salze der Enamid-ester (*E*)-**10** und **11** mit *i*-PrI⁹) zu den in kristalliner Form anfallenden Isopropyl-imidoestern **12** und **13**. Erwartungsgemäss lieferten beide Isopropyl-imidoester bei der *Reformatzky*-Kondensation mit BrCH₂COOMe ein und denselben Pyrrolidin-bis(methylidenecarbonsäure)-dimethyl-ester **14**¹⁰). Mit dieser Verbindung war die Serie jener Kondensationspartner komplett, welche für den Aufstieg von der Ebene der monocyclischen zu jener der bicyclischen Zwischenprodukte vorgesehen waren, nämlich: Imidoester-*C,C*-Kondensation zwischen den Partnern **11** und **13**, oder

6) Über analoge, später bekannt gewordene Beispiele von Konfigurationszuordnungen bei diastereoisomeren β -Aminocrotonsäure-ester-Derivaten vgl. [10], über spektroskopische Daten von vinylogenen Imiden vgl. z.B. [11].

7) Die mit AgNO₃ in Gegenwart eines Mol-Äquiv. NH₃ als Base hergestellten Ag-Salze der diastereoisomeren Enamid-ester (*Z*)-**10** und (*E*)-**10** (vgl. *Kap. E*) waren in ihren IR-Spektren (in Nujol) nicht zu unterscheiden (vgl. in diesem Zusammenhang die Isomerisierung (*Z*)-**10** \rightarrow (*E*)-**10** durch MeOK).

8) Vgl. *Exper. Teil*. Ein analoges Verhalten zeigte das Ag-Salz des ungesättigten Lactams **1** (*Kap. D*; *Fig. 16*).

9) Erhitzen einer Aufschlammung des Ag-Salzes von **11** barem *i*-PrI, bzw. Umsetzung einer Aufschlammung des Ag-Salzes von (*E*)-**10** in CHCl₃ mit 1,2 Äquiv. *i*-PrI.

10) Zur Konfigurationszuordnung von **14** vgl. *Exper. Teil*.

zwischen **14** und **6**, würden zur Lactam-Form der ursprünglich postulierten *B/C*-Komponente **II** führen, und durch alternative Paarungen der Partner **10**, **11** und **14** mit den Imidoestern **5**, **6**, **12** und **13** würde eine ganze Palette von entsprechend isomeren, potentiellen *B/C*-Komponenten zugänglich sein.

Experimentell war dem leider nicht so. Trotz eingehender experimenteller Bemühungen mit verschiedenen Partnerkombinationen unter einer Vielzahl von Reaktionsbedingungen (vgl. *Kap. E*) gelang es vorderhand nicht, durch intermolekulare Imidoester-C,C-Kondensationen diesen Übergang in die bicyclische Reihe zu realisieren. Wiewohl z.B. Modell-Versuche mit dem konjugiert ungesättigten Enamin-ester **15** (*Fig. 3*) und dem im Vergleich zu **6** sterisch weniger behinderten *N*-Acylimidoester **5** zeigten, dass Kondensationen des Typs **5** + **15** → **III** baseninduziert bei Raumtemperatur der Erwartung entsprechend ablaufen¹¹), konnte eine analoge Modell-Kondensation zu **IV** ausgehend vom gleichen hochreaktiven Imidoester **5** und dem – im Vergleich zu **11** – sterisch ebenfalls weniger behinderten Enamid-ester (*Z* oder *E*)-**10** nicht erreicht werden.

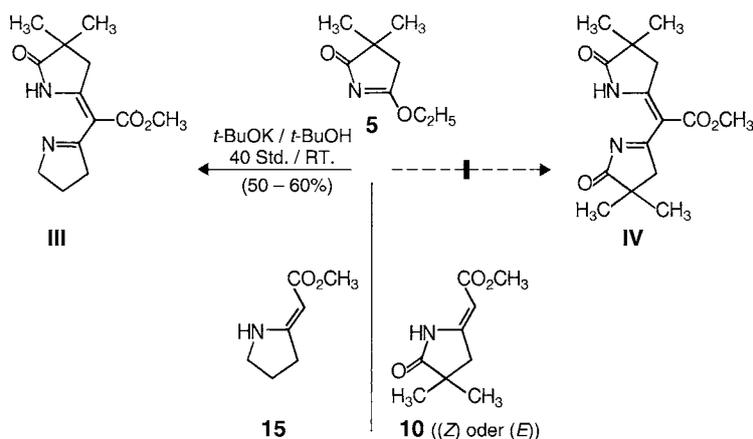


Fig. 3. The sterically unhindered, highly reactive *N*-acylimido ester **5** failed to undergo base-induced condensation with the sterically unhindered *enamide* derivative (*E*)- or (*Z*)-**10** to give **IV**; however, it did undergo the analogous condensation with the corresponding *enamine* derivative **15** to give **III**.

Der auffallende Reaktivitätskontrast zwischen einem *Enamin*-ester und einem entsprechenden *Enamid*-ester induzierte in jener Untersuchungsphase den Entschluss, im Enamid-ester **11** (*Fig. 2*) die MeOCO-Gruppe durch Hydrolyse und Decarboxylierung zu entfernen und das hieraus sich ableitende ungesättigte En-lactam **1** ins Zentrum der Untersuchungen zu stellen. Für den Methyliden-C-Atome des *Enamid*-Systems von **1** würde im Vergleich zum vinylogenen *Enimid*-System der Lactam-ester **10**

¹¹⁾ In diesem nicht optimierten (und im *Exper. Teil* nicht beschriebenen) Modell-Versuch fand teilweise Umesterung in den Ethyl-ester statt; experimentelle Details vgl. [4], S. 20 und 48. Eine ähnliche Reaktion zwischen dem Nitril-Analogen von **15** und dem sterisch behinderten α,α -Succinimid-imidoester-Derivat **6** ist im *Exper. Teil* beschrieben (**6** + **6** → **67**; *Fig. 22*).

und **11** eine tendenziell höhere Nukleophilie bei baseninduzierten Kondensationen mit Imidoestern zu erwarten sein. Zudem bedurfte diese Verbindung infolge der unmittelbaren Nachbarschaft der geminalen Me-Gruppen keiner konjugativen Fixierung der (C=C)-Bindung durch eine Ester-Gruppe, wie dies für den Verbindungstyp **10** der isomeren Reihe als notwendig erachtet worden war.

Das vorerst auf dem Wege **11** → **1** (Fig. 2) hergestellte ungesättigte Enamid **1** vermochte zwar die Erwartungen auf eine genügend erhöhte Reaktivität für Imidoester-Kondensationen nicht unmittelbar zu erfüllen (vgl. Kap. E), doch erwies es sich in einer breit angelegten experimentellen Untersuchung seiner Eigenschaften (vgl. Kap. B und D) als eine Verbindung von hohem corrin-synthetischen Potential.

Im Zuge des im Zusammenhang mit den Arbeiten zur Synthese von Vitamin B₁₂ über Jahre hinweg sich zunehmend intensivierenden Engagements für die Problematik des synthetischen Aufbaus von Corrinen hatten wir ausgehend vom ungesättigten Lactam **1** insgesamt drei verschiedene synthetische Zugänge zum Struktur-Typ hemicorrinoider B/C-Zwischenprodukte entwickelt (Fig. 4):

1) der Weg zur B/C-Komponente **2** über eine N- bzw. C-Acylierung des Enamids **1** mit aktivierten Derivaten der β,β -Dimethylävlavulinsäure unter Verwendung von **1** als Vorläufer des Ringes C [2][5] (Weg A, vgl. Fig. 7),

2) der Aufbau des Cyano-Derivats **2a** der B/C-Komponente **2** ausgehend von **1** als Ring-B-Vorläufer durch stufenweise Imidoester-C,C-Kondensationen mit Cyanoessigsäure-*tert*-butyl-ester und dem Imidoester-Derivat **6** des α,α -Dimethylsuccinimids [4] (Weg B, vgl. Fig. 24),

3) die Verwendung des Enamids **1** sowohl als Ring-B- wie auch Ring-C-Vorläufer in einer Verknüpfung der beiden Ringe zur B/C-Komponente **2** mit Hilfe des Sulfidkontraktionsverfahrens, d. h. einer später im Zuge der Arbeiten zur Synthese des Vitamins B₁₂ entwickelten, intramolekularen Variante des Imidoester-C,C-Kondensationsprinzips [12] (Weg C).

Das bicyclische Lactam **2**, ursprünglich die B/C-Komponente des ‘alten Weges’ zu Corrinen, wurde zum zentralen Zwischenprodukt sämtlicher in unserem Laboratorium entwickelten Zugänge zu synthetischen Corrin-Derivaten. Die Verbindung ist später denn auch von Stevens [13a] sowie Traverso *et al.* [14] hergestellt worden, und zwar nach einem alternativen, von diesen Arbeitsgruppen für den Aufbau corrinoider Chromophor-Systeme ausgearbeiteten Weg, dem sog. Isoxazol-Verfahren. Von den Synthese-Varianten für dieses Zwischenprodukt ist von den in unserem Arbeitskreis entwickelten der 1967 realisierte dritte Weg der präparativ weitaus ergiebigste und methodisch wohl interessanteste; die experimentellen Details dieses Weges werden in Teil VI dieser Reihe im Rahmen der Darstellung des ‘neuen Weges’ zu Corrinen beschrieben¹²). Hier dokumentieren wir im anschliessenden Kapitel den in präparativer Hinsicht heute zwar als überholt zu betrachtenden, jedoch ursprünglich realisierten Synthese-Typ, durch den im Jahre 1962 das bicyclische Lactam **2** erstmals zugänglich gemacht [2] und der ‘alte Weg’ zu Corrinen offen gelegt worden war [8]. Dieser Darlegung vorangestellt ist die Beschreibung mehrerer Herstellungsverfahren für das monocyclische Enamid **1**, die einfacher sind als dessen anfänglich verwendete Bildungsweg **11** → **1**.

¹²) Die experimentellen Einzelheiten der Methode sind zudem bereits in [15] (S. 51–54) publiziert.

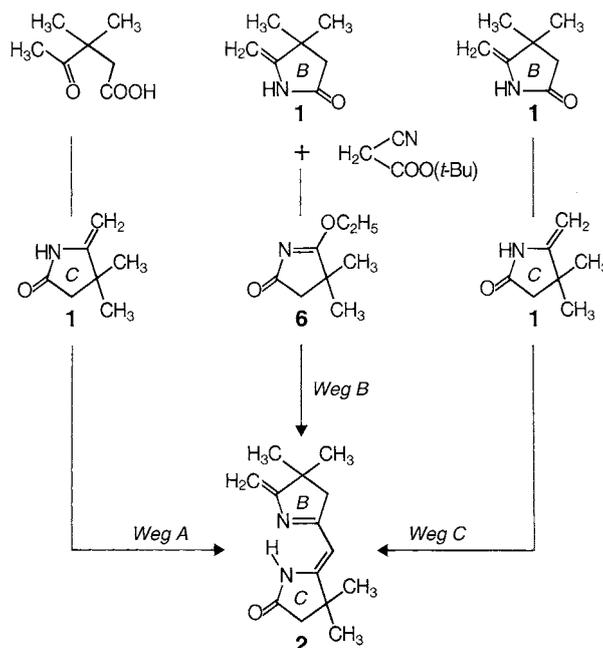


Fig. 4. The figure points to three overall paths from the monocyclic enamide **1** to bicyclic lactams of type **2** by depicting the pieces giving rise to rings **B** and **C** in **2** or in its cyano derivative (cf. Figs. 7 and 24). Paths **A** and **B** are discussed in this article, the most efficient Path **C**, the path via joining rings by the ‘sulfide contraction’ method, will be described in Part VI of the series.

B. Synthese des hemicorrinoiden Lactams 2, Vorläufer der B/C-Komponente 3 [2][5]. – Für die Herstellung grösserer Mengen des Ausgangsprodukts, des monocyclischen Enamids **1**, war der ursprünglich beschrittene, in Fig. 2 formulierte Umweg wenig geeignet; die Ergebnisse der Erarbeitung direkterer Zugänge zu dieser Verbindung sind in Fig. 5 zusammengefasst. Der erste, von α,α -Dimethylbernsteinsäure-anhydrid ausgehende Weg führte über den durch Ethanolyse regioselektiv entstehenden Monoethyl-ester, anschliessender Überführung der noch freien (tertiär gebundenen) COO-Gruppe mit SOCl_2 in das entsprechende Säure-Chlorid, C-Acylierung des Magnesium-enolats von Malonsäure-dimethyl-ester, thermisch induzierte partielle Hydrolyse mit reinem H_2O unter gleichzeitig erfolgender Decarboxylierung zum Ethyl-ester **17** der β,β -Dimethylävalulinsäure **16** [16]¹³). Energische

¹³) Dies stellte eine gegenüber Literaturangaben [16] verbesserte, die Methodik von Hauser und Mitarbeiter [17] verwendende Herstellungsweise für Derivate der β,β -Dimethylävalulinsäure dar. Die in Anlehnung an Befunde von Viscontini und Merckling [18] durchgeführte Acylierungsstufe verlief in 80–95% Ausbeute, und die partielle (decarboxylierende) Hydrolyse des Acylmalonester-Derivats zum Ethyl-ester **17** mit H_2O im geschlossenen Rohr bei 200° (Methodik von Meerwein [19] zur ‘Keton-Spaltung’ von β -Keto-estern) in 80% Ausbeute.

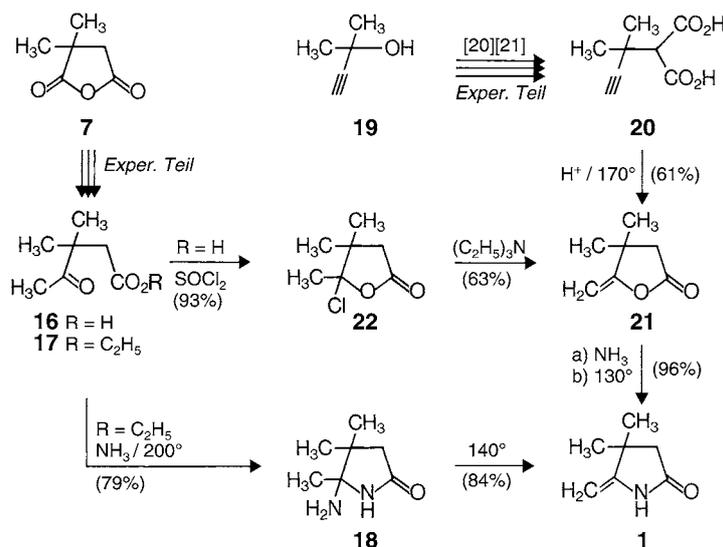


Fig. 5. Two different pathways to the ene-lactam **1**. The path originally explored was the one starting from the anhydride **7** of α,α -dimethylsuccinic acid, but the most efficient way of preparing **1** starts with the commercially available ethynyl alcohol **19**. It proceeds via the known malonic acid derivative **20** by thermal decarboxylation and distillation of the monoacid over TsOH to the enol lacton **21**, which, by interaction with liquid NH_3 and subsequent distillation, almost quantitatively affords ene-lactam **1**.

Ammonolyse des Keto-esters in ethanolischer Lösung im geschlossenen Rohr ergab das Amino-lactam **18**, und dieses durch thermisch induzierte Abspaltung von NH_3 das Enamid **1**. Wiewohl die Ausbeuten sämtlicher Reaktionsstufen dieses Verfahrens hoch liegen, ist der zweite (vom günstig käuflichen) Ethynyl(dimethyl)carbinol **19** ausgehende Weg für die Herstellung grosser Mengen von **1** der geeignetere [5]. In ihm wird nach Angaben der Literatur [20][21] das Edukt **19** mit SOCl_2 umgesetzt, Natriummalonsäure-diethyl-ester mit dem SOCl_2 -Umsetzungsprodukt alkyliert, und nach alkalischer Verseifung die leicht kristallisierende Dicarbonsäure **20** gewonnen. Bei der Lactonisierung¹⁴) des thermischen Decarboxylierungsprodukts von **20** durch Destillation über TsOH erhält man das Enol-lacton **21**; Stehenlassen in flüssigem NH_3 und anschliessende Destillation liefert nahezu quantitativ das ungesättigte Lactam **1**. Wie aus den Ausführungen über Fig. 7 (vgl. unten) hervorgeht, avancierte das Enol-lacton **21** in der Folge zum Vorläufer beider Ringe der *B/C*-Komponente **2**. Kraft seiner Eigenschaft, einfachst zugängliches Edukt für das Enamid **1** zu sein, wurde das Enol-

¹⁴) Diese Lactonisierungsstufe ist in Anlehnung an Befunde von Troxler und Prelog [22] ausgearbeitet worden. Diese Autoren hatten in einem anderen Zusammenhang beobachtet, dass bei der thermischen Decarboxylierung von **20** in wechselnden Mengen das Enol-lacton **21** entsteht [22]. Wir verdanken V. Prelog und E. Troxler (ETH) die Mitteilung ihrer Resultate vor deren Publikation.

lacton **21** für alle unsere späteren Arbeiten über synthetische Corrine zum wichtigsten Ausgangsmaterial (vgl. *Teil VI* dieser Reihe).

Ein erwähnenswertes Verhalten bei der unter verschiedenen Bedingungen durchgeführten Reaktion mit NH_3 zeigte das Pseudosäure-chlorid **22**¹⁵⁾ der β,β -Dimethylävlinsäure (s. *Fig. 6*). In MeOH mit NH_3 umgesetzt, bildete sich vorerst rasch ein Gemisch des β,β -Lävulinsäure-methyl-esters und seiner entsprechenden Pseudo-Form, erst anschliessend und (bei Raumtemperatur) innert Tagen das Hydroxy-lactam **24**. Das gleiche Lactam entstand auch bei der Einwirkung einer benzolischen Lösung von NH_3 auf **22** bei Raumtemperatur; verwendete man jedoch in diesem Lösungsmittel einen Überschuss an NH_3 , so gelang es, neben Edukt das offene Lävulinsäure-amid **23** in kristalliner Form zu isolieren. Dieses ging bei ganz kurzem Kontakt mit verdünnter NaOH rasch und vollständig in das cyclische Isomere **24** über; bei analogem Kontakt mit verdünnter HCl veränderte sich es hingegen nicht. An sich Bekanntes¹⁶⁾ ist hier auf präparativ handfeste Art nochmals illustriert, nämlich ein Beispiel von Ring-Ketten Isomerie bei γ -Keto-amiden und die Art der Katalyse, welche die Einstellung solcher Gleichgewichte am wirksamsten beschleunigt. Beide Isomeren **23** und **24** gingen bei der Sublimation nahezu quantitativ in das Enamid **1** über.

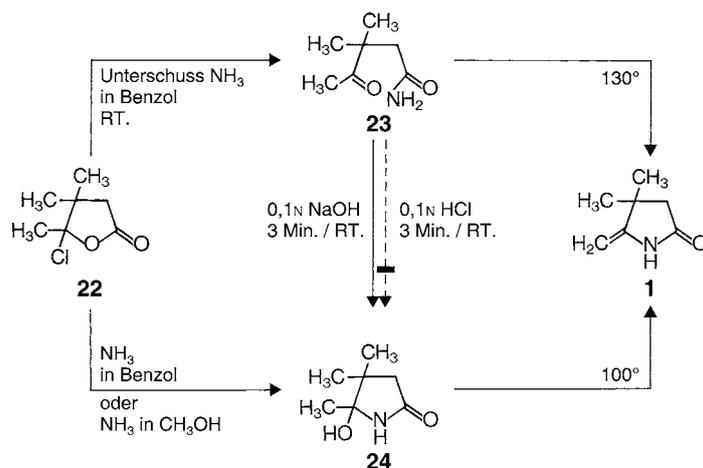


Fig. 6. The keto amide **23**, easily obtained from **22** (*Fig. 5*), undergoes ring closure to give **24** at room temperature under the influence of catalytic amounts of NaOH. Mechanistically significant is the finding that, under the same conditions, but in the presence of catalytic amounts of HCl instead of NaOH, no ring closure occurs.

Fig. 7 gibt den Überblick auf Varianten der ursprünglichen Synthese des bicyclischen Lactams **2** aus dem monocyclischen Enamid **1**. Am Ausgangspunkt stand

¹⁵⁾ Die kristalline und sublimierbare Verbindung lag auf Grund ihres IR-Spektrums (C=O)-Bande bei $1812/1800\text{ cm}^{-1}$ in CHCl_3) und ihres $^1\text{H-NMR}$ Spektrums (*AB*-Signalgruppe diastereotoper Me-H-Atomen) eindeutig als cyclisches Pseudosäure-chlorid vor. Demgegenüber ist die β,β -Dimethylävlinsäure **16** in offener Form stabil, vgl. [23].

¹⁶⁾ Zur Ring-Kettenisomerie von Keto-amiden vgl. die klassischen Arbeiten von *Lukes* und *Prelog* [24] sowie z.B. [25]; über Katalyse des NH-Protonenaustausches bei Amiden vgl. z.B. [26]. Kürzlich haben *Keller* und *Prelog* [24b] die Isolierung der beiden tautomeren Lävulinsäure-anilide beschrieben.

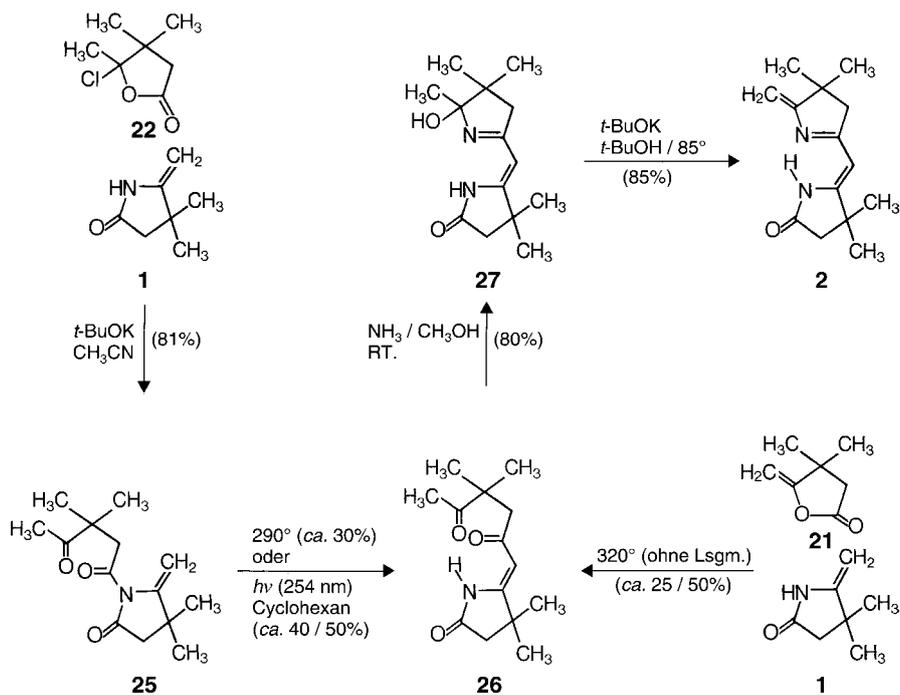


Fig. 7. The bicyclic lactam **2** was first obtained [2] by the route **22** + **1** \rightarrow **25** \rightarrow **26** \rightarrow **27** \rightarrow **2**. Acylation of NH-deprotonated enamide **1** with the pseudo-carboxylic acid chloride **22** occurred exclusively at the enamide N-atom to give the *N*-acylation product **25**. This could be converted to the desired *C*-acylation product **26** in moderate yield by irradiation with short-wavelength UV light (245 nm). This photochemical rearrangement suffered from the photochemical instability of **26** (λ_{max} 283 nm as against 242 nm for **25**). As a consequence, the reaction was carried out in a flow system and at high dilution in hexane. The thermal rearrangement **25** \rightarrow **26** required high temperature and suffered from formation of enol lacton **21** and enamide **1** as by-products. Later [5], it was found that a simpler preparation of **26** consists in heating a 4:1 mixture of (bare) **1** and **21** up to temperatures between 290° and 320° , a yield of ca. 50% being achieved, if recovered starting materials are taken into account. The two-step conversion of **26** via **27** into the bicyclic lactam **2** proceeded smoothly and in high yields. All three compounds were obtained in crystalline form. The assigned configuration of **2** is supported by the observed independence from concentration of the NH stretching band in the IR spectrum.

die Beobachtung, dass die Acylierung des K-Salzes von **1** mit dem Pseudosäure-chlorid **22** zwar ausschliesslich am Enamid-N-Atom erfolgt, das *N*-Acylierungsprodukt **25** jedoch bei der destillativen Reinigung zu einem geringen Teil in das *C*-Acyl-Isomere

umlagert¹⁷⁾. Auf Grund seiner charakteristischen UV-Absorptionsbande bei 283 nm ($\log \varepsilon = 4,30$ in EtOH) liess sich dieses C-Acyl-Isomere in Gemischen mit N-Acylierungsprodukt (λ_{\max} 242 nm, $\log \varepsilon = 3,47$; in EtOH) leicht erkennen. Aus einer systematischen UV-spektroskopisch geleiteten Suche nach präparativ brauchbaren Reaktionsbedingungen für diese thermische (N \rightarrow C)-Acylumlagerung **25** \rightarrow **26** resultierte indessen eine Ausbeute von höchstens ca. 30% an C-Acyl-Isomer **26** (15-minütiges Erhitzen von **25** i. HV. auf 290°). Ein in ähnlicher Menge isoliertes Produkt solcher Behandlung war das durch Deacylierung rückgebildete Enamid **1**, und unter weiteren, nicht isolierten Nebenprodukten befand sich auch das Enol-lacton **20**.

Mit diesem (präparativ allerdings noch unbefriedigendem) Zugang zum C-Acyl-enamid **26** war der Weg erstmals frei zum bicyclischen Lactam **2**: mit NH₃ in MeOH entstand das Hydroxy-lactam **27**, und daraus durch thermische, oder – präparativ besser – durch starke Base ausgelöste H₂O-Abspaltung die Zielverbindung **2**. Für beide Stufen wurden durch Optimierung der Reaktionsbedingungen hohe und gut reproduzierbare Ausbeuten erreicht. Die charakteristischen strukturellen Merkmale der durchwegs leicht kristallisierenden Verbindungen **26**, **27** und **2** liessen sich unschwer in deren spektroskopischen Daten erkennen; so u.a. die (Z)-Konfiguration des Chromophor-Systems in **26** und in **2** (Streckschwingungs-NH-Banden im IR-Spektrum konzentrationsunabhängig infolge intramolekularer H-Brücke) oder das Auftauchen eines Chiralitätszentrums in der Verbindung **27** (AB-Struktur der diastereotoper Ring-B-Methyliden-H-Atomen im ¹H-NMR-Spektrum). Durch den Erfolg der beiden letzten Stufen war nunmehr die Auffindung einer praktikableren Herstellungsweise für das C-Acyl-enamid **26** zum Hauptproblem der Herstellung des bicyclischen Lactams **2** geworden.

Orientierende Versuche zur direkten C-Acylierung des Mg-, Zn- oder Ag-Salzes von **1** mit dem Pseudocarbonsäure-chlorid **22** blieben im wesentlichen erfolglos, Versuche zur säurekatalysierten (N \rightarrow C)-Acyl-Umlagerung des leicht zugänglichen N-Acylierungsprodukts **25** ebenfalls. So z.B. führte Erhitzen von **25** mit katalytischen Mengen H₂O-freier Benzolsulfonsäure in CH₂Cl₂ quantitativ zu Deacylierung, d.h. zurück zum Enol-lacton **21** und zum Enamid **1** (isoliert als dessen Dimeres, vgl. Kap. D). Deacylierung zu diesen monocyclischen Spalt-Produkten war auch dafür verantwortlich, dass die Versuche zur präparativen Optimierung der pyrolytischen (N \rightarrow C)-Acylumlagerung bei relativ tiefen Ausbeuten stecken geblieben waren. Einen auf Antrieb deutlichen, dann aber doch gedämpften Fortschritt in den Bemühungen um eine Zurückdrängung der Acyl-Abspaltung gegenüber der Acyl-Wanderung brachte die Auslösung der Acyl-Wanderung durch UV-Licht. Bestrahlung hochverdünnter Lösungen von **25** vorzugsweise in Cyclohexan mit einer Hg-Niederdrucklampe (λ_{\max} 254 nm; Quarz) akkumulierte zu Beginn der Umsetzung rasch und in einheitlich scheinender Reaktion das C-Acyl-enamid **26**. Leider erwies sich dieses gegenüber dem Anregungslicht als nicht inert, seine Konzentration in der Reaktionslösung durchlief ein Maximum und zwar bei einem Umsatz, der umso höher lag, je geringer die Anfangskonzentration des Edukts war (um 50% in 0,025-proz. Lsg.). Nach einge-

¹⁷⁾ Diese wichtige Beobachtung wurde von R. Scheffold gemacht; er war es auch, der die Untersuchung der Acylierung von **1** mit dem Säure-chlorid **22** initiiert hatte [2] (A. E.).

hender UV-spektroskopisch geleiteter Austestung dieser Konkurrenz zwischen Bildung und Zerfall des gewünschten Produkts gelang es [2], aus 0,1-proz. Cyclohexan-Lösungen des *N*-Acyl-enamids im Durchfluss-Verfahren (Quarzrohr) bei kontrolliert limitierter Verweilzeit des Substrats in der Belichtungszone das *C*-Acyl-enamid **26** in Ausbeuten von 40% und Rückgewinnung von 25% des Edukts **25** präparativ darzustellen¹⁸).

Als Nebenprodukt dieser photoinduzierten ($N \rightarrow C$)-Acyl-Umlagerung konnte das Isomere **28** (Fig. 8) in einer Ausbeute von ca. 1% isoliert werden; seine Konstitution (vgl. *Exper. Teil*) entspricht formal einer ($N \rightarrow C$)-Acyl-Wanderung der ringständigen Acyl-Gruppe. Dass sowohl bei der thermischen, wie auch bei der photoinduzierten Acyl-Umlagerung die im Edukt *exocyclisch* haftende Acyl-Gruppe gegenüber der *endocyclisch* gebundenen bevorzugt wandert, dürfte dadurch bedingt sein, dass die exocyclische (C=O)-Gruppe im Gegensatz zur endocyclischen aus sterischen Gründen sehr leicht aus der cyclischen Imid-Ebene ausdrehen und sich damit entkonjugieren kann, bzw. dass sie tendenziell bereits im Edukt ausgedreht vorliegt (vgl. **29** in Fig. 8).

Zur Zeit der Durchführung dieser Versuche war zwar das photochemische Verhalten von Enamiden noch unbekannt, hingegen war gerade um jene Zeit die Photo-Fries-Umlagerung von Phenol-estern erstmals beobachtet worden [27], und Mazur [28] hatte gerade eben gezeigt, dass *O*-Acyl-enol-ester bei UV-Belichtung in entsprechende β -Dicarbonyl-Verbindungen umlagern. Später ist dann von verschiedenen Arbeitsgruppen das photochemische Verhalten von *N*-Acyl-aniliden [29][27b] und Enamiden [30] eingehend untersucht worden; dabei hat es sich bestätigt, dass ($N \rightarrow C$)-Acyl-Verschiebungen ein typisches Verhalten dieser Verbindungsklasse bei UV-Belichtung sind. Experimentelle Beobachtungen, die den plausiblen Radikal-Dissoziation/Rekombination-Mechanismus stützen, sind insbesondere von Hoffmann und Eicken [30b] gemacht worden.

Formal scheint eine enge Analogie zwischen der thermisch induzierten ($N \rightarrow C$)-Acyl-Verschiebung bei *N*-Vinyl-imiden des Typs **25** zu **26** und der von Huisgen [31] eingehend untersuchten ($N \rightarrow O$)-Acyl-Wanderung bei *N*-Nitroso-amiden zu bestehen. Mechanistisch können und dürften diese Prozesse jedoch völlig verschieden sein: der sehr leicht und intramolekular ablaufenden Huisgen'schen ($N \rightarrow O$)-Acyl-Verschiebung steht der Reaktionsweg einer suprafacial erlaubten, sigmatropen (1–3)-Acyl-Verschiebung in der Nitroso-amin-Ebene offen (Ebene der konjugierten, nichtbindenden N/O-Elektronenpaare (vgl. **30** in Fig. 8)); bei der thermisch nur schwer induzierbaren ($N \rightarrow C$)-Acylumlagerung **25**–**26** wird hingegen die Lösung der (*N*-Acyl)-Bindung durch kein benachbartes, nichtbindendes Elektronenpaar assistiert, und die Acyl-Wanderung zum Methyliden-C-Atom hat entlang einer Trajektorie zu enden, die orthogonal zur ursprünglichen Dissoziations-Trajektorie steht.

Wenn auch die photochemische Auslösung der ($N \rightarrow C$)-Acyl-Wanderung in **25** gegenüber der thermischen Umlagerung einen Fortschritt darstellte, war diese Reaktionsstufe doch eindeutig der Engpass bei der Bereitung grösserer Mengen des bicyclischen Lactams **2**. Aus der in einer späteren Nachschubphase nochmals aufgenommenen Bearbeitung des Problems [5] resultierte als dritte Version der Herstellung des *C*-Acyl-enamids **26** eine in praktischer Hinsicht gewichtige Vereinfachung. Ausgehend von der ursprünglichen Beobachtung, wonach die thermische Auslösung der ($N \rightarrow C$)-Acyl-Umlagerung bei **25** hauptsächlich zu einem Gemisch der monocyclischen Deacylierungsprodukte **1** und **21** führt, wurde in einer systematischen Suche nach Reaktionsbedingungen für eine direkte thermische *C*-Acylierung von **1** durch **21** gefunden, dass halbstündiges Erhitzen von **1** auf 320° in einem fünffachen

¹⁸) Ausbeute-Werte (Fig. 7) ohne und mit Berücksichtigung zurückgewonnenen Edukts.

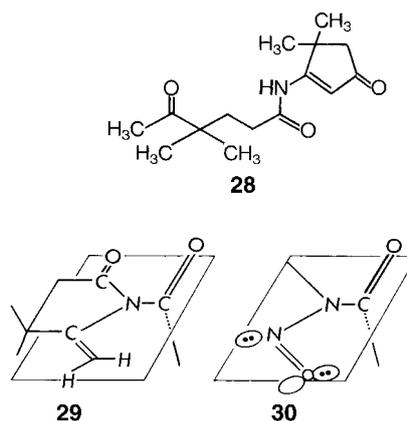


Fig. 8. *Supplementary information to the chemistry outlined in Fig. 7.* The photo-induced $N \rightarrow C$ acyl shift $\mathbf{25} \rightarrow \mathbf{26}$ is accompanied by an isomeric shift of the lactam acyl group, leading to the side-product $\mathbf{28}$ in *ca.* 1% yield. The difference in the migration aptitude of the two acyl groups of $\mathbf{25}$ must be related to the difference in their aptitude to interrupt imide conjugation by rotation around the $N-CO$ bond (formula $\mathbf{29}$). Various photochemical rearrangements analogous to the $N \rightarrow C$ acyl shift $\mathbf{25} \rightarrow \mathbf{26}$ had been described in the literature of the time [27–30]. The apparent analogy to *Huisgen's* $N \rightarrow O$ acyl-transfer reactions [31] is only constitutional and not mechanistic; in a process of the latter type, the acyl shift can proceed within the σ -plane of the π -system, the dissociation of the acyl group being assisted by the σ -lone pair of the adjacent N -atom (formula $\mathbf{30}$).

Überschuss von $\mathbf{21}$ das C -Acylierungsprodukt $\mathbf{26}$ in UV-spektroskopisch bestimmten Ausbeuten (bzgl. $\mathbf{1}$) von 55% liefert¹⁹⁾. In Nachschub-Ansätzen im 20-g-Massstab lag die Ausbeute an kristallin isoliertem C -Acylierungsprodukt $\mathbf{26}$ zwar nicht über 30%, doch war die Herstellung der Verbindung auf diese Weise deshalb relativ einfach und ergiebig, weil die Aufarbeitung nur eine destillative Abtrennung des Edukt-Gemisches $\mathbf{1/21}$ erforderte und sich letzteres in weiteren Ansätzen wiederverwerten liess. Das Verfahren diente in der Folge zur Herstellung der B/C -Komponente $\mathbf{2}$ in Mengen von mehreren hundert Gramm²⁰⁾; obsolet wurde es erst dann, als die Methode der Thiolactam–Enamid-Kondensation nach dem Prinzip der Sulfid-Kontraktion [12] (*Weg C* in *Fig. 4*) gefunden war (vgl. *Teil VI* dieser Reihe).

C. Chemische Eigenschaften des hemicorrinoiden Lactams $\mathbf{2}$ [6] [5]. – Lactam $\mathbf{2}$ ist eine farblose, in kristallinem Zustand mässig stabile Verbindung. Sie verändert sich bei

¹⁹⁾ Das Enamid $\mathbf{1}$ liess sich auf analoge Weise z.B. auch mit Bernsteinsäure-anhydrid direkt C -acylieren, vgl. [5].

²⁰⁾ Dr. *K. Meyer* und *Walter Fuhrer* (damals noch Chemiker HTL, vgl. jedoch [32]) von der *Ciba-Geigy AG* (vormals *CIBA AG*) sind wir für die Herstellung einer gewichtigen Menge des Lactams $\mathbf{2}$ zu Dank verpflichtet.

längerem Aufbewahren unter Gelb-Färbung; dabei bilden sich zunehmende Mengen eines dünn-schichtchromatographisch leicht erkennbaren, luftempfindlichen Umwandlungsprodukts, dem die Konstitution des Tautomeren **2a** mit endocyclischer Lage der (C=C)-Bindung zukommt (*Fig. 9*) Die Einstellung des Gleichgewichts zwischen **2** und **2a** wird durch Spuren von Säuren katalysiert. In einem mit äusserster Vorsicht durchgeführten Experiment gelang es, das aus einheitlichem Lactam **2** durch Spuren von CF_3COOH in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur eingestellte Gleichgewichtsgemisch **2/2a** chromatographisch in seine Komponenten aufzutrennen²¹⁾ und das extrem empfindliche Tautomere **2a** in kristallisierter Form zu isolieren und spektroskopisch zu charakterisieren. Sein bei 266 nm liegendes UV-Absorptionsmaximum ist gegenüber jenem des Methyliden-Isomeren **2** um rund 50 nm hypsochrom verschoben; sein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist eindeutig die *endocyclische* Lage der (C=C)-Bindung nach (vgl. *Exper. Teil*) und hat zudem eine direkte Bestimmung des relativen Gehalts an den

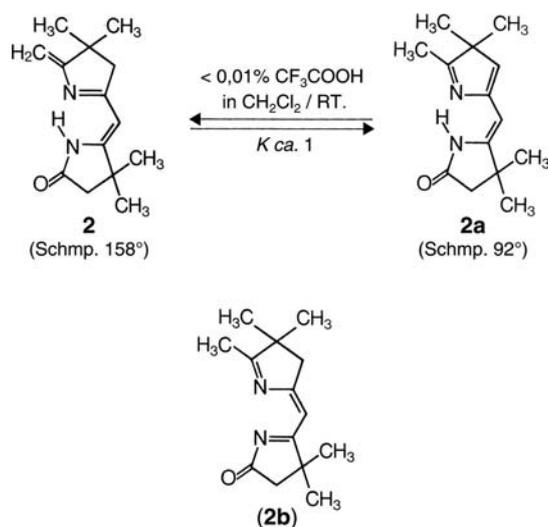


Fig. 9. The bicyclic lactam **2** in crystalline form is a moderately stable compound. In solution, traces of acids establish the tautomeric equilibrium $\mathbf{2} \rightleftharpoons \mathbf{2a}$, in which each of the two tautomers is present to the extent of 50% (in CDCl_3 , *ca.* 38°). In solutions of **2**, the two isomers are always present; the isolation of pure **2** in up to 80% yield is possible because its tendency to crystallize is much higher than that of **2a**. The labile tautomer **2a** was also isolated in crystalline form. The ketimine tautomer **2b** has never been observed directly, it must, however, occur as an intermediate in base-catalyzed addition reaction of nucleophiles to the disubstituted C-atom of the $\text{CH}_2=$ group of lactam **2** (see below).

²¹⁾ Dies gelang dadurch, dass man aus der Reaktionslösung die Katalysator-Säure an unlöslichem, in CH_2Cl_2 jedoch gequollenem (Dimethylamino)polystyrol (hergestellt von *J. Schreiber*, ETH) absorbierte und anschliessend Lösungsmittel verwendete, die rigoros von Säure-Spuren befreit waren.

Isomeren **2** und **2a** in Gemischen erlaubt. Gleichgewichtsgemische, die mit Spuren von CF_3COOH ausgehend von sowohl reinem **2**, als auch einheitlichem **2a** bereitet wurden, zeigten übereinstimmend einen Gehalt von je *ca.* 50% an beiden Isomeren (in CDCl_3 , 38°). In der Tat ist das Isomere **2** mit exocyclischer Lage der (C=C)-Bindung bei seiner Herstellung in Lösung immer vom seinem Isomeren **2a** begleitet und es lässt sich wohl deshalb in so hoher Ausbeute (80%) gewinnen, weil es eine hervorragende, im Vergleich zu **2a** viel höhere Kristallisationstendenz aufweist (vgl. auch unten). Die Ketimin-Form **2b** wurde nie direkt beobachtet; sie dürfte jedoch bei nukleophilen Additionsreaktionen an die exocyclische Methyliden-(C=C)-Bindung von **2** in basischer, OH-haltiger Lösung (z.B. bei der Addition von KCN in MeOH, vgl. unten) als reaktives Zwischenprodukt auftreten und – in *N*-protonierter Form – die säurekatalysierte Einstellung des Gleichgewichts **2/2a** vermitteln.

Die höhere thermodynamische Stabilität der Lactam-Formen **2** und **2a** gegenüber der Imin-Form **2b** ist – qualitativ betrachtet – nicht unerwartet. Das zweifellos hoch elektrophile 2,6-Diaza-2,4,6-trien-1-yl- π -System des Tautomeren **2b** ist zwar linear konjugiert, doch sind in seiner σ -Ebene zwei *N*-sp²-Elektronenpaare *nicht bindend* lokalisiert; demgegenüber vermittelt in den ebenfalls linear konjugierten NH-Tautomeren **2/2a** formal das eine der beiden Elektronenpaare die π -konjugative Stabilisierung der Lactam-Partialstruktur (vgl. die analoge Situation beim monocyclischen Enamid **1**; *Kap. D*), und das andere die chelierende H-Brücke des vinylogenen Amidin-Systems.

Eine möglichst eingehende Kenntnis der konstitutionellen Faktoren, welche die Lage von Tautomerie-Gleichgewichten des Typs **2** \rightleftharpoons **2a** bestimmen, war im Hinblick auf die Verwendung solcher Zwischenprodukte für den Aufbau corrinoider Chromophor-Systeme von erheblicher Bedeutung. In diesem Zusammenhang waren die in *Fig. 10* zusammengefassten Erfahrungen lehrreich. Aus dem Lactam **2** entstand bei der Umsetzung mit *N*-Bromosuccinimid in rascher und einheitlich verlaufender Reaktion das an der exocyclischen Methyliden-(C=C)-Bindung substituierte Monobromo-Derivat **31**²²). Bei ihm war in Gegenwart katalytischer Mengen CF_3COOH das Tautomere **31a** NMR-spektroskopisch nicht nachweisbar. Im bemerkenswerten Gegensatz dazu liegt das entsprechende Gleichgewicht beim isomeren, in der *meso*-Stellung substituierten Monobromo-lactams **34**²³) fast ganz auf der Seite des Tautomeren mit endocyclischer Lage der (C=C)-Bindung **34a**. Zur Herstellung des *meso*-substituierten Bromo-lactams **34**²⁴) war die exocyclische Methyliden-(C=C)-Bindung von **2** durch Addition von HCN vorerst geschützt²⁵), das dabei erhaltene Cyano-lactam **32** mit Bromosuccinimid (NBS) bromiert, und das Monobromo-cyano-

²²) Die Konfigurationszuordnung an der exocyclischen (C=C)-Bindung im (konfigurativ einheitlichen) Bromierungsprodukt **31** ist tentativ (vgl. *Exper. Teil*); ein Br-Atom in epimerer Lage würde eine beträchtliche sterische Hinderung durch die benachbarten geminalen Me-Gruppen erfahren.

²³) Die Konfiguration von **34** ist unbewiesen.

²⁴) Nach säurefreier Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel: 46,5% Bromo-lactam **34** (Schmp. 96°) und 14% (öliges) Tautomeres **34a**.

²⁵) Vgl. die Bemerkungen im *Kap. D* zur analogen Cyanidierung des monocyclischen Enamids **1**. Das bicyclische Cyano-lactam **32** ist ein Zwischenprodukt der Herstellung des Lactams **2** nach der *Methode C* (*Fig. 4*); vgl. [12] sowie *Teil VI* dieser Reihe.

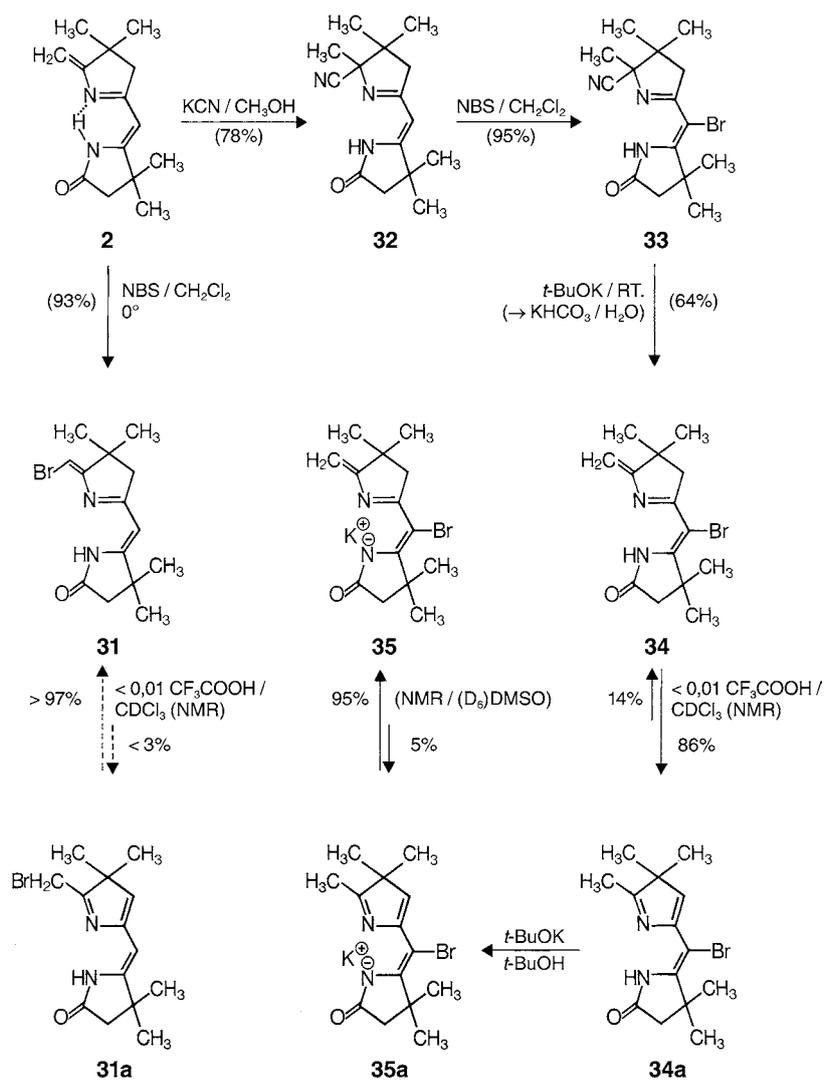


Fig. 10. Exploratory experiments on tautomeric equilibria in derivatives of lactam **2** substituted at either the methyldene C-atom or the meso-position between the two rings. The equilibrium **31** \rightleftharpoons **31a** is almost completely on the side of the bromomethyldene form **31**, whereas that of **34** \rightleftharpoons **34a** mostly on the side of **34a**. Not unexpectedly, the equilibrium of the latter as potassium salts **35** \rightleftharpoons **35a** is inverted. Direct bromination of **2** with *N*-bromosuccinimide (NBS) leads to **31**; protecting first the methyldene group of **2** by addition of KCN in basic solution to give **32**, followed by bromination and finally base-induced elimination of CN^- , produces **34**.

lactam **33** durch Behandlung mit 2 Mol-Äquiv. *t*-BuOK decyanidiert worden²⁶). Diese Bildungsweise ist für die Position des Br-Atoms in der *meso*-Stellung des dabei erhaltenen Monobromo-lactams nachweisend, und unabhängig von den diesbezüglich nicht unbedingt schlüssigen spektroskopischen Daten von **31** und **34** war damit auch nachgewiesen, dass die direkte Bromierung von **2** tatsächlich an der exocyclischen Methyliden-(C=O)-Bindung erfolgt. Im Unterschied zu **31** ist das *meso*-Bromo-lactam **34** gegenüber Säurespuren (z.B. in 'normalem' CHCl₃) äusserst empfindlich; dabei findet rasche Isomerisierung zum *endo*-Isomeren **34a** statt. Bereitet man aus **34a** das K-Salz, so fand dabei – nach dem NMR-Spektrum in DMSO beurteilt – nahezu vollständige Rückumwandlung des Chromphors in das linear konjugierte System **35** statt; im K-Salz liegt offenbar das Gleichgewicht gerade umgekehrt wie bei der NH-Verbindung. Diese Tatsache macht verständlich, warum man bei der (mit *t*-BuOK erfolgenden) Herstellung der Lactame **2** und **34** diese Verbindungen in Ausbeuten isolieren kann, die höher sind, als diejenigen, die den entsprechenden Tautomerie-Gleichgewichten entsprechen. Eindrücklich illustrieren diese Befunde, wie konstitutionell empfindlich Tautomerie-Gleichgewichte dieses Struktur-Typs tatsächlich sind. In diesen Zusammenhang gehört auch die später bei der Synthese des Vitamins B₁₂ gemachte Beobachtung²⁷), wonach beim höher substituierten bicyclischen Lactam **36** (Fig. 11) das entsprechende Gleichgewicht präparativ völlig auf der Seite des Isomeren **36a** mit endocyclischer Lage der (C=C)-Bindung liegt.

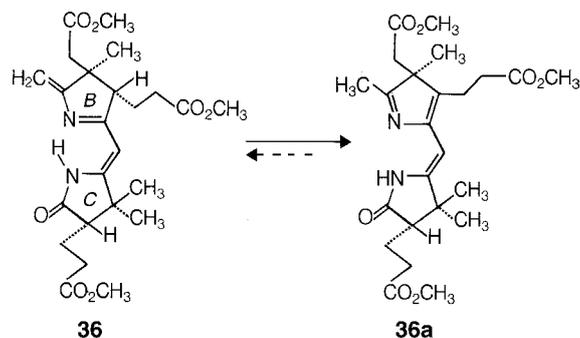


Fig. 11. The role of the bicyclic lactam **2** in our study of its properties was to serve as the model for its 'natural' analog, the *B/C* component **36** of the Harvard/ETH synthesis of vitamin B₁₂. In fact, it was found later that in **36** the equilibrium (in MeOH) between the tautomers with exocyclic and endocyclic C=C bond **36** \rightleftharpoons **36a** lies 'largely' on the side of **36a**²⁷).

²⁶) Vgl. die durch *t*-BuOK induzierte Abspaltung von H₂O aus dem Hydroxylactam **27** bei der Synthese von **2**. Die experimentell erkannte Notwendigkeit des Einsatzes von 2 Mol-Äquiv. Base deutet an, dass zur Ausstossung des CN⁻-Ions über die NH-Deprotonierung hinaus eine Deprotonierung der Methylene-Gruppe des (CN-tragenden) Rings notwendig ist. Über weitere CN-Eliminierungen dieses Typs vgl. [12] und Teil VI dieser Reihe.

²⁷) Befund von P. Löfliger, vgl. [33] (S. 51); vgl. [34a] (S. 383), sowie [34b] und [35].

Zum Gesamtbild gehört der Hinweis darauf, dass die hier beobachtete Ring-B-Tautomerie keineswegs eine Besonderheit der bicyclischen Lactame des Struktur-Typs **2** bzw. **36** darstellt, sie ist vielmehr der Prototyp einer Eigenschaft sowohl partiell- wie auch gesamt-corrinoider Chromophor-Systeme. Eine konstitutionell analoge Art der Tautomerie tritt bei den *O*-Alkyl-imidoester-Derivaten des Lactams **2** auf (vgl. unten), sie hat beim Aufbau des Ligand-Systems des Vitamins B₁₂ auf der Stufe der tetracyclischen *ADCB*-Zwischenprodukte beträchtliche Schwierigkeiten bereitet, und schliesslich ist sie eine charakteristische Eigenschaft des kompletten Corrin-Systems (so z.B. liegt das neutrale metallfreie Ligand-System des synthetischen 1,2,2,7,7,12,12-Heptamethylcorrins – im Unterschied zu Metall-Komplexen – bevorzugt in Ring-*B*-Enamin Form vor²⁸).

Die beobachteten Unterschiede der in den *Fig. 9–11* formulierten Gleichgewichte stützen vorab die Annahme, dass das vinyloge Amidin-System (**2** in *Fig. 9*) kraft seiner linear konjugierten Anordnung der beiden N-Atome gegenüber dem gekreuzt konjugierten Tautomerem (**2a** in *Fig. 9*) umso eher bevorzugt ist, je mehr das π -Elektronenpaar des Lactam-N-Atoms einer konjugativen Stabilisierung bedarf; dies ist in deprotonierter Form und insbesondere in Metallkomplex-Chelaten der Fall. Sterische Hinderung der planaren Anordnung des Amidin-Chelatringes sollte sich zugunsten der gekreuzt konjugierten (an der Brücke leichter rotierbaren) Form auswirken; möglicherweise ist dieser Faktor für die Lage des Gleichgewichts **34/34a** mitverantwortlich. Der Unterschied in der Richtung der Gleichgewichte **2** \rightleftharpoons **2a** und **36** \rightleftharpoons **36a** reflektiert einfachstenfalls die höhere Bildungstendenz einer tetrasubstituierten (C=C)-Bindung gegenüber einer zweifach substituierten Methyliden-(C=C)-Bindung.

Zu den chemischen Konsequenzen des Tautomerie-Gleichgewichts **2** \rightleftharpoons **2a** gehört die entweder thermisch um 250°, oder mit CF₃COOH um 100° induzierbare Gerüst-Umlagerung zum isomeren Lactam **37** (*Fig. 12*). Die Konstitution dieses Umlagerungsprodukts ergab sich aus dessen ¹H-NMR-Spektrum: es zeigt die *Singulette* der zwei geminalen Me-Gruppen bei 1,27 und 1,32 ppm, eines der beiden Vinyl-H-Signale

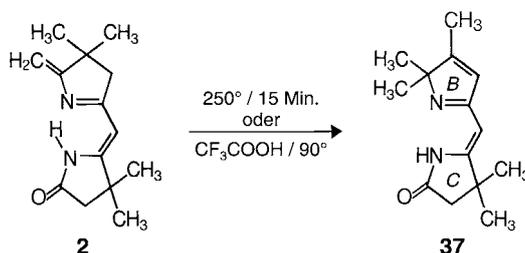


Fig. 12. One of the chemical consequences of the accessibility of the tautomer **2a** from **2** is the thermally or acid-induced shift of a Me group in **2a** to give the rearrangement product **37**. Whether the thermally induced reaction is mechanistically an example of a suprafacially symmetry-allowed sigmatropic 1 → 5 rearrangement in the ‘aza-cyclopentadiene’ tautomer **2a** (and not induced by a catalyst) must remain open.

²⁸⁾ Vgl. [36] und [34a] (S. 393), sowie [37] und *Teil V* dieser Reihe.

erscheint als klares *Quadruplett* mit einer Kopplungskonstante von 2 Hz, und das gegenüber dem Spektrum von **2** neu bei 1,98 ppm auftretende Me-Gruppen-Signal ist mit gleicher Kopplungskonstante zu *Dublett* geworden, es entspricht dies einer vinylich-allylischen Kopplung, wie es die Formel **37** für den Ring-*B*-Bereich verlangt. Mechanistisch entspricht der säurekatalysierte Weg dieser Umwandlung einer *Wagner–Meerwein*'schen 1,2-Me-Wanderung in der *N*-protonierten Form des tautomereren Lactams **2a** (Fig. 9). Diese Einordnung deckt sich im vorliegenden Spezialfall allerdings mit der einer suprafacial thermisch erlaubten, sigmatropen 1,5-Verschiebung [38] im '2-Azacyclopenta-1,3-dien-Systems' (=2*H*-Pyrrol) des Rings *B*; damit ist die Möglichkeit einer unkatalysierten Umlagerung gegeben, wiewohl natürlich die Frage, ob die 'rein thermisch' ausgelöste Reaktion tatsächlich unkatalysiert ablief, offen zu lassen ist.

Von erstrangiger Bedeutung im Hinblick auf die Verwendung des bicyclischen Lactams **2** als *B/C*-Komponente einer Synthese von Corrinen war seine Überführbarkeit in entsprechende *O*-alkylierte Imidoester-Derivate. Der ursprünglich in Betracht gezogene Weg über die Alkylierung des Ag-Salzes blieb unbeschritten, denn die inzwischen vor allem im Zuge des Aufbaus der *A/D*-Komponenten (vgl. *Kap. E* und *Teil III*) mit dem *Meerwein*'schen Et_3OBF_4 [39] gesammelten Erfahrungen liessen dieses als das Reagens der Wahl erscheinen. Tatsächlich gelingt damit die *O*-Ethylierung anstandslos²⁹⁾, vermutlich weil in **2** das potentiell alkylierbare $\text{sp}^2\text{-N}$ -Elektronenpaar in der σ -Ebene durch die intramolekulare H-Brücke engagiert ist. Allerdings wurde – wie im *Teil IV* dieser Reihe beschrieben ist – der in Gegenwart von Säure-Spuren extrem hydrolyseempfindliche und nie in kristalliner Form erhaltene *O*-Ethyl-imidoester **3** (Fig. 13) jeweils direkt ohne Reinigung als *B/C*-Komponente in die Kondensation mit den *A/D*-Enamin-Komponenten eingesetzt. Parallel und zum Teil nachträglich angestellte Versuche, *O*-Alkyl-imidoester-Derivate dieses Typs in reiner Form zu isolieren und analytisch zu charakterisieren, führten zu folgenden Befunden: Das bei der Aufarbeitung nie mit H_2O in Kontakt gebrachte Alkylierungsprodukt liess sich aus vorgängig alkalisierten³⁰⁾ Glasgefässen ohne wesentliche Zersetzung im Hochvakuum destillieren (Ausbeute über 80%). Solches Material zeigte im IR-Spektrum anstelle der Lactam-(C=O)-Bande eine sehr intensive Imidoester-(C=N)-Bande um 1580 cm^{-1} und erwies sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum im wesentlichen als ein Gemisch der Tautomeren **3** und **3a** im Verhältnis von ca. 2:1. Bei einem anstelle der Destillation durch Chromatographie an $\text{Ca}(\text{OH})_2$ gereinigtem Material lag dieses Verhältnis bei 6:1 zugunsten des Isomeren **3** mit exocyclischer (C=C)-Bindung. Die zweifelsfreie Erkennung der spektroskopischen Daten eines konstitutionell einheitlichen Vertreters dieses Struktur-Typs erfolgte beim entsprechenden *O*-Methyl-imidoester. Die direkte Methylierung des Lactams mit Me_3OBF_4 lieferte diesen zwar nur in geringer Reinausbeute, dafür aber in kristalliner und isomerenfreier Form mit der Struktur **38**; etwas ergiebiger liess sich die gleiche Verbindung durch Methanolyse des Ethyl-imidoester-Gemisches **3/3a** gewinnen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war erkennbar, dass der Methyl-imidoester **38** bei erhöhter Temperatur (z.B. ca. 70°) sich rasch ins

²⁹⁾ Voraussetzung war allerdings die Verwendung von frisch hergestelltem, qualitativ einwandfreiem Alkylierungsreagens.

³⁰⁾ Vgl. *Exper. Teil*.

spezifischen *O*-Alkylierung von Lactam-Gruppen wurde später bei bicyclischen und tricyclischen corrinoiden Zwischenprodukten wiederum akut; dort überwand man die Schwierigkeit durch vorgängige, *N*-blockierende Komplexierung des Lactam-Systems mit Ag- (vgl. [12] und *Teil VI*) oder Methylquecksilber-Ionen [40] (vgl. [34a] und [6]).

Weitere Umsetzungen des bicyclischen Lactams **2**, die dessen chemisches Verhalten zusätzlich illustrieren, werden anderswo beschrieben: es sind dies die Iodierung an der exocyclischen Methyliden-Gruppe mit Iodosuccinimid (NIS) (vgl. [37] und *Teil VI*), ferner die Herstellung von ‘tetrahedroiden’ und ‘planoiden’ Komplexen des deprotonierten Lactams **2** mit Metall-Ionen wie Zn^{II}, Ni^{II}, Co^{II} oder Pd^{II} [5][41], sowie schliesslich die Reaktionen der Verbindung bei ihrem Einsatz sowohl auf dem ‘alten’ wie auch auf dem ‘neuen Weg’ zu Corrinen (vgl. *Teile IV* und *VI* dieser Reihe).

D. Chemische Eigenschaften des monocyclischen Lactams **1** [2–6]. – In mehreren Phasen der Arbeiten über den Aufbau von corrinoiden Chromophor-Systemen haben wir uns mit der Chemie des monocyclischen Lactams **1** beschäftigt. Dieser einfache Vertreter der zu Beginn unserer Untersuchungen in ihrem chemischen Verhalten nur wenig bekannten Substanz-Klasse der Enamide diente immer wieder als Modell-Substanz für die sukzessive Aufdeckung des corrin-synthetischen Potentials dieses chemisch so vielseitigen Struktur-Typs. Nicht zuletzt hieraus erwuchs der Verbindung die Rolle eines zentralen Zwischenproduktes sämtlicher in unserem Laboratorium beschrittener Wege zu synthetischen Corrinen. Aus der Vielfalt der gemachten Beobachtungen fassen wir in diesem Kapitel Reaktionen des Enamids **1** zusammen, die nicht Teil-Schritte³³⁾ einer der realisierten Corrin-Synthesen sind, die hingegen einige charakteristische Verhaltensweisen von **1** – und darüber hinaus der Substanz-Klasse der Enamide – zu illustrieren vermögen.

Die Vielfalt des chemischen Verhaltens der Verbindung **1** ist vor allem eine Folge des Tautomerie-Gleichgewichts $\mathbf{1} \rightleftharpoons \mathbf{1a}$ (*Fig. 14*), indem die beiden Gleichgewichtspartner zueinander *komplementäre* Reaktivität aufweisen. Der Methyliden-C-Atom

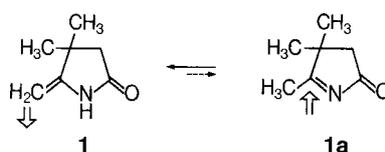


Fig. 14. *Figs. 14–17* deal with observations made in exploratory experiments on the chemical properties of the basic building block of the syntheses of model corrins, the monocyclic enamide **1**. Its reactivity is that expected for an *N*-acylated enamine: moderate (relative to a corresponding enamine) nucleophilic reactivity at the methylene C-atom, and high (relative to a non-*N*-acylated ketimine) electrophilic reactivity at the ketimine C-atom of the tautomer **1a**. The tautomeric equilibrium $\mathbf{1} \rightleftharpoons \mathbf{1a}$ is ‘completely’ on the side of the enamide form **1**, accessibility of **1a** is inferred from the observed reactivity of **1** in basic solution in hydroxylic solvents.

³³⁾ Mit einer wesentlichen Ausnahme, nämlich der Cyanidierung des Enamids **1** zum Cyano-lactam **41**, vgl. [12] und *Teil VI* dieser Reihe.

von **1** ist ein Substitutionszentrum mit ausgeprägt *nukleophiler* Reaktivität, der Ketimin-C-Atom des Tautomeren hingegen ein hochreaktives, *elektrophiles* Additionszentrum. Das Gleichgewicht liegt – soweit spektroskopisch feststellbar – völlig auf der Seite des Enamids **1**; dass indessen das Ketimin-Tautomere **1a** als Gleichgewichtspartner in einer für intermolekulare Reaktionen wirksamen Konzentration auftreten kann, ist aus dem Verlauf von Additionsreaktionen in alkalisch-hydroxy-haltiger Lösung zu folgern.

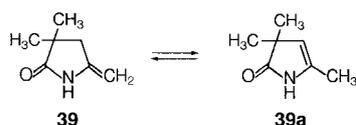
Die extreme Richtung des Gleichgewichts $\mathbf{1} \rightleftharpoons \mathbf{1a}$ kann man – falls man Bindungsenergiesummen faktorisierend interpretieren will – mit der Tendenz des formal nichtbindenden N-Elektronenpaars nach maximalem Bindungsengagement im Zusammenhang bringen. Nimmt man (auf Grund der beobachteten Gleichgewichtslage) als gegeben an, dass dessen π -Delokalisierung in der Lactam-Gruppe (von **1**) mit einer höheren Gesamtbindungsenergie einhergeht als seine σ -ähnliche Lokalisierung als sp^2 -Elektronenpaar (in **1a**), so würde man für Systeme des Struktur-Typs **1/1a** mit abgewandelter (C=O)-Gruppe erwarten, dass entsprechende Tautomerie-Gleichgewichte tendenziell umso weniger auf der Enamid-Seite liegen, je geringer die Elektrophilie des π -Systems ist, das in solchen Derivaten anstelle der (C=O)-Gruppe von **1/1a** steht. Eine Illustration dieses Trends scheint das Cyanomethyliden-Derivat von **1** zu bieten (vgl. Formel **70** in Fig. 24 im Kap. E); bei dieser Verbindung wurde die einheitliche Ketimin-Form isoliert³⁴).

Die beim Lactam **1** festgestellten Reaktionen des Enamid-Systems sind insofern modellbegrenzt und nicht unbedingt verallgemeinerungsfähig, da die Enamid-(C=C)-Bindung durch die benachbarten geminalen Me-Gruppen eindeutig in exocyclischer Lage fixiert ist. Für die Verwendung von **1** als Grundbaustein synthetischer Corrine war diese Fixierung zentrale Voraussetzung, und insoweit unterliegen die in unserem Laboratorium zum Aufbau des Corrin-Chromophors entwickelten Methoden konstitutionell einer entsprechenden Einschränkung³⁵).

Eine der charakteristischsten Reaktionen von **1** ist seine unter dem Einfluss von Säure sehr leicht erfolgende Dimerisierung zum bicyclischen Bis-lactam **40** (Fig. 15). Eindringlich illustriert dieser Vorgang die ‘Sowohl-als-auch’-Reaktivität des Enamid-Systems. Die spektroskopisch nicht unmittelbar ersichtliche, im Formelbild **40** wiedergegebene Konfigurationszuordnung für das Dimere ist die aus sterischen Gründen einzig vernünftige; experimentell ist sie indirekt durch IR-spektroskopischen Nachweis einer intramolekularen H-Brücke in Mono-imidoester-Derivaten von **40**

³⁴) Nach orientierenden Versuchen (*H. Gschwend* und *D. Coffen*) schien auch ein (durch Umsetzung von **45** mit NH_2OH vorbereitetes, konfiguratív nicht zugeordnetes) Oxim-Derivat von **1/1a** die Ketimin-Form zu bevorzugen.

³⁵) *Stevens* und Mitarbeiter [13b] haben im Zuge ihrer Modell-Versuche Synthese corrinoider Verbindungen das zu **1** isomere Lactam **39** hergestellt und dabei gefunden, dass als (schwer trennbares) Gemisch mit dem Tautomere **39a** anfällt.



Ein analoges Gleichgewicht wurde von diesen Autoren [13a] beim entsprechenden hemicorrinoiden (d. h. zu **2** entsprechend isomeren) Lactam festgestellt; dort lag es im Verhältnis 1:3,5 zugunsten des Tautomeren mit endocyclischer (C=C)-Bindung vor.

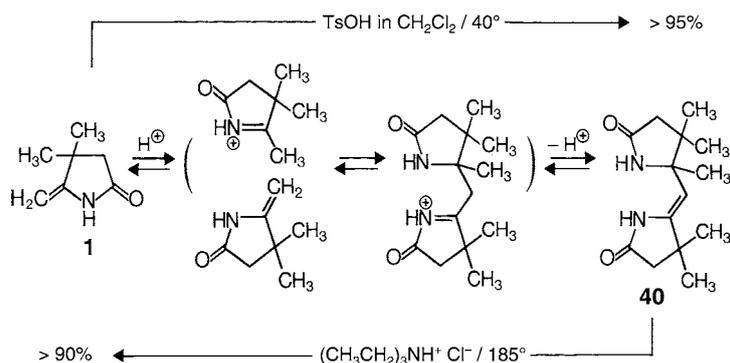


Fig. 15. The perhaps most remarkable property of enamide **1** is its dimerization to the bicyclic dilactam **40** in virtually quantitative yield under the influence of acid and mild conditions. The reaction can be quantitatively reversed by heating (bare) dilactam together with (bare) $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ to 185° in a sublimation tube. The configuration at the $\text{C}=\text{C}$ bond assigned to **40** is tentative, yet corresponds to the one that is the sterically less hindered and is supported by the observation of an intramolecular NH H-bond in a monoimido ester derivative of **40**. As will be shown in *Part III* of this series, the bis-lactam **40** served as an easily accessible ‘quasi-A/D-component’ in a synthesis of ‘quasi-corrin’ complexes.

belegt (vgl. *Kap. D* im *Teil III* dieser Reihe). Die Dimerisierung lässt sich praktisch quantitativ z.B. durch Erhitzen von **1** in CH_2Cl_2 in Gegenwart einer katalytischen Menge TsOH herbeiführen³⁶⁾. Beinahe ebenso vollständig liefert längeres Erhitzen des Dimeren **40** auf 185° im *Sublimationsrohr* in Gegenwart von barem $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ das monomere Lactam **1** zurück. Die leichte Zugänglichkeit von **40** war einerseits Anlass zu dessen Verwendung als Ausgangsprodukt bei der Herstellung von quasi-corrinoiden A/D-Komponenten (vgl. *Kap. D* im *Teil III*), andererseits bedeutete die leicht eintretende Dimerisierung von **1** eine einschneidende Begrenzung in der Benützung an sich möglicher Reaktionsbedingungen beim Aufbau von B/C-Komponenten durch Imidoester–Enamid-Kondensationen: Versuche, solche (C,C)-Verknüpfungen ausgehend von **1** unter dem (an sich vielversprechenden) Einfluss von Säure zu erreichen, führten in der Regel zur Dimerisierung der Enamid-Komponente (vgl. *Kap. E*).

Fig. 16 zeigt eine Auswahl weiterer Reaktionen, die im Zuge der Bearbeitung diverser Problem-Stellungen mit **1** durchgeführt worden sind. Im wässrigen Medium wird die (wasserlösliche) Verbindung, insbesondere im sauren pH-Bereich, an der Methyliden-($\text{C}=\text{C}$)-Bindung leicht hydratisiert; in Phosphatpuffer-Lösungen bei Raumtemperatur betrug die UV-spektroskopisch³⁷⁾ festgestellte Halbwertszeit bei pH 6 ca. 10 Min. und bei pH 8 ca. 70 Min.. Erhitzen in MeOH führt zum Methoxy-

³⁶⁾ Stevens und Mitarbeiter [13b] haben beim isomeren Enamid **22/39a** (*Fussnote* 35) eine analoge, jedoch interessanterweise in basischem Medium ablaufende Dimerisierung festgestellt.

³⁷⁾ Verfolgung der Extinktionsabnahme beim UV-Absorptionsmaximum von **1** (λ_{max} 225 nm, $\log \epsilon = 3,94$ in EtOH). Eine präparative Durchführung der Hydratisierung ist im *Exper. Teil* beschrieben.

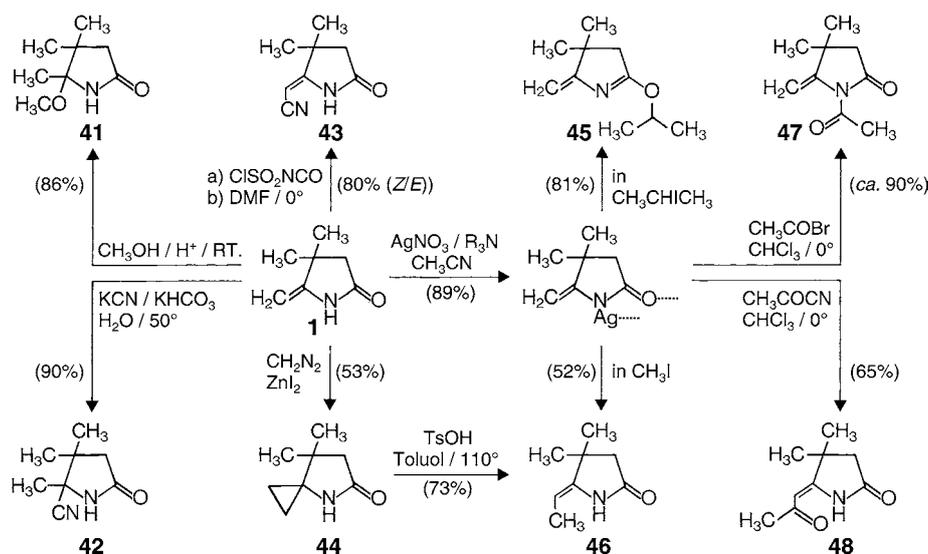


Fig. 16. Experiments carried out to explore further relevant chemical properties of enamide **1**. Addition of nucleophiles such as MeOH and HCN to the methyldiene C=C bond, presumed to proceed *via* the ketimine tautomer, as well as electrophilic substitution such as cyanidation at the primary C-atom of the methyldiene C=C bond, or methylenation at this C=C bond by the *Simmons–Smith* reaction proceed smoothly. The nucleophilic addition of HCN to **1** proved to be the reaction of choice for reversibly masking the enamide-methyldiene C=C bond; this protection method was destined to play an important role in the synthesis of corrins, including vitamin B₁₂. Conversion of **1** to a corresponding imido ester is best achieved by *O*-alkylation of the Ag salt with *i*-PrI; *O*-alkylation with Et₃OBF₄ in this case is hampered by dimerization of **1** (Fig. 15). The reaction of the Ag salt with MeI leads mainly to *C*-methylation at the methyldiene C=C bond. Noteworthy is the different course of acetylation of the Ag salt in CHCl₃ solution at 0° depending on the nature of the acetylation reagent: whereas AcBr results in *N*-acetylation, AcCN leads predominantly to *C*-acetylation at the methyldiene C=C bond. The ethylidene-enamide **46** was prepared with an eye on the structure of vitamin B₁₂, which contains Me groups at two of its *meso*-positions. The behavior of **46** turned out to be distinctly different from that of the enamide **1**: under conditions that convert the latter quantitatively to its dimer (see Fig. 15), **46** remains unchanged; its ethylidene C=C bond was also found to be much less reactive towards additions of nucleophiles.

Addukt **41**; bei Raumtemperatur liess sich dieses kristalline Derivat in hoher Ausbeute durch Umsetzung in MeOH in Gegenwart von (wenig) CF₃COOH gewinnen. Diese Addition ist durch Erhitzen von barem **41** auf 150° umkehrbar. Die Addition von Alkoholen an **1** kann zum intermediären Schutz der Enamid-(C=C)-Bindung dienen; für eine wichtige Umsetzung des Enamids, nämlich für die Überführung in ein

entsprechend geschütztes Thiolactam-Derivat – eines der Zwischenprodukte für den ‘neuen Weg’ zu Corrinen (vgl. *Teil VI*) – erwies sich indessen diese Art von Schutzgruppe als zu labil³⁸⁾. Die sich in der Folge als optimal erweisende Lösung für dieses wichtige Schutzproblem brachte das Cyano-Addukt **42**, welches in hoher Ausbeute durch Umsetzung von **1** mit KCN in H₂O erhalten wird. Diese in schwach alkalischer Lösung erfolgende Addition ist zweifellos eine jener Reaktionen des Enamids, welche über das vorgelagerte Gleichgewicht **1** \rightleftharpoons **1a** (vgl. *Fig. 14*) ablaufen³⁹⁾. Im Unterschied zur MeO-Gruppe sitzt die CN-Gruppe im entsprechenden Thiolactam-Derivat (und in dessen Abkömmlingen) genügend fest, und es hat sich gezeigt, dass sie dennoch nach erfolgten Aufbaureaktionen sowohl aus hemicorrinoiden (vgl. z.B. **33** zu **34**, *Fig. 10*) wie auch aus secocorrinoiden Zwischenprodukten (vgl. z.B. [12] und *Teil VI*) baseninduziert wieder leicht entfernt werden kann. Der Methode des intermediären Schutzes von Enamid-(C=C)-Bindungen durch *addierende* Cyanidierung kam in der Folge bei allen unseren späteren Corrin-Arbeiten – die Synthese von Vitamin B₁₂ inbegriffen – eine absolut entscheidende Rolle zu⁴⁰⁾.

Das Enamid **1** erwies sich auch als ausgezeichnet reagierendes Substrat einer *substituierenden* Cyanidierung nach *Lohaus* und *Graf* [44] mit Chlorosulfonylisocyanat. Umsetzung von **1** mit einer äquimolaren Menge dieses Reagens in etherischer Lösung bei 0° und Nachbehandlung in DMF lieferte in hoher Ausbeute ein Gemisch der diastereoisomeren Lactam-Nitrile **43** im (*Z/E*)-Verhältnis von 3 : 1⁴¹⁾. Dieses Produkt diente als Edukt der in *Fig. 17* formulierten Herstellung des Enamin-nitrils **50**, welches für Modell-Versuche (vgl. [6], S. 41) zur Abklärung des sterischen Einflusses benachbarter geminaler Me-Gruppe auf den Verlauf von Imidoester–Cyano-enamin-Kondensationen des im *Kap. E* und im *Teil III* mehrfach beschriebenen Typs benötigt wurde. Die Verbindung **50** hat zudem als Bezugssubstanz für die ¹H-NMR-spektroskopische Konfigurationszuordnung der zahlreichen, im Zusammenhang mit der Synthese von *A/D*-Komponenten hergestellten Enamin-nitrile gedient (vgl. *Teil III*). Die Produkte dieses Struktur-Typs sind immer in Form eines Gemisches oder beider möglichen Diastereoisomeren erhalten worden, wobei die labilen

³⁸⁾ Bei der Umsetzung des MeO-Addukts **41** mit P₂S₅ entstand unter MeO-Verlust entweder das ungesättigte (dem Enamid **1** entsprechende) Thiolactam (in Pyridin als Lösungsmittel bei 30–60° in Gegenwart von Et₃N), oder dann das dimere (dem Bis-lactam **40** entsprechende) Dithiodilactam (in Diglym bei Raumtemperatur ohne Verwendung einer Base); für experimentelle Details über diese Umsetzungen vgl. [5], S. 48–50 und 102–104, sowie *Teil VI* dieser Reihe.

³⁹⁾ Eine bereits früher gefundene Reaktion dieser Art war die baseninduzierte Addition von CH₃NO₂ an **1**; vgl. [42] sowie *Fig. 16, Kap. C* im *Teil III* dieser Reihe. Für Additionsreaktionen dieser Art dürfte die Verwendung eines Lösungsmittels, das zugleich die Rolle des Protonendonators übernehmen kann, nicht unwichtig sein. (H₂O bei **1** → **42**, und CH₃NO₂ bei dessen Addition an **1**).

⁴⁰⁾ Die CN-Gruppe als Schutzfunktion einer Enamid-(C=C)-Bindung war erstmals von *Alexander Wick* während seines Postdoktorats im *Woodward*'schen Laboratorium im Zusammenhang mit Arbeiten zur Harvard-Variante der Umwandlung des Ring-*B*- in den Ring-*C*-Vorläufer verwendet worden (*A. Wick*, unveröffentlichter Postdoktoratsarbeitsbericht, Harvard University, 1967). Über eine technische Methode zur Erzeugung von Enamiden durch pyrolytische HCN-Elimination aus α -(Acylamino)-nitrilen vgl. die Arbeit von *Kurtz* und *Disselnkötter* [43].

⁴¹⁾ Konfigurationszuordnung auf Grund der chemischen Verschiebung der Vinyl- und Ring-CH₂-H-Atome im ¹H-NMR Spektrum in Anlehnung an die entsprechenden Werte beim Diastereoisomerenpaar (*Z/E*)-**10** (*Fig. 2*; vgl. auch *Fussnote 6*).

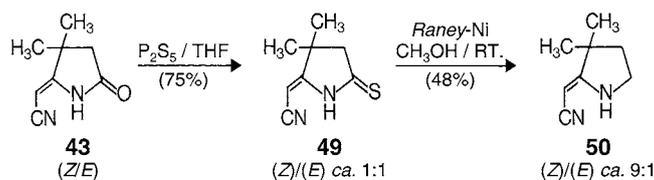


Fig. 17. The β -CN-substituted enamine **50** was required as a model compound to study the steric influence of a neighboring *geminal*-dimethyl group on the course of imido ester–enamine condensations (see *Chapt. E* and *Part III* of this series). It also served as a reference compound for the NMR-spectroscopic assignments of configuration at the C=C bonds of corresponding enamide derivatives (such as **43**), which, in contrast to **50**, usually were obtained as balanced mixture of two diastereoisomers. The distinctly dominant diastereoisomer in preparations of **50** is assumed to be (*Z*)-configured on the basis of steric reasoning, an assignment that is supported by the chemical shift at higher field of the vinyl H-atom of the major diastereoisomer in the ^1H -NMR spectrum (3.64 vs. 3.96 ppm in CDCl_3).

Gleichgewichte durchwegs im Verhältnis von ca. 1 : 1 lagen. Im Gegensatz hierzu liegt hier beim Enamin-nitril **50** dieses Gleichgewicht im Verhältnis 9 : 1 zugunsten des einen Isomeren; es ist dies jenes, bei welchem das Vinyl-H-Signal im ^1H -NMR-Spektrum bei höherem Feld auftritt (3,64 gegenüber 3,96 ppm; in CDCl_3). Diese im Vergleich zu allen anderen Vertretern des gleichen Struktur-Typs einseitige Lage des Diastereoisomerie-Gleichgewichts kann nur bedeuten, dass dieses im Falle der Verbindung **50** durch den sterischen Einfluss der benachbarten geminalen Me-Gruppe dominiert wird, d. h. auf die Seite des (*Z*)-Isomeren verschoben ist. Die ^1H -NMR-spektroskopischen Unterschiede der beiden Isomeren entsprechen bei solcher Konfigurationszuordnung den bei den Enamid-Estern (*Z*)-**10** und (*E*)-**10** (Fig. 2) beobachteten Unterschieden; dort beruht die vorgenommene Konfigurationszuordnung zudem auf einem unabhängigen (IR-spektroskopischen Kriterium⁴²).

Vom *Methyliden*-lactam **1** ausgehend sind zwei Reaktionsfolgen zur Herstellung des entsprechenden *Ethyliden*-lactams **46** (Fig. 16) ausgearbeitet worden. Diese in konfigurationell einheitlicher Form (vermutlich (*Z*)) erhaltene Verbindung diente als Ausgangsprodukt beim Aufbau des Ethyliden-Analogons des bicyclischen Lactams **2** nach dem im *Teil VI* beschriebenen Sulfidkontraktionsverfahren; benötigt wurde die modifizierte *B/C*-Komponente zur experimentellen Abklärung der Frage, ob sich durch (*A/B*)-Imidoester–enamin-Ringschluss Corrin-Komplexe herstellen lassen, die – wie die natürlichen Corrinoide – in der *meso*-Stellung 5 methyliert sind (vgl. *Teil IV*). Die eine Methode der *C*-Methylierung von **1** lief über das Cyclopropan-Derivat **44**,

⁴²) Ein weiteres ^1H -NMR-spektroskopisch charakterisiertes Diastereoisomerenpaar, dessen Konfigurationszuordnung auf dem Kriterium eines sterisch kontrollierten Gleichgewichts beruht, sind die im *Teil VI* beschriebenen, diastereoisomeren Monoiod-Derivate des Enamids **1**. Dort ist das (*E*)-Isomere (Vinyl-H-Signal bei 5,24 ppm, in CDCl_3) extrem labil; in Gegenwart von Spuren von Säure oder Base geht es vollständig ins (*Z*)-Isomere (Vinyl-H-Signal bei 4,93 ppm) über (vgl. *Fussnote 13* in [37]).

welches nach der Wittig'schen Variante der Simmons–Smith-Reaktion [45] erhalten wurde. Dabei war eher überraschend, dass die proton-induzierte Öffnung des Cyclopropan-Ringes zur Ethyliden-Verbindung **46** relativ energische Reaktionsbedingungen (5-stündiges Erhitzen in Toluol in Gegenwart halb-äquimolarer Mengen TsOH) benötigt. Bemerkenswerterweise findet dabei keine Dimerisierung des Ethyliden-lactams **46** zu einem merklichen Ausmass statt. Die Leichtigkeit, mit welcher die im Zusammenhang mit Fig. 15 erörterte Dimerisierung stattfindet, ist demnach offenbar eine Besonderheit des unsubstituierten Methyliden-Grundkörpers **1**; zur Hauptsache dürfte dies sterisch bedingt sein. Die dreifach substituierte (C=C)-Bindung von **46** ist auch sonst deutlich weniger reaktiv als die Methyliden-(C=C)-Bindung von **1**; so z.B. lässt sich **46** ohne Hydratisierung der (C=C)-Bindung aus H₂O/MeOH umkristallisieren (über die Cyanidierung von **46** vgl. Teil VI).

Der einfachere und präparativ ergiebigere Weg zum Ethyliden-lactam **46** besteht in der direkten Methylierung des (ungelösten) Ag-Salzes von **1** in barem MeI (Fig. 16). Dabei bildete sich (in geringen, allerdings jeweils etwas wechselnden Mengen) als Nebenprodukt der entsprechende *O*-Methyl-imidoester; dieser wurde zum Hauptprodukt, wenn man nicht im Reaktionsmedium MeI, sondern z.B. in Hexan als Lösungsmittel arbeitete⁴³). Umsetzung in *i*-PrI lieferte in nahezu ausschliesslicher *O*-Alkylierung den Isopropyl-imidoester **45**. Dies erwies sich als die präparativ einfachste Art, um zu einem Imidoester-Derivat des Enamids **1** zu gelangen. Die sonst übliche Reaktion mit Et₃OBF₄ lieferte hier den entsprechenden *O*-Ethyl-imidoester nur in geringer Ausbeute, da jeweils der Grossteil des säureempfindlichen Substrats während der Umsetzung nach dem Reaktionsschema in Fig. 15 dimerisierte⁴⁴). Zum Gesamtbild über das ambivalente Verhalten des Enamids **1** bei Alkylierungsreaktionen gehört der (nicht weiter überraschende) Befund, dass die Methylierung des K-Salzes mit MeI in *t*-BuOH nebst Spuren von **46** in hoher Ausbeute das entsprechende *N*-Methyl-Derivat ergibt.

Ausgehend von der arbeitshypothetischen Vorstellung, dass das reaktive Verhalten des Ag-Salzes von **1** eine Blockierung der Reaktivität des Enamid-N-Atoms in der σ -Ebene durch (N–Ag)-Koordination reflektiert⁴⁵), hatten wir nach all diesen Erfahrungen das zu Beginn unserer Arbeiten akut gewesene Problem der (N vs. C)-Acylierung von **1** nochmals aufgegriffen (Fig. 16). Die bemerkenswerteste der dabei gemachten Beobachtungen ist das unterschiedliche Verhalten des Enamid-Ag-Salzes gegenüber den beiden Acetylierungsreagentien AcBr und AcCN. Ersteres ergab in CHCl₃ ausschliesslich **47** durch *N*-Acylierung; AcCN jedoch, mit dem (ungelösten) Ag-

⁴³) Diese bemerkenswerte *C*-Methylierung des Enamid-Ag-Salzes entspricht der bereits im Kap. A erwähnten *C*-Methylierung des Ag-Salzes der Enamid-ester (*Z/E*)-**10** (vgl. Kap. E). Die Zuordnung der (*Z*)-Konfiguration der (C=C)-Bindung in **46** ist tentativ; sie lehnt sich an die Erfahrung an (vgl. Fussnote 42), dass (*E*)-substituierte Derivate des Enamids **1** sehr leicht in die stabileren (sterisch weniger gehinderten) (*Z*)-Formen isomerisieren.

⁴⁴) Hauptprodukt war dabei das Diimidoester-Derivat des Dilactam **40**. Der *O*-Ethyl-iminoester von **1** wird im Gegensatz zum freien Lactam **1** durch Säure anscheinend nicht isomerisiert; ein ursprünglich beschrittener Umweg zur Herstellung dieser Verbindung bestand in der Umsetzung des EtOH-Addukts **41** (EtO anstelle von MeO) mit Et₃OBF₄ und anschliessender säurekatalysierter Abspaltung von EtOH bei 150° (vgl. Fussnote 100 im Exper. Teil).

⁴⁵) Vgl. die Diskussion im Kap. E.

Salz von **1** in CHCl_3 bei 0° umgesetzt, reagierte hauptsächlich zu **48** durch C-Acetylierung⁴⁶). Dieser Reaktionsverlauf ist stark vom Reaktionsmedium abhängig; in MeCN und DMSO trat C-Acetylierung kaum bis gar nicht ein⁴⁷). Diese Befunde deuteten nachträglich auf eine neue Möglichkeit der direkten C-Acylierung **1** zu **25** (Fig. 7) bei der Synthese des bicyclischen Lactams **2** hin; zur experimentellen Prüfung dieser vielversprechenden Möglichkeit ist es dann allerdings nicht mehr gekommen.

Es ist denkbar, dass die beobachtete N-Acylierung mit AcBr primär eine O-Acylierung darstellt, und dass anschliessend das O-Ac-Derivat spontan zur N-Ac-Verbindung umlagert, wie dies von O-acylierten Lactam-Derivaten (*Mumm*'sche Umlagerung [46]) wohlbekannt ist. In einem solchen Fall würden sich Vorstellung und Realität decken: im N-blockierten Ag-Enamid Komplex hätte ein Acylierungs- oder Alkylierungspartner die Wahl zwischen der Reaktion am β -ständigen (C=O)-O-Atom (β relativ zur Koordinationsstelle des Ag^+ -Ions) oder am β -ständigen Methyliden-C-Atoms; dass eine solche Wahl von AcBr und AcCN unterschiedlich (und in der beobachteten Art) getroffen würde, wäre an sich nicht verwunderlich⁴⁸). Jegliche Festlegung auf ein detailliertes Reaktionsbild ist indessen nicht ratsam; schon deshalb nicht, weil die C-Acylierung (wie die entsprechende C-Methylierung) in heterogener Phase abläuft und (wohl deshalb) entscheidend vom Reaktionsmedium abhängig ist.

Weitere charakteristische Reaktionen des Enamids **1** sind im engeren Zusammenhang mit ihrer synthetischen Verwendung beschrieben. Es sind dies die baseninduzierte Addition von MeNO_2 an die Methyliden-(C=C)-Bindung [42] (vgl. *Teil III*), die substituierende Iodierung mit NIS zum (*Z*)-Monoiodid, sowie die Herstellung des labilen (*E*)-Monoiodids durch reduktive Monodehalogenierung des entsprechenden Diiodids [37] (*Teil VI*), und schliesslich die Kupplung mit Bis-imidoxyldisulfiden beim Corrin-Chromophor-Aufbau mit der Sulfidkontraktionsmethode [12] (*Teil VI*). Im *Exper. Teil* finden sich zusätzliche Angaben über die Umsetzung von Salzen von **1** mit Chloro- und Bromo-cyan [6], sowie über die direkte thermische C-Acylierung von **1** mit Bernsteinsäure-anhydriden. Über Herstellung und Chemie von **1** sind kürzlich auch Arbeiten russischer Autoren [48] erschienen.

E. Übersicht auf Modell-Versuche über Imidoester-Enamin-Kondensationen⁴⁹) [3][4]. – Wie in der Einleitung (*Teil I* [1]) zu dieser Publikationsreihe dargelegt ist, hatte im Mittelpunkt der ursprünglichen Gesamtplanung unserer Arbeiten die Verbindungsklasse der Imidoester ('Imidoether') gestanden; von Zwischenprodukten dieses Struktur-Typs erwartete man eine generelle Lösung des Problems, durch (C,C)-Kondensationen zwischen Lactam- bzw. Imid-(C=O)-Gruppen und Enamin- bzw. Enamid-Partnern die charakteristischen Struktur-Elemente des Corrin-Chromophors aufzubauen. Dass die Imidoester-Gruppe eine im Vergleich zur Amid-(C=O)-Funktion viel höhere elektrophile Reaktivität aufweist, war bereits seit Ende des vergangenen Jahrhunderts aus den Pionierarbeiten von *Pinner* [49] über die Chemie der 'Imidoether' bekannt. Der ausschliessliche präparative Zugang von *Pinner* zu 'seiner Verbindungsklasse' war die durch Säuren vermittelte Addition von Alkoholen an Nitrile gewesen; eine generelle synthetische Anwendung cyclischer Imidoester als aktivierte Form von Lactamen und Imiden hatte deshalb die Entwicklung einer zuverlässigen Methode der Umwandlung von letzteren in

46) $^1\text{H-NMR}$ -Analyse des Rohprodukts: ca. 65% C-Ac- und höchstens 3% N-Ac-Derivat, + je ca. 10% Edukt **1** und hydratisiertes **1**.

47) Nur UV-spektroskopisch festgestellt.

48) Vgl. den ursprünglich von *Kornblum* und Mitarbeitern [47a] aufgedeckten Trend im Verhalten ambidenter Anionen gegenüber Reaktionspartnern mit tendenzieller $S_{\text{N}}1$ - bzw. $S_{\text{N}}2$ -Reaktivität. Über C-Acylierung ambidenter Anionen mit AcCN vgl. [47b].

49) Vgl. Fig. 4.

entsprechende Imidoester-Derivate zur Voraussetzung. Ansätze zu einer solchen fanden sich in der Literatur ebenfalls bereits aus den Anfängen der Imidoester-Chemie, nämlich die um 1890 von *Tafel* und *Enoch* [50] bei primären Amiden und von *Comstock* [9] bei cyclischen Dicarbonsäure-imiden beobachtete *O*-Alkylierung der Ag-Salze mit Alkyl-iodiden. Bereits zu jener Zeit war auch schon festgestellt worden [9][51], dass das Gelingen solcher Alkylierungen am Amid-(C=O)-O-Atom von der Konstitution der Amide abhängt und dass z.B. bezüglich der Konkurrenz zwischen *O*- und *N*-Alkylierung der Ag-Salze das EtI als Alkylierungsagens (infolge geringerer *N*-Alkylierung) dem MeI präparativ überlegen ist. Von besonderem Interesse im Hinblick auf die heutige Situation ist die von *Bühner* [52] 1904 erstmals am Benzamid gemachte Beobachtung, wonach Dimethyl-sulfat freie Carbonsäure-amide am (C=O)-O-Atom alkylieren kann; das Jahrzehnte später beschriebene erste präparativ signifikante Beispiel dieser Art war die Herstellung des ‘Caprolactim-ethers’ von *Benson* und *Cairns* [53] durch direkte *O*-Methylierung des Caprolactams mit Dimethyl-sulfat. Die klassischen Herstellungsmethoden für Imidoester sowie die seit den Anfängen (inklusive den *Pinner*’schen Arbeiten) bis zum Jahre 1959 bekannt gewordenen chemischen Eigenschaften der (bis dahin vorwiegend acyclischen) Vertreter dieser Substanz-Klasse sind in einem umfassenden Übersichtsartikel von *Roger* und *Neilson* [54] zusammengefasst. Allerdings vermisst man in dieser sonst so wertvollen Übersicht jeglichen Hinweis auf die beiden grundlegenden, in den Jahren 1937/39 erschienenen Arbeiten von *Meerwein et al.* [39a,b] über die Entdeckung und die Eigenschaften der Trialkyloxonium-Salze. In seiner zweiten Publikation⁵⁰⁾ hatten *Meerwein* und Mitarbeiter am Beispiel der *O*-Alkylierung des Acetamids durch Et₃OBF₄ erstmals jene Methode beschrieben, welche heute als die zuverlässigste und die allgemein anwendbare Herstellungsart für sowohl aliphatische als auch cyclische Imidoester-Derivate aus entsprechenden Amiden bzw. Lactamen gilt [55]. Die ihr gebührende Rolle in der synthetischen organischen Chemie zu spielen, begann die *Meerwein*’sche Methode der Herstellung von Imidoestern erst rund zwei Jahrzehnte nach der Entdeckung der Trialkyloxonium-Salze⁵¹⁾. Für unsere Arbeiten zur Synthese von Corrin-Verbindungen erwies sie sich als eine Reaktion von zentraler Bedeutung und ihre mehrfach erfolgreiche Anwendung auf diesem Gebiete [8] dürfte in den 1960iger Jahren zu ihrer Bekanntwerdung beigetragen haben.

Die Literatur vor 1960 [54] über die Reaktivität der Imidoester beinhaltet fast ausschliesslich Additions- und Substitutionsreaktionen, bei welchen die Reaktionszentren der nukleophilen Partner Heteroatome sind. Das präparative Potential, das dieser Verbindungsklasse für die Knüpfung von (C,C)-Bindungen innewohnt, war bis dahin noch kaum angetastet. Erwähnenswerte Ausnahmen sind die Herstellung von aromatischen Aldehyden aus entsprechenden Phenyl-*Grignard*-Verbindungen und *N*-Phenyl(forminino)-ethyl-ester [63] sowie Formulierungsreaktionen an aktivierten Me- bzw. CH₂-Gruppen, die bei der Umsetzung des letztgenannten Reagens mit quaternisierten 2- und 4-Methylpyridinium-Salzen [64] sowie mit anderen heterocyclischen Systemen [65] beobachtet wurden. Der Reaktionstyp der C,C-Kondensation cyclischer Imidoester, wie er dann in den corrin-synthetischen Arbeiten zum Zuge kam, war wohl erstmals in den in einem Vortragsreferat erwähnten und in einem Patent beschriebenen Arbeiten von *Petersen* [66] beobachtet worden. Dieser Autor hatte festgestellt, dass Iminoester vom Typ des ‘Caprolactim-ethers’ beim Erhitzen mit Verbindungen wie Malonsäure-ester, Acetessigester, MeNO₂ und dergleichen unter Abspaltung von Alkohol in guter Ausbeute C,C-

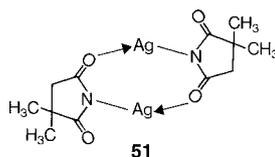
⁵⁰⁾ Vgl. [39b], S. 109.

⁵¹⁾ Die ersten gezielt präparativen Anwendungen des Et₃OBF₄ zur Herstellung cyclischer Imidoester dürften jene von *Petersen* und *Tietze* [56] sowie von *Plieninger* [57] gewesen sein. Um jene Zeit konzentrierten *Meerwein* und Mitarbeiter ihre Untersuchungen u.a. auf die Alkylierung tertiärer Amide und Lactame [39c], wobei aus diesen Arbeiten die Entdeckung der synthetisch wiederum so bedeutsamen Stoff-Klasse der (*Meerwein*’schen) Amid-acetale hervorging [58]. Über die ertragreiche Fortentwicklung der Methode der *O*-Alkylierung von Amiden mit Dialkyl-sulfaten: vgl. die umfassenden Untersuchungen von *Bredereck et al.* ([59] und nachfolgende Arbeiten. Heute steht bekanntlich als Nachfolge und Ergänzung der *Meerwein*’schen Trialkyloxonium-Salze eine ganze Palette von hochreaktiven Alkylierungsagentien zur Verfügung, wie z.B. Methylfluorosulfat [60], Alkyl-trifluormethansulfonate [61] oder Dialkylhalonium-hexafluorantimonate [62].

Kondensationen eingehen⁵²). Heute erkennt man in dieser Art der (C,C)-Verknüpfung eine potentielle Standardmethode für den Aufbau aza-alicyclischer Systeme⁵³).

Präparative Erfahrungen, wie wir sie der Anfangsphase unserer Arbeiten über Corrine durch die Aktivierung⁵⁴) von *N*-Acyl-carbonyl-Systemen durch *O*-Alkylierung bei cyclischen Dicarbonsäure-imiden, vinylogenen Diacyclimiden und ungesättigten Fünfring-lactamen gesammelt hatten, sind bereits mehrfach in den vorangehenden *Kapiteln A, C* und *D* erwähnt. Die bei der Herstellung der Imidoester-Derivate solcher polyfunktioneller Systeme gemachten Befunde lassen sich wie folgt zusammenfassen: Die auf *Comstock* und Mitarbeiter [9] zurückgehende Methode der Alkylierung der Ag-Salze von cyclischen 1,2-Dicarbonsäure-imiden mit EtI verlief beim α,α -Dimethylbernsteinsäure-imid⁵⁵) unter nahezu ausschliesslicher *O*-Ethylierung; dabei vermochte jedoch der sterische Einfluss der geminalen Me-Gruppen nur eine geringe Regioselektivität zu erzeugen (vgl. **4** \rightarrow **5** + **6**, vgl. *Fig. 2*). Eine Lösung des Problems der regiospezifischen Herstellung solcher *N*-Acyl-imidoester-Derivate besteht in der thermischen (auch z.B. durch festes K₂CO₃ katalysierbaren) Cyclisierung der Imidoester-Derivate von entsprechenden acyclischen Dicarbonsäure-ester-amiden; letztere lassen sich regiospezifisch z.B. durch Alkohololyse (bzw. Ammonolyse⁵⁶) von α,α -Dimethylbernsteinsäure-anhydrid und anschliessende Amidierung bzw. Verester-

- ⁵²) Die Kondensationsprodukte waren damals noch fälschlicherweise als Ketimin- (statt als Enamin-) Derivate aufgefasst worden (vgl. auch [67]).
- ⁵³) Über Anwendungsbeispiele dieses Kondensationstyps ausserhalb der Corrin-Reihe vgl. [68]. Über die solchen Imidoester-Kondensationen strukturell und mechanistisch eng verwandten (C,C)-Kondensationsreaktionen der Acetale von tertiären Amiden und Lactamen mit kondensationsfähigen (C=O)-Verbindungen vgl. *Meerwein et al.* [58].
- ⁵⁴) Imidoester als 'aktivierte' Derivate entsprechender Amidcarbonyl-Systeme zu bezeichnen, ist thermodynamisch gerechtfertigt. Durch sog. 'Lander-Chapman-Umlagerung' [51e][69] (Alkyl- bzw. Aryl-(O \rightarrow N)-Verschiebung [70]) eingestellte Gleichgewichte liegen z.B. bei einfachen (*N*-Methylactam/*O*-Methylimidoester)-Paaren immer auf der Lactam-Seite [70]. Beim Paar *N*-Methylvalerolactam/*O*-Methylvalerolactim-ether beträgt die Enthalpie-Differenz (Gasphase) rund 14 kcal/mol [71].
- ⁵⁵) Ag-Salze von Dicarbonsäure-imiden und verwandten Systemen fallen üblicherweise als schwerlösliche und schwer zu reinigende Festkörper an. Das Ag-Salz des α,α -Dimethylbernsteinsäure-anhydrids jedoch konnte durch Umkristallisation aus MeOH gereinigt und als zwei (isomorphe?) analytisch reine Kristallisate isoliert und charakterisiert werden. In methanolischer Lösung war die Verbindung dimer (thermoelektrische Molgewichtsbestimmung) und gehört vermutlich einem dem Formelbild **51** entsprechenden Konstitutionstyp an (vgl. z.B. die *Röntgen*-Strukturanalyse von Silber-oxalat [72]).



- ⁵⁶) Von diesen beiden Möglichkeiten ist nur die zum Imidoester-Derivat **6** führende Reaktionsfolge experimentell realisiert worden. Es wäre zu erwarten, dass die alternative Reaktionsfolge Ammonolyse \rightarrow Veresterung (evtl. direkt mit Et₃OBF₄) einen regiospezifischen Zugang zum isomeren *N*-Acyl-imidoester **5** darstellen würde.

ung⁵⁶) der freigesetzten COO-Gruppe sowie *O*-Alkylierung der primären Amid-Gruppe mit Et₃OBF₄ gewinnen (vgl. **7** → **8** → **9** → **6**; vgl. Fig. 2).

Die Ag-Salz-Methode konnte erfolgreich auch bei vinylogenen Systemen, d.h. bei α,β -ungesättigten *N*-Acyl-enamincarbonsäure-estern des Typs **10** und **11** (Fig. 2) eingesetzt werden. Dabei war wiederum in bemerkenswerter Weise die Natur des verwendeten Alkyl-iodids für den Reaktionsverlauf entscheidend: Für die gewünschte *O*-Alkylierung der Lactam-Gruppen erwies sich *i*-PrI als Reagens der Wahl, MeI lieferte beim Enamid-ester **10** – wie schon im Kap. A erwähnt – nahezu ausschliesslich das *C*-methylierte Derivat **52** (Fig. 18); im Falle des konstitutionsisomeren Enamid-esters **11** (Fig. 2), bei welchem für die *C*-Alkylierung eine höhere sterische Hinderung erwartet wird, verlief die Reaktion zu ungefähr gleichen Teilen unter *C*- und *O*- (Lactamcarbonyl)-Methylierung, jedoch ohne Bildung merklicher Mengen des entsprechenden *N*-Me-Derivats⁵⁷). Das Reaktionsbild ist analog dem im vorangehenden Kap. (Fig. 16) erörterten (später festgestellten) Verhalten des Ag-Salzes von **1** gegenüber *i*-PrI und MeI. Wiederum liesse sich die anscheinende Exklusivität, mit welcher die Alkylierung an den zum N-Atom β -ständigen Reaktionszentren eintritt, als Folge einer Blockierung des N-Atoms in der σ -Ebene durch das koordinierende Ag⁺-Ion inter-

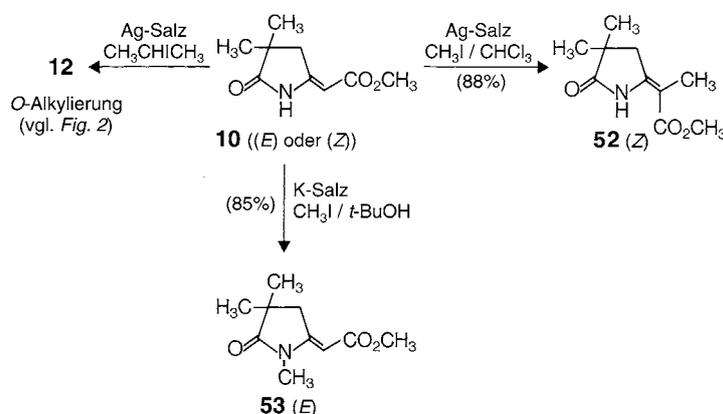


Fig. 18. Studies on the course of electrophilic alkylations supplementary to those discussed already in Figs. 2 and 16. The reaction of the Ag salt of enamide esters (*E*)-**10** or (*Z*)-**10** with MeI in CHCl₃ resulted in clean *C*-methylation, whereas *i*-PrI led to predominant *O*-alkylation at the lactam C=O group. The corresponding reaction with the Ag salt of isomer **11** (see Fig. 2) with MeI responds to steric hindrance of the *C*-alkylation site by giving comparable amounts of *C*- and *O*- (but still no *N*-) alkylation. To achieve *O*-alkylation by using Et₃OBF₄ has not been studied in this series of enamide Ag salts (the primary alkylation product would not necessarily protect itself against overalkylation, as is the case in alkylations of free enamides by the same reagent).

⁵⁷) *N*-Me-Derivate sind die Hauptprodukte bei der Umsetzung der Enamid-ester **10** und **11** mit BuOK und MeI. Zur Konfigurationszuordnung von **53** vgl. Exper. Teil.

pretieren (vgl. das Analog-Formelbild **51** in *Fussnote 55* sowie die Bemerkung in *Fussnote 48*); doch hier wie dort mahnt schon allein die Tatsache, dass diese präparativen Alkylierungsansätze durchwegs in heterogenem Reaktionsmedium durchgeführt wurden, zur Vorsicht bei jeglicher mechanistischer Interpretation.

Die Einwirkung *Meerwein*'scher Trialkyloxonium-Salze auf die Imid-Systeme **4**, **10** und **11** haben wir nicht geprüft⁵⁸⁾, auch nicht das an sich interessierende Verhalten der entsprechenden Ag-Salze gegenüber diesen Reagentien. Vom präparativen Standpunkt aus ein Grund, dies nicht zu versuchen, war die zu befürchtende Überalkylierung; der präparative Wert der *Meerwein*'schen Methode der Herstellung von Imidoestern aus den freien Amidn besteht u.a. eben gerade darin, dass das primäre Alkylierungsprodukt durch das am N-Atom verbleibende, azide H-Atom vor weiterer Alkylierung geschützt bleibt⁵⁹⁾. Ein Beispiel allerdings, wie eben dieses H-Atom auch Nebenreaktionen auslösen kann, ist die im vorangehenden Kapitel erwähnte Alkylierung des Enamids **1**, bei welcher ein Teil des Edukts sich der Alkylierung durch Dimerisierung entzieht.

N-Acyl-imidoester sind über alle pH-Bereiche überaus hydrolyse-empfindlich; Angaben hierüber finden sich im *Exper. Teil*. Dieser enthält auch eine Beschreibung der in *Fig. 19* formulierten Herstellung der besonders empfindlichen *N*-Acyl-thioimidoester-Derivate **57** und **58**; wir hatten diese für vergleichende Kondensationsmodell-Versuche hergestellt. Ein wesentlicher Teil unserer Erfahrungen über die Alkylierung polyfunktioneller Amid- und Lactam-Derivate mit Et_3OBF_4 war im Übrigen im Zuge des Aufbaus der *A/D*-Komponenten gemacht worden; diese Ergebnisse sind im *Teil III* dieser Reihe beschrieben.

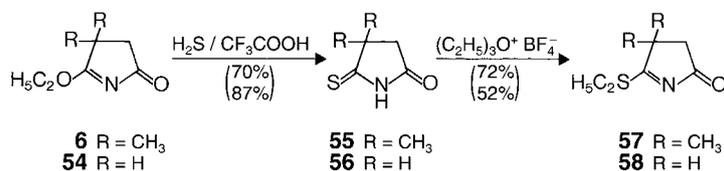


Fig. 19. Our studies on imido-ester–enamine condensations also included thioimido esters, in general easily prepared by *S*-alkylation of corresponding thioimides or thiolactams. The figure depicts an example of an imido ester → thioimido ester conversion in the succinimide series. Thioimino esters were found to be more reactive in imido-ester–enamine condensations than the corresponding O-analogs.

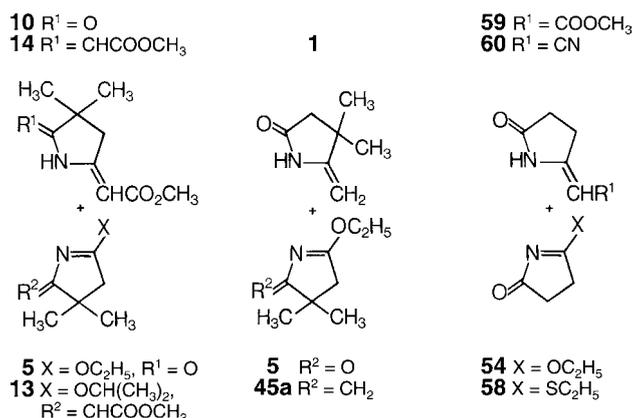
Das erste (auf Anhieb erfolgreiche) Resultat unserer systematischen Untersuchungen über (*C,C*)-Kondensationen mit Imidoester-Derivaten war die Bildung der diastereoisomeren Enamid-ester (*Z/E*)-**10** (*Fig. 2*) bei der Umsetzung des Imidoester-Gemisches **5/6** mit Malonsäure-*tert*-butyl-methyl-ester in Gegenwart von *t*-BuOK und anschliessender pyrolytischer Spaltung und Decarboxylierung der *t*-Bu-ester-Gruppe (vgl. *Exper. Teil*). Von den beiden Imidoester-Edukten **5** und **6** reagierte beim primären Kondensationsschritt offenbar nur das aus sterischen Gründen reaktivere Isomere **5**. In

⁵⁸⁾ Vgl. jedoch *Fig. 19*. Zur Umsetzung des freien Succinimids mit Et_3OBF_4 vgl. [68a].

⁵⁹⁾ Die Bindungsstelle dieses H-Atoms in ambident nukleophilen Edukten lässt zudem die Angriffsstelle des Alkylierungsmittels voraussehen (vgl. auch z.B. [73]). Über Beispiele, bei denen Regioselektivität der Alkylierung durch vorgängige Komplexierung mit Ag^+ - bzw. Hg^+ -Ionen (statt H-Atome) erreicht wurde, vgl. *Teil VI* dieser Reihe sowie [12], [34a] (S. 383) und [6] (S. 96).

der Folge stellte man fest, dass auch die *Reformatsky*-Kondensation mit Zn/BrCH₂COOMe zum Ziele führt und zudem auf die angedeutete sterische Hinderung weniger anspricht; ausgehend von den (einheitlich eingesetzten) Edukten **5** und **6** liessen sich auf solche Weise – wie bereits im *Kapitel A* erwähnt – die entsprechenden Enamid-ester (*Z/E*)-**10** und **11** einfach und in guten Ausbeuten herstellen. *Reformatsky*-Kondensationen an Imidoestern waren auch die einfachste Lösung für die Herstellung des Dicarbonsäure-dimethyl-esters **14** (vgl. **12** bzw. **13** → **14** in *Fig. 2*)⁶⁰.

Wie wir bereits in der Anfangsphase unserer Arbeiten über die Synthese von Corrinen feststellen mussten, lassen sich hemicorrinoide *B/C*-Komponenten nicht – wie ursprünglich erhofft – einfach durch (C,C)-Imidoester-Kondensationen zwischen monocyclischen *N*-Acyl-imidoestern und monocyclischen Enamiden herstellen. Repräsentative, teils zu Beginn der Arbeiten [3] und teils nachträglich [4] erfolglos versuchte Partnerkombinationen sind in *Fig. 20* zusammengestellt. Die eingesetzten



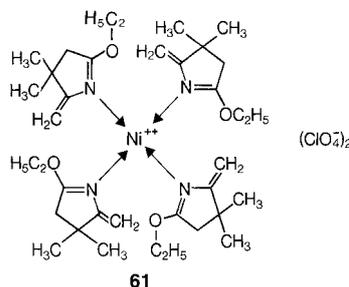
*Fig. 20. Pictorial summary of imidoester–enamine condensations that were experimentally investigated in the early phase of our work on corrin synthesis and turned out to be unsuccessful. Responsible for these failures are not the (highly reactive) imido-ester components, but rather the nucleophilic partners which are not enamines but enamides or vinylogous enamides. The lesson is that enamide systems – be it in neutral or deprotonated form – behave as C-nucleophiles towards the electrophilic partners that are capable of acting as the reactive ‘agressor’ (such as protons or halogens) in reacting with the neutral enamide π-system. They react with electrophilic reagents (such as alkyl iodides) after NH deprotonation, provided that the σ-lone pair at the N-atom is protected against *N*-alkylation through complexation with a metal ion such as Ag⁺. The latter may concomitantly activate the alkylating agent intramolecularly.*

⁶⁰) Ob *Reformatsky*-Kondensationen auch bei Imidoester-Derivaten gesättigter Lactam-Gruppen, und nicht nur bei den entsprechenden stärker elektrophilen Derivaten aus Diacyl-imiden und dazu vinylogenen Systemen erfolgreich wären, haben wir nicht geprüft. Über *Reformatsky*-Kondensationen mit Diacyl-imiden vgl. z.B. [74]; über die Herstellung von Verbindungen des Konstitutionstyps **10/11** sowie **14** durch direkte *Wittig–Horner*-Olefinierung von cyclischen Dicarbonsäure-imiden vgl. z.B. die Arbeiten von *Flitsch et al.* [75].

Reaktionsbedingungen umfassten sowohl rein thermische Behandlung der Reaktionspartner, als auch Umsetzung in Gegenwart basischer und saurer Katalysatoren⁶¹⁾ (vgl. *Exper. Teil*). Dabei stellte insbesondere für die an sich in Gegenwart von Säure vielversprechenden Partnerkombinationen des Typs **1** + **5** bzw. **1** + **45a** ein Handicap dar, dass sich dabei jeweils das Enamid **1** durch säurekatalysierte Selbstdimerisierung (vgl. *Kap. D*; *Fig. 15*) dem eigentlichen Kondensationstest entzog⁶²⁾. *Gemeinsames Merkmal der Reaktionspartner, denen in diesen erfolglosen Kondensationsversuchen mit Imidoestern die Rolle des Nukleophils zugedacht war, ist ihre Zugehörigkeit zum Struktur-Typ der N-Acyl-enamine (Enamide)*⁶³⁾.

Eine Rückschau auf das in unseren Arbeiten beobachtete Reaktionsverhalten von Enamiden und Imidoestern zeigt, dass bei Enamid- π -Systemen nukleophile Reaktivität am C-Atom sehr wohl, und zwar mit hoher Leichtigkeit, dann getätigt wird, wenn ein aggressiver kation-artiger Partner Reaktionsauslöser ist (vgl. *Fig. 15* und *16*), offenbar jedoch nicht in solchen Fällen, wo der Enamid-Partner die Rolle des nukleophilen Reaktionsinitiators (wie z.B. bei Imidoester-Kondensationen in basischem Medium) übernehmen müsste. Das C-Atom eines Enamid- π -Systems verhält sich sozusagen als 'passiv-nukleophiles' Reaktionszentrum. Die präparativ naheliegende Erhöhung der π -Nukleophilie am C-Zentrum von Enamid-Systemen durch baseninduzierte (NH)-Deprotonierung scheint zur Hauptsache von den elektronegativen Zentren O und N aufgefangen zu werden, ohne sich – zumindest für die in

- ⁶¹⁾ Als Misserfolgskriterium galt in diesen Versuchen die Abwesenheit einer gegenüber der langwelligsten UV-Absorptionsbande der eingesetzten Edukte bathochrom verschobenen Bande im aufgearbeiteten Rohprodukt (vgl. die Reaktionsschemata der erfolgreichen Kondensationsversuche in *Fig. 22* und *24*). Bei einigen Versuchen mit den *N*-Acyl-imidoestern **5** in Gegenwart von *t*-BuOK enthielten die Reaktionsgemische zwar Komponenten mit bathochrom verschobener Absorption, doch handelte es sich dabei um Derivate von Eigenkondensaten dieses Imidoesters; über Details vgl. [3], S. 46–48.
- ⁶²⁾ In diesem Zusammenhang ist auch der Misserfolg eines später [5] und in einem anderen Zusammenhang [41] durchgeführten Experimentes zu erwähnen, bei welchem eine durch *t*-BuOK induzierte, vierfache intramolekulare Selbstkondensation des Ethyl-imidoester-Derivats [45a] innerhalb des Ni^{II}-Komplexes **61** versucht wurde.



Herstellung und Eigenschaften dieses in kristalliner Form isolierten, in Lösung diamagnetischen und deshalb offenbar planoiden Ni-Komplexes sind in [5] beschrieben. Analoge, aus heutiger Sicht (vgl. [41]) mehrversprechende Experimente mit Pd^{II}- oder Pt^{II}-Komplexen von **45a** sind damals leider nicht versucht worden.

- ⁶³⁾ Der Dienamin-diester **14** enthält ein vinyloges *N*-Acyl-enamin-System. Über einen Fall von nukleophiler (*C*(β)-Reaktivität eines *N*-Acyl-enamins in basischem Medium vgl. die von *Stevens* [13b] beobachtete (*C,C*)-Dimerisierung des Enamids **39** (vgl. *Fussnote 35*) durch *t*-BuOK in *t*-BuOH. Dieses Beispiel scheint zusammen mit unseren Erfahrungen zu illustrieren, dass *N*-Acyl-ketimine – wie zu erwarten – elektrophiler sind als entsprechende *N*-Acyl-imidoester.

Frage stehenden Imidoester-Kondensationen – genügend auf die Reaktivität des Enamid-C-Atoms auszuwirken⁶⁴).

Präparativ von entscheidender Bedeutung war der Befund, dass (im Gegensatz zu *N*-Acyl-enaminen) Vertreter des Struktur-Typs monocyclischer *C*(β)-Acyl-enamine (Fig. 21) (insbesondere deren Nitril-Derivate) *C,C*-Kondensationen mit monocyclischen *N*-Acyl-imidoestern eingehen⁶⁴). Das erste, bereits zu Beginn unserer Arbeiten [3] orientierend realisierte Beispiel dieser Art war die in Fig. 3 formulierte und im Kap. A erwähnte Kondensation des Imidoesters **5** mit dem *C*(β)-Acyl-enamin **15**⁶⁵); die Fig. 22 orientiert über entsprechende Ergebnisse der in einer späteren Untersuchungsphase [4] mit dem Enamin-nitril **65** und den *N*-Acyl-imidoestern **54** und **6** durchgeführten Modellkondensationen. Die Reaktion **65** + **6** \rightarrow **67** mit dem sterisch stark behinderten, α,α -dimethylierten Imidoester-Derivat **6**⁶⁶) erbrachte dabei zwei Erfahrungen, deren Berücksichtigung bei kritischen Fällen baseninduzierter Imidoester–Enamin-Kondensationen solchen Typs empfehlenswert sind: zum einen die Überlegenheit von DMSO [76] gegenüber anderen gängigen Lösungsmitteln⁶⁷) (die Kondensation **65** + **6** \rightarrow **67** verlief bedeutend rascher als die in DMF durchgeführte Reaktion mit dem sterisch ungehinderten Imidoester **54**), und zum andern die vermutlich sterisch-bedingte, tendenziell höhere Reaktivität von Enamin-nitrilen (Typ **65**) bzw. Cyanessigsäure-

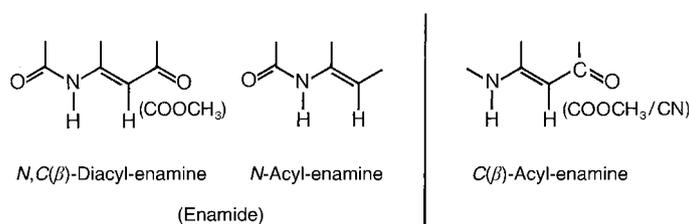


Fig. 21. Structural dichotomy of *N*-acyl-enamines (and vinylogs) vs. *C*(β)-acyl enamines. Experimental observations corroborate the expectation that the nucleophilicity at the (β to *N*) C-atom in the latter type of structure is higher than in the former (cf. Figs. 3 and 22).

⁶⁴) Dies bei der ursprünglichen Synthese-Planung (vgl. Reaktionsschemata der Fig. 2 und insbesondere auch die Modifikation **11** \rightarrow **1**) nicht genügend in Betracht gezogen zu haben, war der Schwachpunkt der Planung. Das monocyclische Enamid **1**, das aus dem Versuch einer Korrektur dieses Schwachpunkts hervorgegangen war, hat sich indessen als zentrales Zwischenprodukt von Corrin-Synthesen erwiesen (Vgl. Teile III–VI) dieser Reihe).

⁶⁵) Der Enamin-ester **15** war in orientierenden Versuchen auch mit dem Ethyl-imidoester-Derivat des α -Pyrrolidons, **62** (vgl. Fig. 22), eine analoge Kondensation eingegangen.

⁶⁶) Dieses Derivat hatte bei den ursprünglich durchgeführten Kondensationsversuchen mit Malonsäure-*tert*-butyl-methyl-ester nicht reagiert (vgl. oben). Ob der Enamin-ester **15**, der mit dem sterisch weniger gehinderten *N*-Acyl-imidoester **5** kondensierbar war (vgl. Fig. 3), ebenfalls mit **6** kondensiert hätte, war nicht geprüft worden.

⁶⁷) Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPTA) wurde damals noch nicht verwendet.

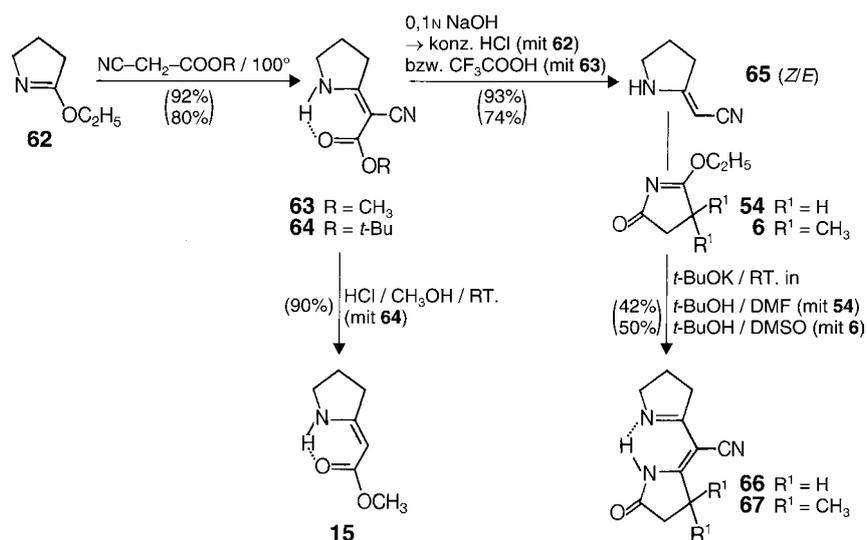


Fig. 22. Another exploratory experiment (besides those of Fig. 3) that demonstrates the feasibility of imido-ester condensation between cyclic N-acyl-imido esters and enamines bearing an (in this case: potential) acyl group at the C(β)-atom. The enamine-nitrile **65** undergoes the condensation even with the sterically highly hindered imido ester **6**. Such enamine nitriles are distinctly more reactive than corresponding ester derivatives.

estern im Vergleich zu entsprechenden Enamin-carbonsäure-estern (Typ **15**) bzw. Malonsäure-estern. Die letztere Erfahrung stammt vorab aus den im *Teil III* beschriebenen Arbeiten über den Aufbau von hemicorrinoiden *A/D*-Komponenten; der Prototyp der dort mehrfach zur Anwendung gelangten Imidoester-(C,C)-Kondensationen ist die in Fig. 22 formulierte Reaktionssequenz **62** \rightarrow **64** \rightarrow **65**. An diesem Modell-System hatten wir uns in orientierenden Testversuchen [77]⁶⁸ vergewissert, dass Kondensationen von Imidoestern des Typs **62** mit Partnern wie $\text{NCCH}_2\text{COO}(t\text{-Bu})$ zwar sowohl durch Base wie auch Säure katalysiert werden, aber durchaus auch ohne externen Katalysator ablaufen. Ein präparativ einfaches und ergiebiges Vorgehen besteht im Erwärmen der Reaktionspartner (3–4 Mol-Äquiv. Cyanoessigester) ohne Lösungsmittel mit oder ohne katalytische Mengen Et_3N ; in letzterem Fall benötigt die Umsetzung (bei ähnlicher Reaktionsdauer) etwas höhere Temperatur (10–20 Std.; ca. 100°). Die nicht katalysierte Umsetzung dürfte *via* komplementäre Aktivierung der Kondensationspartner durch gegenseitigen Protonenaustausch zustande kommen; ein solcher Reaktionsweg gleiche jenem, der für die glatt verlaufenden und keinen Katalysator benötigenden Kondensationsreaktionen der *Meerwein*'schen Amid-acetale [58] mit enolisierbaren (C=O)-Verbindungen anzuneh-

⁶⁸) Auf die Methodik und den Mechanismus der azidolytischen Entfernung der *tert*-Bu-ester-Gruppe aus Kondensationsprodukten des Typs **64** wird im *Teil III* näher eingegangen.

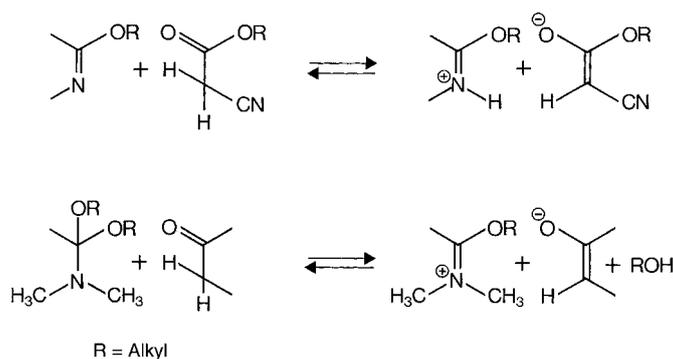


Fig. 23. Imido-ester condensations of type **62** → **63** or **64** with esters of cyanoacetate (Fig. 22) are catalyzed by both bases and acids, but proceed also thermally without catalysts. Such thermal reactions may proceed via ‘complementary mutual activation of reaction partners’ (cf. Formulae), a classical example of which being the thermal condensation of *Meerwein* amide acetals with enolizable carbonyl partners.

men ist (Fig. 23). Dass dabei Geschwindigkeit der unkatalysierten Reaktion und Effizienz externer Katalyse ausgeprägt von Faktoren wie Protonenaffinität des Imidoesters und Acidität des nukleophilen Partners abhängen müssen, ist zu erwarten; angesichts der Breite des mechanistischen Spektrums von Imidoester-(C,C)-Kondensationen ist das Optimum der präparativen Reaktionsbedingungen im besonderen Masse konstitutionsbedingt⁶⁹).

Als Abschluss unserer Modell-Studien über intermolekulare Imidoester–Enamin-Kondensationen gelang schliesslich um das Jahr 1965 [4]⁷⁰) eine Synthese des bicyclischen Lactams **72** (vgl. Fig. 4), wodurch dank der inzwischen gemachten Erfahrungen das ursprüngliche Konzept des Aufbaus hemicorrinoider *B/C*-Komponenten schliesslich doch noch realisiert wurde. Der Synthesegang ist in Fig. 24 formuliert⁷¹). Seine Kernstufe ist die Kondensation des α,α -Dimethylsuccinimid-imidoesters **6** mit dem K-enaminat des Nitril-Derivats **70**. Die eher mässige Ausbeute an der Zielverbindung **72** war u.a. auf die Bildung des in kristalliner Form isolierten Nebenprodukts **73** zurückzuführen, das offenbar durch eine sekundäre nukleophile

⁶⁹) Die scheinbaren pK_L -Werte [78][79] (MCS; in Dimethylcellosolve/H₂O, Gewicht-Verhältnis 4:1) von isolierten Imidoester-Gruppen des Typs **62** liegen um 4 bis 6 (vgl. die in Teil III beschriebenen Imidoester-Derivate; zum Vergleich: pK (MCS) von Piperidin: 9,7; von Anilin: 3,7 [78b]). Wick *et al.* [68d] geben an, dass die Kondensation des Iminomethyl-esters von 2-Pyrrolidon mit AcCH₂COEt (ohne Lösungsmittel; 85°) durch katalytische Mengen Et₃N oder Pyridin *nicht* beschleunigt wird. Nach Hünig *et al.* [80a] reagiert der Iminomethyl-ester von ω -Caprolactam selbst bei 180° *nicht* mit dem tertiären (nicht deprotonierbaren!) Enamin 1-Morpholinocyclohexen.

⁷⁰) Nach Abschluss der ersten Corrin-Synthese [8] verlagerten sich unsere Untersuchungen über Imidoester–Enamin-Kondensationen auf die im Zuge der Arbeiten über die Synthese der *B/C*-Komponente im Vitamin-B₁₂-Projekt entwickelte [33], intramolekulare Variante der ‘Sulfid-Kontraktion’ (vgl. [12] und Teil VI dieser Reihe).

⁷¹) Fig. 24 erfasst zudem den analogen Aufbau der im Ring C nicht methylierten *B/C*-Komponente **71**.

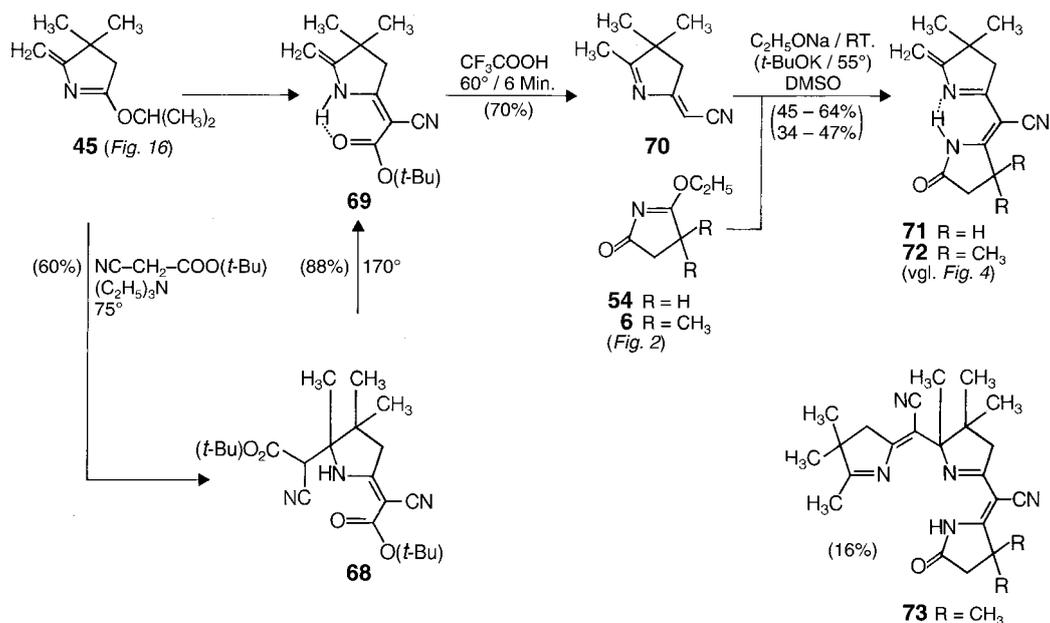


Fig. 24. It was only after the accomplishment of the first corrin synthesis that in our continuing exploratory studies on imido-ester-enamine condensations we finally succeeded in preparing the *B/C* components **72** and **71** by a route that, in essence, followed the original plan, namely, to create a hemicorrinoid *B/C* component by joining imino esters **45** and **6** with a C₂ unit derived from an acetate derivative, in this case, from NCCH₂COO(*t*-Bu). Surprising observations along this route were the propensity of intermediate **69** as well as the final product **72** to (reversibly) undergo addition reactions with the nucleophiles that are part of the processes of their own formation (see **68** and **73**). In contrast to the *B/C* component **2** prepared by *Route A* (cf. Fig. 4), the components **72** and **71** obtained *via Route B* did not become intermediates of an actually realized corrin synthesis, because just around the time they became accessible, *Route C* to the *B/C* component **2** *via* joining two molecules derived from enamide **1** *via* the ‘sulfide contraction’ method became feasible (cf. *Part VI* of this series)

Addition des K-enaminats von **70** an eine Ketimin-Form des primären Kondensationsprodukts **72** gebildet wird. Eine analoge nukleophile Sekundäraddition⁷²⁾ beherrschte übrigens auch das Reaktionsgeschehen bei der Herstellung des Enamin-cyano-esters **69**, dem Zwischenprodukt für die Vorbereitung der Kondensationskomponente **70**. Dort erwies es sich als präparativ vorteilhaft, die Kondensation des Imidoesters **45** mit

⁷²⁾ Vgl. die in den *Kap. C* und *D* besprochene nukleophile Addition von CN⁻-Ionen an die (als Zwischenprodukte zu vermutenden) Ketimin-Formen der ungesättigten Lactame **1** und [2], sowie *Fussnote 64*.

NCC₂COO(*t*-Bu) (durch Verwendung eines Überschusses an letzterem) über das Addukt **68** zu führen, da es sich gezeigt hatte, dass die Sekundäraddition (unter den verwendeten Reaktionsbedingungen, d.h. in Gegenwart des Katalysators Et₃N), vergleichbar rasch wie der primäre Kondensationsschritt abläuft. Aus dem Addukt **68** liess sich dann anschliessend der Ballast-Strukturteil pyrolytisch mühelos unter Bildung des gewünschten Kondensationsprodukts **69** wieder entfernen. Bei der Handhabung dieser letzteren Verbindung zeigte es sich, dass ihre exocyclische Methyliden-Gruppe ausserordentlich additionsfreudig ist; unvorsichtiges Umkristallisieren aus (vielleicht nicht ganz H₂O-freiem) (Et₂O/Pentan)-Gemisch an der Luft resultierte in teilweiser Hydratisierung dieser (C=C)-Bindung. Dementsprechend kritisch war auch die azidolytische Spaltung und Decarboxylierung der *t*-Bu-ester-Gruppe⁶⁸); sie gelang jedoch befriedigend unter exakter Einhaltung der in *Fig. 24* sowie im *Exper. Teil* angegebenen Reaktionsbedingungen. Das wiederum sehr empfindliche, durch Destillation isolierte (flüssige) Decarboxylierungsprodukt **70** lag nach ¹H-NMR-Spektrum eindeutig in der Ketimin-Form vor (vgl. die Diskussion in *Kap. D* und *Fussnote 34*); dagegen ist die im Formelbild **70** dargestellte Konfigurationen tentativ, sie wird durch eine relativ hohe (Vinyl/Allyl)-Kopplungskonstante nahegelegt.

Zum Einsatz in einer Synthese von entsprechenden Corrin-Komplexen war der in *Fig. 24* gezeigte Weg zur Herstellung von *B/C*-Komponenten des Typs **72** nicht mehr gelangt. Denn gerade um jene Zeit war im Rahmen der Arbeiten zur Synthese des Vitamins B₁₂ das Verfahren der ‘Sulfid-Kontraktion’ entwickelt worden, welches das Problem der Imidoester–Enamin-(C,C)-Verknüpfung auf überlegene Art löste und in der Folge die Ausarbeitung des sogenannten ‘*neuen Weges*’ zu Corrinen ermöglichte. Darüber wird *Teil VI* dieser Reihe orientieren.

Experimenteller Teil

Allgemeines⁷³). Generell stammen die bei einer beschriebenen Reaktionsstufe aufgeführten Produktcharakterisierungs-Daten, inklusive abgebildete Spektren, aus dem betreffenden Reaktionsansatz (‘Beschreibungsansatz’), sofern nicht anderes vermerkt. *Abkürzungen*. HV.: Hochvakuum ($\leq 0,1$ Torr); i.V.: im Vakuum; Lsgm.: Lösungsmittel; WV.: Wasserstrahl-Vakuum; Rf.: Rückfluss; RV.: Rotationsverdampfer; RT.: Raumtemperatur; DC: Dünnschicht-Chromatographie; GC: Gas-Chromatographie. DC: *Kieselgel G* für DC nach *Stahl (Merck)*, aktiviert bei ca. 130°; Aluminium-oxid neutral für DC (*Fluka*), aktiviert bei ca. 130°; das zur Entwicklung verwendete Lsgm. (bzw. Gemisch) ist jeweils angegeben, die Sichtbarmachung der Flecken erfolgte meist mit I₂-Dampf (in Versuchen aus [2][3] über Enamid-Derivate mit 1-proz. wässr. Lsg. von frisch diazotiertem 2,4-Dinitroanilin). In der Regel waren die zur anal. und spektroskopischen Charakterisierung gelangten Substanzen auf ihre Einheitlichkeit durch DC geprüft. Dickschicht-Chromatogrammatographie: Silicagel für die präp. Schichtchromatographie *Merck PF254* oder Aluminium-oxid *Merck P254*, 30–50 g pro Platte 20 × 20 cm, aktiviert 2 Std. bei 130°. *pK*-Bestimmungen: Im Laboratorium von Prof. *W. Simon* (Laboratorium für Organische Chemie (LOC), ETH) ausgeführt; *pK*(MCS) = *pK*-Werte scheinbarer Dissoziationskonstanten von Protonsäuren im Lösungsmittelsystem Dimethylcellosolve/H₂O (Gew.-Verhältnis 4 : 1); vgl. [78]. Schmp.: nicht korrigiert und, wenn nichts anderes vermerkt, in offenen Röhrchen bestimmt. UV-Spektren (bzw. UV/VIS -Spektren): aufgenommen in EtOH, wenn nichts anderes vermerkt; Lage der Absorptionsmaxima in nm, log ϵ -Werte in Klammern, Sch.: Schulter; *Cary Spektrograph* Modell 14.

⁷³) Diese allgemeinen Angaben gelten auch für *Exper. Teile* nachfolgender Arbeiten dieser Reihe.

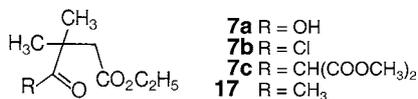
IR-Spektren: aufgenommen in CHCl_3 ($c = ca. 5\%$), wenn nichts anderes vermerkt; Lage der Absorptionsbanden in cm^{-1} , relative Intensität in Klammer (*ss*: sehr stark, *s*: stark, *m*: mittel, *w*: schwach, Sch.: Schulter); im allgemeinen sind nur ausgewählte, für die Konstitutionszuordnung signifikante Banden aufgeführt; *Perkin-Elmer*-Spektrographen Modelle 21 und 137 (NaCl-Prisma), und 257 und 125 (Gitter). NMR-Spektren: ^1H -NMR-Spektren aufgenommen in CDCl_3 , wenn nichts anderes vermerkt; δ -Werte in ppm, interner Standard Me_4Si (δ 0 ppm). In Klammern sind der Reihe nach aufgeführt: Signalstruktur (*s*: Singulett, *d*: Dublett, *t*: Triplett, *q*: Quadruplett, *m*: Multipllett, br.: breites, nicht strukturiertes Signal); Kopplungskonstanten *J* in Hz, durch Integration ermittelte Anzahl der H-Atome und (gegebenenfalls) Konstitutionszuordnung; es sind jeweils sämtliche Signale (bzw. Signal-Gruppen) des Spektrums aufgeführt; *Varian* Spektrometer *A 60* (60 MHz) und *HA 100* (100 MHz). Massenspektren (MS): Spezifische massen *m/z*, in Klammern Intensität in % relativ zu der Intensität des intensivsten Signals; *M*⁺: Molekular-Ion; es sind nur ausgewählte, als besonders charakteristische, oder für die Konstitutionszuordnung signifikante Signale angegeben; aufgenommen unter der Leitung von Dr. *J. Seibl* (LOC, ETH); Massenspektrometer *Hitachi RMU/6A* bzw. *0* mit Direktzuführung, Ionisationsenergie meist 70 eV; Temp. der Ionenquelle *ca.* 200°, wenn nichts anderes vermerkt. Molekulargewichtsbestimmungen: Im Laboratorium von Prof. *W. Simon* nach der thermoelektrischen Methode im jeweils angegebenen Lsgm. ausgeführt; zur Messmethodik vgl. [79]. Verbrennungsanalysen: Unter der Leitung von *W. Manser* (LOC, ETH) ausgeführt. H(akt)-Werte bedeuten Anzahl von 'aktiven' (=deprotonierbaren) H-Atomen im Molekül.

Die Reihenfolge und Anordnung der nachfolgenden Versuchsbeschreibungen entspricht der Reihenfolge der einzelnen Kap. A bis E sowie der Reaktionsschemata in den Fig. 1–24 im allg. Teil dieser Publikation.

A. Ursprüngliche Versuche zum Aufbau hemicorrinoider B/C-Komponenten aus α,α -Dimethylsuccinimid. Reaktionen in Fig. 2: Alle in der Fig. 2 formulierten Reaktionen sind im Rahmen des Kap. E beschrieben (vgl. unten).

B. Synthese des hemicorrinoiden Lactams **2**, dem Vorläufer der B/C-Komponente **3**. Reaktionen in Fig. 5 [1][5].

$7 \rightarrow 17 \rightarrow 16$: β,β -Dimethylävlavulinsäure: β,β -Dimethylbernsteinsäure-anhydrid [16] (128 g) wurde mit 92 g (2,0 mol) H_2O -freiem EtOH 4 Std. unter Rf. erhitzt. Nach Absaugen von überschüssigem EtOH verblieben 180 g eines farblosen, langsam kristallisierenden Produkts, welches man 3mal aus Hexan umkristallisierte wurde: 132,0 g (76%) β,β -Dimethylbernsteinsäure-ethyl-ester (**7a**) Klotzige, farblose Kristalle. Schmp. 68°. Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$: C 55,16, H 8,10; gef.: C 54,94, H 7,97. pK(MCS) 7,4. Äquiv.-Gew.: gef.: 169.



Monoester **7a** (28,0 g, 0,161 mol) erwärmte man mit 23,0 g (0,193 mol) SOCl_2 4 Std. auf 60°. Hierauf saugte man das überschüssige SOCl_2 bis zur Gewichtskonstanz i. RV. ab und setzte das Produkt (31,0 g Säure-chlorid **7b** als farbloses Öl) ohne weitere Reinigung in die nachfolgende Kondensation ein. Hierzu löste man 4,3 g (0,177 mol) Mg-Späne [18] unter Zusatz von einigen Tropfen CCl_4 in 50 ml H_2O -freiem MeOH (H_2 -Entwicklung), versetzte die Lsg. von $(\text{MeO})_2\text{Mg}$ mit 25,7 g (0,194 mol) Malonsäure-dimethyl-ester und 250 ml H_2O -freien Xylol und engte das klare Gemisch zur Entfernung von überschüssigem MeOH auf *ca.* 200 ml ein. Zur erhaltenen Lsg. tropfte man bei 50° innert *ca.* 30 Min. unter starkem Rühren das in 30 ml gelöste, oben beschriebene rohe Säure-chlorid **7b** zu (Ausscheidung des zähflüssigen Produkts gegen Ende des Zutropfens) und liess über Nacht bei RT. stehen. Man zersetzte hierauf das Gemisch durch Schütteln mit 100 ml 2N H_2SO_4 bei 0°, trennte die org. Phase ab und wusch dieselbe 2mal mit Eiswasser und zuletzt mit eiskalter, ges. KHCO_3 -Lsg. Die Destillation des farblosen Rohprodukts (56,0 g) lieferte 44,0 g (95% bez. auf **7a**) Keto-tricarbonsäure-triester **7c** als farbloses, zähflüssiges Öl, Sdp. 133–138°/0,05 Torr. Zur Analyse wurde eine Probe aus einem Kugelrohr

re-distilliert. Anal. gef.: C 54,30, H 6,98. In grösseren Ansätzen (*ca.* 1 mol) wurden um 80% liegende Ausbeuten erzielt.

Zur partiellen Hydrolyse und Decarboxylierung wurde ein Gemisch von 22,5 g **7c** und 50 ml H₂O in einem 100 ml-Schüttelautoklaven innert 30 Min. auf 190° erhitzt und weitere 30 Min. bei dieser Temp. belassen [19]. Man kühlte mit H₂O rasch ab und liess das gebildete CO₂⁷⁴⁾ entweichen. Die zweiphasigen Gemische aus zwei gleich durchgeführten Ansätzen nahm man in Et₂O auf und entfernte saure Anteile durch Waschen mit eiskalter KHCO₃-Lsg. Die Destillation des Rohprodukts (23,5 g) ergab 21,5 g (80%) farblosen β,β-Dimethylävlinsäure-ester **17**. Sdp. 85–88°/11 Torr⁷⁵⁾. Zur Analyse gelangte eine redestillierte Probe (*n*_D²⁰ = 1,4290). Anal. ber. für C₉H₁₆O₃: C 62,76, H 9,36; gef.: C 62,52, H 9,49.

2,4-Dinitrophenylhydrazon von **17**. Schmp. 90–91° (4mal umkristallisiert aus wässr. EtOH). Anal. ber. für C₁₅H₂₀N₄O₆: C 51,13, H 5,72; gef.: C 50,88, H 6,13.

Zur Hydrolyse wurden 7,70 g (44,8 mmol) **17** in einer Lsg. von 2,4 g (60 mmol) NaOH in 40 ml MeOH/H₂O 1:1 1 Std. unter Rf. erhitzt. Nach dem Abkühlen säuerte man mit 2N H₂SO₄ an, sättigte mit NaCl, extrahierte mit Et₂O, wusch die ätherischen Lsgn. 3mal mit ges. NaCl-Lsg., trocknete (Na₂SO₄) und befreite das nach Entfernung von Et₂O erhaltene Rohprodukt von zurückgehaltenem H₂O durch 2maliges Absaugen von je 100 ml Benzol. Das Produkt (6,26 g) kristallisierte bei 0° langsam durch. Dreimaliges Umkristallisieren aus CH₂Cl₂/Hexan bei 0° bis –20° lieferte 5,28 g (82%) β,β-Dimethylävlinsäure (**16**). Farblose Nadeln. Schmp. 44°⁷⁶⁾. Die Säure ist unzersetzt bei 11 Torr destillierbar. Sdp. 133–135°. Zur Analyse gelangte eine destillierte Probe. Anal. ber. für C₇H₁₂O₃: C 58,31, H 8,39; gef.: C 58,41, H 8,55. IR: 1710s, schwache Sch. bei 1760/1790. ¹H-NMR: 1,22 (s, 6 H); 2,07 (s, 3 H); 2,53 (s, 2 H); *ca.* 10,5 (br. s, 1 H). pK (MCS) 6,9. Äquiv.-Gew.: gef.: 148 (ber.: 144).

16 → **22**: β,β-Dimethylävlinsäure-pseudochlorid **22**. Verbindung **16** (5,00 g, 34,7 mmol) wurde mit 5,00 g (42,0 mmol) SOCl₂ 4 Std. auf 50° erwärmt und anschliessend über Nacht bei RT. stehen gelassen. Man saugte das überschüssige SOCl₂ von der farblosen Kristallmasse i.V. bei RT. ab und kristallisierte den Rückstand (5,60 g) 3mal aus je 10 ml Hexan bei 0°: 5,20 g (93%) **22**. Farblose Kristalle. Schmp. 85–88°. Zur Analyse gelangte eine bei 60°/0,05 Torr sublimierte Probe. Anal. ber. für C₇H₁₁ClO₂: C 51,70, H 6,82, Cl 21,80; gef.: C 51,88, H 6,82, Cl 21,80. IR: 1812s mit Sch. bei 1800s und sehr schwacher Andeutung einer Bande bei 1710. ¹H-NMR: 1,18 (s, 3 H); 1,35 (s, 3 H); 1,92 (s, 3 H); AB-System 2,25/2,87 (*J* = 17, 2 H).

22 → **21**: Enol-lacton **21** aus **22**. Eine Lsg. von 6,53 g **22** in *ca.* 100 ml Benzol wurde mit 8,3 g Et₃N 8 Std. unter Rf. erhitzt. Man kühlte hierauf mit Eis, nutschte ab, wusch den Filterkuchen 4mal mit warmem Hexan, entfernte das Lsgm. der vereinigten Lsgn. bei 80°/*ca.* 140 Torr und destillierte den Rückstand. Man erhielt 3,2 g (63%) des bei 64–65°/10 Torr siedenden Enol-lactons **21** (IR-Spektrum identisch mit Spektrum der nachstehend beschriebenen Probe).

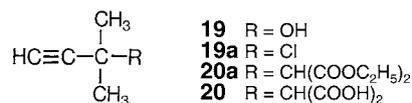
Zur Charakterisierung war eine 2mal destillierte Probe gelangt, die durch 5stündiges Erhitzen von **22** in Benzol/Pyridin 6:1 gewonnen worden war (Ausb. 35%; 16% Ausgangsmaterial): Sdp. 64–66°/11 Torr. *n*_D²⁰ = 1,4511. UV: Endabsorption, log ε (210 nm) 3,6. IR: 1800s, 1673s mit Sch. bei 1710w. ¹H-NMR: 1,32 (s, 6 H); 2,50 (s, 2 H); 4,28 (*d*, *J* ≈ 3, 1 H); 4,65 (*d*, *J* ≈ 3, 1 H). Anal. ber. für C₇H₁₀O₂: C 66,64, H 7,99; gef.: C 66,68, H 7,99.

19 → **20** → **21**: Enol-lacton **21** aus 2,2-Dimethylbut-3-in-1,1-dicarbonensäure (**20**) [22]. Die Dicarbonensäure **20** wurde in 0,5 kg Mengen nach Vorschrift von [20][21] ausgehend von käuflichem 2-Methylbut-3-in-2-ol (**19**; Fluka, CH) wie folgt hergestellt:

19 → **19a**: HCl, CaCl₂, RT., 53%.

19a → **20a**: CH₂(COOEt)₂, EtONa, EtOH, 80°, 44%.

20a → **20**: NaOH, H₂O, EtOH, 90°, 92%.



⁷⁴⁾ Spitzendruck bei Reaktionstemp. und halber Füllung *ca.* 80 atü.

⁷⁵⁾ [16a]: Sdp. 106°/20 Torr.

⁷⁶⁾ Die Säure wurde von Blaise [16a] als nicht kristallisierende Flüssigkeit beschrieben.

Eine 2mal aus Benzol umkristallisierte und 76 Std. bei RT./0,001 Torr getrocknete Probe von **20** (Schmp. 97–99°) zeigte folgende Spektren: IR (Nujol): 3295*m*, 1700*s* (br.). ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 1,39 (s, 6 H); 2,85 (s, 1 H); 3,32 (s, 1 H); ca. 9,5–12,5 (br., 2 H).

20 → **21**: In einem 250 ml-Schliffkolben mit Destillationsaufsatz schmolz man 59,5 g **20** (1mal aus Benzol umkristallisiert, Schmp. 95–97°). Bei ca. 150° trat Decarboxylierung ein (bei grossen Ansätzen verlief diese mitunter stürmisch; Wasserkühlung bereithalten!). Nach dem Abklingen der CO₂-Entwicklung fügte man ca. 2 mg H₂O-freie TsOH zu und destillierte das leicht gelblich gefärbte Reaktionsprodukt bei Normaldruck (Sdp. ca. 170–220°). Das Rohdestillat (39,9 g) wurde unter Zusatz einer Spur TsOH i. WV. über eine 10-cm-Vigreux-Kolonnen redestilliert. Nach einem Vorlauf (3,5 g; Sdp. bis 66°/12 Torr) wurden 27,0 g (61%) einer farblosen Hauptfraktion (Sdp. 66–72°/12 Torr) aufgefangen, deren IR- und ¹H-NMR-Spektrum mit den Spektren des aus **22** gewonnenen Enol-lactons **21** (vgl. oben) identisch waren.

17 → **18** → **1**: 4,4-Dimethyl-5-methylidenpyrrolidin-2-on ('Enamid' **1**). Enamid **1** aus **17**. Ein Gemisch von 30,0 g (0,174 mol) **17**, 30,0 g (1,74 mol) flüssigem NH₃ und 30 ml EtOH wurde in einem 150-ml-Autoklaven 6 Std. auf 185–200° erhitzt. Nach Abkühlen auf –50° nahm man das Gemisch in EtOH auf, entfernte i. RV. das überschüssige NH₃, engte bei 20–30° auf ein Volumen von ca. 35 ml ein und entfernte das bei der Reaktion entstandene H₂O durch mehrmaliges Aufnehmen in Portionen von ca. 50 ml Benzol und Absaugen desselben bei 20–30°. Das farblose kristallisierte Rohprodukt wurde in ca. 100 ml Hexan aufgeschlämmt, abgenutscht und 2mal mit je ca. 20 ml Hexan gewaschen. Nach Trocknen i. HV. bei RT. erhielt man 19,5 g (79%) 5-Amino-4,4,5-trimethylpyrrolidin-2-on (**18**) als farblose, schwach nach NH₃ riechende, unter Zers. (NH₃-Entwicklung) zwischen 85–95° schmelzende Kristalle, welche direkt weiter verarbeitet wurden. Zur Analyse von **18** war eine 3mal aus CH₂Cl₂/Hexan umkristallisierte, 24 Std. bei ca. 20°/0,05 Torr getrocknete, bei 90–95° sich zersetzende Probe gelangt. IR: 3450*m* (scharf), 3250*m* (br.). 1695*s*. ¹H-NMR: 1,10, 1,14 (2*s*, 6 H); 1,32 (s, 3 H); 1,7 (br. *s*, 2 H); 2,22 (s, 2 H); 7,0 (br., 1 H); die Analysenprobe enthielt geringe Mengen von Fremdkomponenten (Tautomeren?): schwache Begleitsignale um 2,2 und 1,3 ppm im NMR-Spektrum und schwache Andeutungen von Banden bei 1630 und 1600 cm⁻¹ im IR-Spektrum. Anal. ber. für C₇H₁₄N₂O: C 59,12, H 9,92, N 19,70; gef. C 59,02, H 9,93, N 19,62.

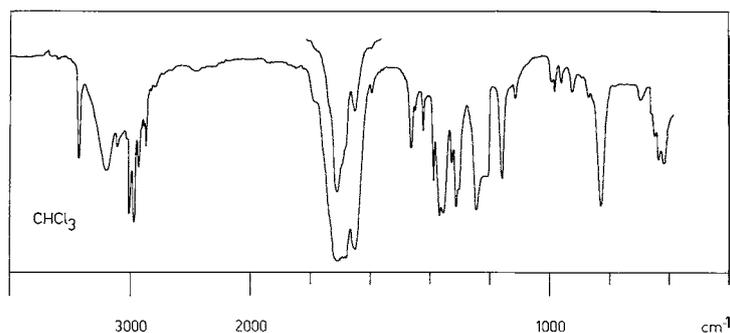
Rohes Amino-lactam **18** (23,0 g; Schmp. 85–95°) wurde in einen Wurstkolben 30 Min. im Ölbad auf 120–140° erhitzt. Nach Abklingen der anfänglich starken NH₃-Entwicklung wurde destilliert: 19,5 g farbloses in der Vorlage rasch durchkristallisierendes Öl, Sdp. 120–123°/11 Torr; nach 3maligem Umkristallisieren aus je ca. 20 ml Hexan: 16,9 g (84%) farbloses Enamid **1**. Schmp. 77–79°. Zur Charakterisierung von **1** war eine bei 60°/0,05 Torr sublimierte Probe (Schmp. 79–80°) gelangt, die auf dem ursprünglichen Wege **11** → **1** gewonnen worden war. Anal. ber. für C₇H₁₁NO: C 67,17, H 8,86, N 11,19; gef.: C 67,07, H 8,95, N 11,14. UV: 225 (3, 94). IR: 3425, 3200, 3105, 3005, 2970, 2925, 2870, 1710*s* (mit schwachen Sch. um 1735, 1695 und 1685), 1650, 1595, 1463, 1448, 1421, 1387, 1378, 1355, 1325, 1312, 1302 (Sch.), 1157, 1112, 993, 982, 960, 923, 870, 828; vgl. Fig. 25. ¹H-NMR: 1,28 (s, 6 H); 2,33 (s, 2 H); 4,09, 4,32 (2*d*, *J* = 2,5, je 1 H); ca. 9,0 (br., 1 H). Mol-Gew. in AcOEt (*c* = 0,583 mg/g Lsgm.; ca. 30°): gef.: 136 (ber.: 125).⁷⁷⁾

Enamid **1** aus Enol-lacton **21**. In einem 250-ml-Claisen-Kolben wurden ca. 150 g flüssiges NH₃ einkondensiert, anschliessend innert ca. 15 Min. 60,0 g **21** zugetropft (nachgewaschen mit wenig Et₂O) und das Gemisch 5 Std. zwischen –35° und –45° gehalten (Zwischenprodukt kristallisiert aus). Nach langsamem Entweichenlassen von NH₃ über Nacht destillierte man anderntags bei 11 Torr direkt aus dem Kolben, wobei die Intensität der Mantelkühlung so reguliert wurde, dass der Vorlauf (H₂O) ins Vakuum übergang und anschliessend bei der Destillation des Reaktionsprodukts im Abflussrohr keine Kristallisation eintrat. Man erhielt 57 g (96%) bei 124–126°/11 Torr siedendes, in der Vorlage durchkristallisierendes **1**. Schmp. 77–80°.

Die im Laufe der synthetischen Arbeiten über Corrine benötigten, grossen Mengen (> kg) an **1** wurden hauptsächlich nach dem von **20** ausgehenden, über das Enol-lacton **21** führende Verfahren hergestellt⁷⁸⁾. Das Enamid **1** ist eine bezüglich längerem Aufbewahren nur bedingt stabile Verbindung.

⁷⁷⁾ Dieses IR-Spektrum stammt von einer aus **21** gewonnenen Probe.

⁷⁸⁾ Die Herstellung grosser Nachschubmengen des Enamids **1** nach dieser Methode verdanken wir Dr. K. Meyer und Walter Fuhrer (vgl. Fussnote 20) sowie Hans Grossmann (ETH).

Fig. 25. IR-Spektrum von **1** in CHCl_3 ⁷⁷⁾

Alte Proben enthielten vielfach wechselnde Mengen des Hydratisierungsproduktes **24** und des Dimerisierungsproduktes **40**. Eine einfache Reinigungsmöglichkeit solcher Proben ist die Sublimation bei ca. 60°/0,05 Torr.

Reaktionen in Fig. 6 [2]. 22 → 23. Isolierung des β,β -Dimethylävlinsäure-amids (23**):** In 12,5 ml (3,62 mmol) einer 0,29N Lsg. von NH_3 in Benzol (ges. bei RT.) wurden 591 mg (3,64 mmol) **22** gelöst. Die anfänglich klare Lsg. trübte sich bald und es bildete sich ein weisser Niederschlag. Nach 48 Std. wurde derselbe abgenutscht, 2mal mit wenig Benzol gewaschen und dann 3mal mit je 5 ml warmem CH_2Cl_2 extrahiert, wobei das unlösliche NH_4Cl auf der Nutsche blieb und das gebildete Säure-amid in Lsg. ging. Nach Entfernung des CH_2Cl_2 i.V. bei 30° kristallisierte man den Rückstand (145 mg) 3mal aus CH_2Cl_2 /Hexan: 128 mg (25%) **23**. Farblose Kristalle. Schmp. 99–102°. IR: 3520 m , 3410 m , 3200 w , 1705 s (Sch.), 1680 s , Amid(II)-Bande bei 1595 m . $^1\text{H-NMR}$: 1,26 (s, 6 H); 2,21 (s, 3 H); 2,49 (s, 2 H); 5,8 (br., 2 H). Anal. ber. für $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C 58,72, H 9,15, N 9,78; gef.: C 58,65, H 9,08, N 9,80.

Aus dem benzolischen Filtrat des Reaktionsgemisches gewann man nach Entfernung des Benzols i. RV. 403 mg kristallisiertes Material, das nach Sublimation bei 60°/0,05 Torr (Schmp. 85–86°) bei der Mischprobe mit **22** keine Depression des Schmp. zeigte. Bei einem analog durchgeführten Ansatz, bei welchem jedoch pro Mol **22** 2 Mol NH_3 in Benzol zum Einsatz gelangten, wurde neben NH_4Cl ausschliesslich das Hydroxy-lactam **24** isoliert (Identifikation nach Schmp., Mischprobe und IR-Spektrum).

22 → 24: 5-Hydroxy-4,4,5-trimethylpyrrolidin-2-on (24**).** Eine Lsg. von 803 mg (4,93 mmol) **22** in 8 ml MeOH versetzte man bei RT. langsam mit 4,0 ml (ca. 25 mmol) einer 6,2N Lsg. von NH_3 in MeOH (ges. Lsg. bei RT.), wobei man eine leichte Erwärmung feststellte. Nach 5tägigem Stehen bei RT. saugte man das MeOH i.V. bei 20–30° ab, extrahierte das verbliebene farblose Pulver auf einer Glasfilternutsche 3mal mit je 10 ml warmem CH_2Cl_2 und dampfte die klare Extraktlsg. bei 20–30° i.V. zur Trockne ein. 3malige Umkristallisation des farblosen Rückstands (705 mg) aus CH_2Cl_2 /Hexan lieferte 550 mg (78%) **24**. Farblose Plättchen. Schmp. 102–104°. Zur Analyse gelangte eine 24 Std. bei ca. 20°/0,05 Torr getrocknete Probe vom gleichen Schmp. IR: 3610 w (scharf), 3500–3200 m , 1695 s , keine weitere Bande bis 1480. $^1\text{H-NMR}$: 1,05, 1,14 (2s, 6 H); 1,38 (s, 3 H); AB -Signalgruppe 1,82/2,11/2,44/2,72 ($J = 17$, 2 H); 4,65 (s, 1 H, OH); 7,54 (s, 1 H, Amid). Anal. ber. für $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C 58,72, H 9,15, N 9,78; gef.: C 58,90, H 9,41, N 9,82.

23 → 24: β,β -Dimethylävlinsäure-amid (**23**; 77 mg) wurde in 1,0 ml 0,1N NaOH bei RT. gelöst. Nach 3 Min. Stehenlassen neutralisierte man mit 1,0 ml 0,1N HCl, entfernte das Lsgm. i. RV. bei ca. 40° und extrahierte den festen Rückstand mit warmem CH_2Cl_2 auf einer Glasfilternutsche. Das Produkt (77 mg) war nach Schmp., Mischprobe und IR-Spektrum identisch mit **24**. Eine analoge Behandlung von **23** mit 0,1N HCl (statt NaOH) lieferte unverändertes Ausgangsmaterial zurück.

23 → 1 ← 24: Halbstündiges Erhitzen von **23** auf 130° (klare Schmelze) und anschliessende Sublimation bei 90°/0,05 Torr lieferte kristallisiertes Enamid **1** in über 90% Ausb. (Identifikation durch Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum). Zur Überführung von **24** in **1** wurden 200 mg **24** bei 90–100°/

0,05 Torr sublimiert. Nach 1 Std. hatten sich in der Kühlzone (10–20°) 165 mg (94%) farblose Kristalle abgesetzt, welche nach Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum mit **1** identisch waren.

*Beobachtung zum Verlauf der Alkohololyse des β,β -Dimethylävalinsäure-pseudochlorids **22**:* Pseudosäurechlorid **22** (485 mg, 2,97 mmol) wurde in 4 ml MeOH gelöst, bei RT. mit 0,58 ml (3,60 mmol) einer 6,2N methanolischen NH_3 -Lsg. versetzt und das Gemisch nach 3 Min. auf Eis gegossen. Die Aufarbeitung (Et_2O /Eiswasser) und Destillation des Rohprodukts (441 mg) ergab 320 mg (68%) eines campherartig riechenden farblosen Öls. Sdp. 80–83°/11 Torr. IR: 1775s, 1735 m, 1707 m. Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$: C 60,74, H 8,93; gef.: C 60,75, H 8,94. Nach NMR-Spektrum und GC lag ein (4:1)-Gemisch β,β -Dimethylävalinsäure-pseudo-methyl-ester/ β,β -Dimethylävalinsäure-methyl-ester vor. $^1\text{H-NMR}$: Signale des Pseudo-methyl-esters (Intensität ca. 80%): 1,08, 1,14 (2s, 2 Me); 1,43 (s, Me); AB-Signalgruppe 2,00/2,27/2,58/2,86 ($J \sim 17$, CH_2); 3,35 (s, MeO); Signale des Methyl-esters (Intensität ca. 20%): 1,22 (s, 2 Me), 2,19 (s, MeCO); 2,58 (s, überlagert mit Signal von Pseudoester); 3,62 (s, COOMe). GC (*Apiezon L* auf *Celite* und *Emulphor-O* auf *Celite*): 2 Piks im Verhältnis 4:1, intensiveres Signal höhere Retention.

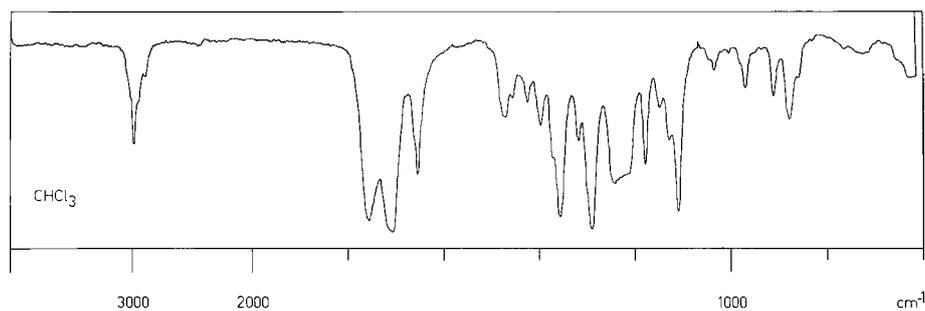
Die Umsetzung von **22** mit MeOH in Gegenwart von MeOK (1,1 Äquiv. in MeOH, 0°, 3 Min.) ergab ein Ester-Gemisch, dessen IR-Spektrum mit jenem von obigem Gemisch nahezu identisch war. Dagegen wurde nach Umsetzung des Pseudochlorids mit *t*-BuOK in *t*-BuOH bei –10 bis 0° während 5 Min. ausschliesslich der offene *t*-Butyl-ester der β,β -Dimethylävalinsäure isoliert (Ausb. 72%, Sdp. 90–95°/11 Torr, n_D^{20} 1,4277; gemäss Verbr.-Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$; IR: 1723s, 1708s).

Reaktionen in Fig. 7 [2][5]. **1** + **22** \rightarrow **25**: *N*-Acylierung von **1**. Man übergoss 12,51 g (0,10 mol) **1** mit 100 ml (0,10 mol) einer 1N Lsg. von *t*-BuOK in *t*-BuOH. Dabei entstand unter leichter Selbsterwärmung vorerst eine klare Lsg., woraus in der Kälte das K-Salz von **1** in feinen Nadeln auszufallen begann. Zur Isolierung dieses Salzes wurde vorerst bei ca. 80° i. RV. möglichst viel *t*-BuOH (ca. 70 ml) abgesaugt und der feste Rückstand anschliessend bei 100°/0,1 Torr bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (ca. 10 Std.; Kühlfalle öfters gewechselt). Der Rückstand (16,35 g farbloses K-Salz) wurde unter ständigem Rühren innert ca. 30 Min. portionenweise als Pulver in eine auf ca. –10° gekühlte Lsg. von 16,26 g (0,1 mol) **22** in 100 ml H_2O -freiem MeCN eingetragen. Dabei bildete sich eine milchig-trübe Lsg., welche man anschliessend 2 Std. unter Temp.-Anstieg von –10° auf RT. weiterrührte (Reaktionsgemisch neutral). Man nutschte das angefallene KCl über *Celite* ab, wusch mit MeCN nach, und dampfte das hellgelbe klare Filtrat bei ca. 40° i. RV. ein. Der Rückstand (27,1 g hellgelbes, zähes Öl) wurde in 50 ml warmem Hexan gelöst und durch Abkühlen kristallisiert (18,3 g). Dreimaliges Umkristallisieren aus Hexan (das erste Mal nach Behandlung mit wenig Aktivkohle) lieferte 16,1 g (64%) *N*-Acylierungsprodukt **25** als farblose Nadeln. Schmp. 61–62°. Das aus den Mutterlaugen zusammengefasste Material destillierte man im *Hickman*-Kolben und kristallisierte das Destillat (Sdp. 120–123°/0,1 Torr; 5,85 g) 3mal aus Hexan. Dabei fielen weitere 4,05 g farbloses kristallisiertes Produkt an, das nach Schmp. und Mischschmp. mit dem durch direkte Kristallisation gewonnenen Produkt identisch war (Gesamtausb. 81%). UV: 242 (3,47), $\log \epsilon$ (220 nm) 3,77. IR: 1765s, 1710s, 1655m, etc.; vgl. Fig. 26. $^1\text{H-NMR}$: 1,25 (2s fast koinzident, 12 H); 2,21 (s, 3 H); 2,42 (s, 2 H); 3,29 (s, 2 H); 4,69 (d, $J=2$, 1 H); 5,72 (d, $J=2$, 1 H). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C 66,91, H 8,42, N 5,57; gef.: C 66,51, H 8,37, N 5,50.

Die Reaktion von **22** mit dem Umsetzungsprodukt von äquimolaren Mengen **1** und $(\text{EtO})_2\text{Mg}$ in siedendem Et_2O ergab hauptsächlich β,β -Dimethylävalinsäure-ethyl-ester **17** (s. Fig. 5) nebst einem Gemisch bestehend aus dem dimeren Enamid **40** (s. Fig. 15) und dem *N*-Acylierungsprodukt **25**, und dem *C*-Acylierungsprodukt **26**. Ein ähnliches Resultat wurde mit Diglym als Acylierungslsgm. erhalten (Ausb. an **26** ca. 3%). Die Reaktion von **22** mit dem aus dem K-Salz von **1** mit AgBF_4 gewonnenen Ag-Salz von **1** in MeCN bei 0° bis ca. 25° führte zu **40** als Hauptprodukt.

25 \rightarrow **26**: *C*-Acylenamid **26** durch thermisch induzierte (*N* \rightarrow *C*)-Acyumlagerung: 1. *Orientierende Versuche*: Je 100 mg **25** wurden unter N_2 im 2-ml-Glasrohr eingeschmolzen und im Sublimierblock erhitzt. Der Umsatz zu **26** wurde UV-spektroskopisch durch Ermittlung der Extinktion des Rohprodukts bei 283 nm ermittelt (100%: $\log \epsilon$ 4,30).

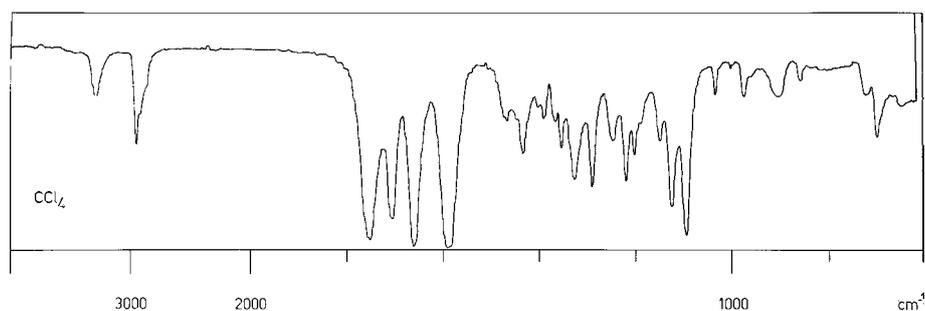
2. *Präp. Versuche*: *N*-Acylenamid **25** (9,01 g) wurde in Portionen von je ca. 1,5 g i.V. im 5-ml-Glasrohr eingeschmolzen und jeweils 15 Min. im Sublimierblock bei Ofentemp. von 290 (± 2)° erhitzt. Die als braune zähflüssige Öle anfallenden Rohprodukte wurden vereinigt und 3mal aus CH_2Cl_2 /Hexan kristallisiert: 2,58 g (29%) **26**. Hellgelbe Plättchen. Schmp. 109°. Das Material der vereinigten

Fig. 26. IR-Spektrum von **25** in CHCl_3

Reaktionstemp. [°]	Reaktionsdauer [Std.]	ϵ (283 nm)	$\log \epsilon$ (283 nm)	% an 26
200	15	1000	3,00	5
200	15	3890	3,59	20
250	0,25	4786	3,68	24
250	1	5623	3,75	28
250	3	3162	3,50	16
290	0,25	6457	3,81	33

Mutterlaugen lieferte bei der Destillation bei 11 Torr 2,04 g einer farblosen kristallisierenden Fraktion (Sdp. 115–123°/11 Torr), aus welcher durch 2maliges Umkristallisieren aus Hexan 1,42 g (32%) farbloses Enamid **1** wiedergewonnen wurden. Zur Charakterisierung von **26** gelangte eine mit Hilfe von Aktivkohle gereinigte, 4mal aus CH_2Cl_2 /Hexan umkristallisierte und 24 Std. bei ca. 25°/0,05 Torr getrocknete Probe. Schmp. 109–110°. UV: 283 (4,30). IR (CCl_4): 3300 m , 1752 s , 1705 s , 1665 s , 1590 s , etc., vgl. Fig. 27. IR-Verdünnungsreihe in CCl_4 ($c = 5, 2, 0,3$ und 0,03%): Struktur und Intensität der (NH)-Bande bei 3300 cm^{-1} konzentrationsunabhängig. $^1\text{H-NMR}$: 1,18 (s, 6 H); 1,30 (s, 6 H); 2,18 (s, 3 H); 2,29 (s, 2 H); 2,74 (s, 2 H); 5,31 (s, 1 H); ca. 10 (br., 1 H). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$: C 66,90, H 8,42, N 5,57; gef.: C 66,89, H 7,95, N 5,47.

Zehnständiges Erhitzen des *N*-Acyl-enamids **25** in CH_2Cl_2 unter Rf. in Gegenwart einer katalytischen Menge Benzolsulfonsäure lieferte das dimere Enamid **40** (87%) nebst dem Enol-lacton **21** (82%). Versuche zur ($\text{N} \rightarrow \text{C}$)-Acylumlagerung mit ZnCl_2 (Benzol, Rückfluss) oder $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Et_2O , RT.) waren erfolglos (UV).

Fig. 27. IR-Spektrum von **26** in CCl_4

25 → **26**: C-Acyl-enamid **26** durch lichtinduzierte (*N* → *C*)-Acylumlagerung: 1. Orientierende Versuche. a) In stationärer Reaktionslg.: Hanau-Labortauchlampe mit Hg-Niederdruckbrenner NK 6/20, Hauptemission bei 254 nm, Strahlungsfluss 0,9 Watt, konzentrisch angeordnet in Wasserkühlmantel aus Quarz und 150 ml Dreihals-Reaktionsgefäß; 1,0proz. Lsg. (Gew.-%) von **25** in Cyclohexan (*puriss.* optisch rein, *Fluka AG*, Buchs): unter N₂; Reaktionstemp. ca. 75°.

Belichtungsdauer [Std.]	ϵ (283 nm)	$\log \epsilon$ (283 nm)	Ausb. [%] von 26
1,5	1698	3,23	8
3,5	3548	3,55	18
5,5	5012	3,70	25
7	5754	3,76	29
10	6457	3,81	33
13,5	7244	3,86	36

Das Ergebnis einer entsprechenden Versuchsreihe in EtOH bei 75° war ähnlich, ebenso jenes einer Versuchsreihe in EtOH bei 20°. In 5proz., statt 1proz. (ethanolischer) Lsg. verlief die Umlagerung bedeutend langsamer (20°, nach 22 Std. $\log \epsilon$ (283 nm) 3,57 entsprechend 19% Umsatz).

b) Im Durchflussverfahren. Die zu belichtende Lsg. durchströmte kontinuierlich eine Teflon-Kapillare (0,6 mm lichter Durchm., 0,3 mm Wandstärke) von 10 m Länge (gesamtes Kapillarvolumen 0,483 ml), welche in zwei Lagen auf den Hg-Niederdruckbrenner NK 6/20 (vgl. oben) gewickelt und darauf mit einer Al-Folie fixiert war. Die Strömungsgeschwindigkeit wurde durch ein verstellbares Niveau-Gefäß reguliert. Die Temp. stellte sich nach einer Anlaufzeit von ca. 15 Min. auf 50–70° ein. $c = 0,025$ Gew.-% in Cyclohexan, $T = 60 (\pm 10)^\circ$; Belichtungsdauer in Min.: mittlere Verweilzeit im Reaktionsraum, berechnet aus Durchflussmenge.

Belichtungsdauer [Min.]	ϵ (283 nm)	$\log \epsilon$ (283 nm)	ϵ (212 nm)	$\log \epsilon$ (212 nm)
0	0×10^4	–	$9,75 \times 10^3$	3,99
0,048	1,87	4,27	8,55	3,93
0,064	2,50	4,40	8,60	3,93
0,088	3,88	4,59	8,00	3,90
0,142	5,50	4,74	7,25	3,86
0,262	8,00	4,90	5,25	3,72
0,387	9,45	4,98	4,30	3,63
0,670	9,00	4,95	3,75	3,57
1,15	6,88	4,84	4,25	3,63

c) Testversuch: Photochemischer Zerfall von **26**. Durchflussverfahren wie oben beschrieben; $c = 0,02\%$ in Cyclohexan, $T = 60 (\pm 10)^\circ$

Belichtungsdauer [Min.]	ϵ (283 nm)	$\log \epsilon$ (283 nm)
0	$19,6 \times 10^3$	4,29
0,063	17,1	4,23
0,079	16,8	4,23
0,097	16,5	4,22
0,171	15,5	4,19
0,254	14,7	4,17
0,442	12,3	4,09
0,821	9,4	3,97

2. *Präp. Herstellung von 26 im Durchflussverfahren.* Die benützte Apparatur gestattete, die sehr verdünnten Lsg. kontinuierlich zu belichten und das Lsgm. zurückzugewinnen. Aus einem in der Höhe verstellbaren 10-l-Niveau-Gefäss strömte die zu belichtende Lsg. durch eine Teflon-Kapillare (0,3 mm) in einen 3-l-Rundkolben mit Destillieraufsatz, welcher durch eine Kalotte beheizt wurde und aus welchem man durch kontinuierliche Destillation das reine Lsgm. wiedergewann. Als Lichtquelle im Reaktor diente eine stabförmige, 68-cm-lange 30-W-Hg-Niederdrucklampe mit nahezu monochromatischer UV-Emission von 254 nm mit einem Strahlungsfluss von 15 W (Hanau NN 30/89 S). Sie ruhte konzentrisch in einem praktisch anliegenden Quarzrohr, um welches in einer Lage 120 Windungen eines 14-m-langen Quarzrohres von 2,8 mm Durchmesser und 0,9 mm Wandstärke in eng anliegenden Spiralen verliefen. Diese, den eigentlichen Reaktionsraum darstellende Quarzspirale hatte ein Volumen von 85 ml. Die ganze Quarz-Apparatur befand sich in einem vernickelten, reflektierenden Metallrohr, durch welches von unten nach oben ein Luftstrom zur Kühlung durchgeleitet wurde. Zur Belichtung gelangte eine 0,1-proz. Lsg. von **25** in optisch reinem Cyclohexan. Durch Vorversuche war festgestellt worden, dass die optimale Verweilzeit (Umsatz 48%) in diesem (präp.) Reaktor 8,5–9,0 Min. betrug, was einer Strömungsgeschwindigkeit von 600 ml/Std. entsprach. Temp. beim Eintritt in den Reaktor: 28°, Temp. beim Austritt: 73°.

a) *Charakterisierungsansatz:* Die bestrahlte Lsg. (1,5 l; aus 1,50 g **25**) ergab nach Abdestillieren des Cyclohexans und Trocknen i.V. 1,50 g gelb gefärbtes, kristallisierendes Öl, das nach DC (AcOEt) 5 Komponenten enthielt: R_f ca. 0,9 (intensiv; **25**), ca. 0,8 (intensiv; **26**), ca. 0,5 (schwach, isomeres Umlagerungsprodukt **28**), ca. 0,1 (schwach), und Startfleck (schwach). Dieses Rohprodukt (1,4 g) wurde in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 70 g Silicagel (nicht mit H_2O desaktiviert) chromatographiert. *Fractionen 1–7:* eluiert mit Benzol/ Et_2O 3:1; 926 mg (farblos); *Fr. 8* und *9:* Et_2O , 104 mg (farblos); *Fr. 10–12:* AcOEt; 74 mg (gelblich); *Fr. 13:* MeOH; 220 mg (gelb). Aus dem Material der *Fr. 1–7* konnten durch Kristallisation aus CH_2Cl_2 /Hexan 568 mg (41%) von **26** in Form farbloser Plättchen isoliert werden (Schmp. 107–110°; nach Schmp., Mischschmp., UV- und IR-Spektren identisch mit denjenigen des durch thermische (N → C)-Acylumlagerung hergestellten Materials; vgl. oben). Die Destillation des Mutterlaugenmaterials im Kugelrohr bei 120–130°/0,05 Torr lieferte 380 mg farbloses kristallisierendes Destillat, das, aus wenig Hexan kristallisiert, 325 mg (23%) von **25** ergab (Schmp. 59–60°; identifiziert durch Mischschmp. und IR-Spektrum). Aus den *Fr. 10–12* wurde nach tagelangem Stehen bei RT. eine kristallisierte Fraktion gewonnen, welche nach 3maligem Umkristallisieren aus CH_2Cl_2 15 mg (ca. 1%) des isomeren Umlagerungsprodukts **28** (Schmp. 158°) ergab.

Nebenprodukt **28** (s. Fig. 8), charakterisiert in einem Voransatz, 8 Std. bei RT./0,05 Torr getrocknete Probe. Schmp. 158°. UV: 271 (4,33). IR: 3330m (br.), 1708s, 1675–1685s, 1607s, 1505–1515s etc. $^1\text{H-NMR}$: 1,30 (s, 12 H); 2,24, 2,26 (2s, 3 + 2 H); 2,66 (s, 2 H); 6,48 (s, 1 H); ca. 8,7 (br. s, 1 H). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C 66,90, H 8,42, N 5,57; gef.: C 66,76, H 8,42, N 5,39.

Das Produkt **28** nahm bei der katalytischen Hydrierung mit Pd/C (10%) in AcOEt rasch 1 Mol H_2 auf und lieferte ein einheitliches Dihydro-Derivat (Ausb. $\geq 80\%$) mit folgenden Daten: UV: 280 (2,30). IR: 3450m (NH), 1740s (Fünfring-Carbonyl), 1710s (MeCO), 1670s (Amid-(C=O)). $^1\text{H-NMR}$: 1,00, 1,15, 1,35, 1,37 (4s, 4 Me); 1,8–2,9 (m, überlagert durch (CH_2CO) -s bei 2,22 und (CH_2) -s bei 2,50, insgesamt 7 H); 4,15–4,60 (m, 1 H); ca. 6 (br., 1 H). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C 66,37, H 9,15, N 5,53; gef.: C 66,55, H 9,19, N 5,41.

Das Pyrolyse-Rohprodukt einer Dihydro-Derivat-Probe (240°/1 Std.) zeigte im DC neben einem schwachen Edukt-Fleck zwei intensive Flecken mit den R_f -Werten von **24** und **1**.

b) *Beispiel eines Nachschubansatzes.* Das aus 14,5 l im Durchflussverfahren belichteter Lsg. gewonnene Rohprodukt (14,5 g) wurde in 14 ml Et_2O gelöst und während 2 Tagen bei -5° stehen gelassen, wobei 4,10 g **26** auskristallisierten. Die Mutterlauge wurde i.V. eingedampft, in wenig CH_2Cl_2 gelöst und mit soviel Hexan versetzt, bis sich die Lsg. bei RT. gerade eben trübte. Nach Animpfen kristallisierten während 2 Tage weitere 1,71 g **26** aus. Die Kristallisate wurden vereinigt und 3mal (das 1. Mal unter Zusatz von wenig Aktivkohle) aus CH_2Cl_2 /Hexan umkristallisiert, wobei man 5,55 g (38%) **26** als farblose Plättchen (Schmp. 109°) gewann.

1 + **21** → **26**: N-Acyl-enamid **26** durch thermisch induzierte C-Acylierung von **1** mit Enol-lacton **21**⁷⁹): Zur Produktion grösserer Mengen von **26** nach diesem Verfahren wurden jeweils mehrere Ansätze in

kleinerem Masstab durchgeführt und die vereinigten Rohprodukte gemeinsam aufgearbeitet. In einem typischen Ansatz schmolz man ein Gemisch von 20,0 g **1** und 80,0 g **21** in einem nach Spülung mit N₂ zugeschmolzenen Pyrex-Glasrohr (Dimensionen: 110/1,85 cm; Wandstärke 1,75 mm, Leervolumen mindestens ca. 50%) und erhitzte das Rohr im offenen Bombenrohrfen auf 320° (Ofentemp.) während 36 (± 3) Min. Die Erhitzungsdauer erwies sich als kritisch und von den apparativen Gegebenheiten abhängig. Man hielt sich bezüglich der Reaktionsdauer an die Erfahrung, 'dass in den auf Grund UV-spektroskopischer Kontrolle gut verlaufenen Ansätzen war jeweils die ins Dunkelbraune gehende Verfärbung des Reaktionsgemisches bei Reaktionsabbruch gerade soweit fortgeschritten, dass der Rohrinhalt bei starkem Gegenlicht eben gerade noch durchsichtig blieb' [5]). Die Rohprodukte solcher Ansätze enthielten auf Grund der UV-Extinktionskontrolle bei 283 nm **26** in durchschnittlich 55% Ausb. (bez. auf **1**). Die vereinigten Rohprodukte aus 12 Ansätzen obiger Art (240 g **1** + 893 g **21**) unterwarf man einer Destillation im Claisen-Kolben bei 11 Torr, woraus 849 g (Sdp. bis 155°, Badtemp. bis 230°) Destillat (überschüssige Edukte **21** und **1**⁸⁰) und 284 g Destillationsrückstand resultierten. Diesen löste man in CH₂Cl₂, wusch die Lsg. mit 2,5proz. K₂CO₃-Lsg. und anschliessend mit H₂O, trocknete (Na₂SO₄), filtrierte über Kohle und Celite, entfernte das Lsgm., nahm den Rückstand (266 g) in 50 ml CH₂Cl₂ auf, versetzte mit 250 ml Hexan und liess über Nacht bei 0° stehen. 1. Kristallisat: 111,4 g, gelb, Schmp. 112–114° (gewaschen mit Gemisch von 25 ml CH₂Cl₂ und 125 ml Hexan). 2. Kristallisat: 22,0 g, braun, Schmp. 102–110°.

Umkristallisation der vereinigten Kristallisate aus CH₂Cl₂/Hexan (gelöst in ca. 100 ml, eingeengt auf ca. die Volumenhälfte, in einem Guss mit 250 ml Hexan versetzt und über Nacht bei 0° belassen) lieferte 127,7 g (26% bez. auf **1**) **26** (Schmp. 113–115°). In einem der Ansätze war das auf solche Weise erhaltene Produkt durch Mischschmp., IR-, UV- und NMR-Spektrum mit einer aus **25** gewonnenen Probe von **26** identifiziert worden.

26 → **27**: *Bicyclisches Hydroxy-lactam 27*: C-Acyl-enamid **26** (1,264 g, 5,045 mmol) wurde in 20 ml einer 6,5N Lsg. von NH₃ in H₂O-freiem MeOH (ges. bei RT.) gelöst und 3 Tage bei ca. 25° stehen gelassen. Nach vollständigem Absaugen des Lsgm. i.V. bei ca. 30° extrahierte man den festen farblosen Rückstand 2mal mit je ca. 5 ml warmem Hexan und kristallisierte den unlöslichen Teil (1,091 g) 2mal aus CH₂Cl₂/Hexan: 1,015 g (80%) **27**. Farblose Kristalle. Schmp. 163–168° (Zers.; von der Erhitzungsdauer abhängig). Zur Charakterisierung war in einem Voransatz eine während 24 Std. bei 25°/0,05 Torr getrocknete Probe, Schmp. 165–170° (Zers.), gelangt. UV: 348 (4,55), 281 (3,83), Sch.-Andeutung um 335 (4,37). IR: 3620w (OH), um 3250w (br., NH), 1735s (Sch.), 1720s, 1650s, 1596s, 1572s (br.), 1530s, etc. ¹H-NMR: 1,03 (s, 3 H); 1,12 (s, 3 H); 1,30 (s, 6 H); 1,41 (s, 3 H); 2,35 (s, 2 H); AB-System 2,34/2,76 (J ~ 16, 2 H); 4,96 (s, 1 H); 6,82 (s, OH, NH). Anal. ber. für C₁₄H₂₂N₂O₂: C 67,17, H 8,86, N 11,19; gef.: C 66,96, H 8,93, N 11,54.

Der Schmp. der Verbindung ist nicht charakteristisch. In gewissen Ansätzen war ein Produkt erhalten worden, das bei 125–130° schmolz. Analysedaten, IR- und NMR-Spektrum einer solchen Probe waren mit denjenigen der oben beschriebenen Probe identisch.

Bei Nachschub-Ansätzen (z.B. ausgehend von 50 g **26**) engte man das methanolisch-ammoniakalische Gemisch auf dem handwarmem Wasserbad vorsichtig bis zur breiigen Aufschlammung ein, kühlte dann auf 0°, nutschte das Kristallisat ab, wusch dieses mit wenig kaltem H₂O-freiem MeOH und trocknete es bei 11 Torr/RT. Zusammen mit Zweitkristallisaten betrug die erreichte Ausbeute über 80%. Das so gewonnene, gut getrocknete Material wurde direkt zur H₂O-Abspaltung **27** → **2** verwendet. In einem der Ansätze wurde aus der Mutterlauge ein Nebenprodukt isoliert (Schmp. 164–166°, 2mal kristallisiert aus CH₂Cl₂/Hexan), in welchem es sich nach UV- und NMR-Spektrum vermutlich um die dem Hauptprodukt **27** entsprechende Amino-Verbindung (NH₂ statt OH) handelte⁸¹).

⁷⁹) Nach diesem Verfahren [5] wurde ab 1965 der grösste Teil des für Corrin-Synthesen bis 1969 verwendeten C-Acyl-enamids **26** hergestellt (vgl. Fussnote 20).

⁸⁰) Je nach Bedarf für die weitere Produktion wurde dieses Destillat jeweils durch fraktionierende Destillation in die Komponenten aufgetrennt oder gesamthaft auf Enamid **1** hin verarbeitet (vgl. Ammonolyse **21** → **1**).

⁸¹) Vgl. [5], S. 75.

27 → **2**: *Bicyclisches Lactam 2*: *Charakterisierungsansatz*. Fein pulverisiertes Hydroxy-lactam **27** (2,50 g, 10,0 mmol) wurde in 30 ml (10,5 mmol) einer 0,35N Lsg. von *t*-BuOK in H₂O-freiem *t*-BuOH aufgeschlämmt und das Gemisch unter N₂ 1,5 Std. am Rückfluss⁸²) erhitzt. Die homogene, schwach gelbe Lsg. goss man auf ca. 100 ml eiskalte ges. KHCO₃-Lsg., extrahierte 4mal mit CH₂Cl₂, wusch die Auszüge 2mal mit ges. NaCl-Lsg. und entfernte nach Filtration durch Watte das Lsgm. i. RV. Die Kristallisation des Rückstandes (2,3 g) aus einem Gemisch von CH₂Cl₂ (wenig) und Hexan ergab 1,475 g **2** (Schmp. 148–150°); 2malige Kristallisation (0,48 g; Schmp. 138–145°; und 0,10 g, Schmp. 125–136°) und anschliessende Umkristallisation des Materials aus der Mutterlauge ergab weitere 490 mg **2** (Schmp. 148–150°; gesamthaft 1,96 g, 85%). Das DC dieses Materials (Silicagel, Benzol/Et₂O 1:1) zeigte im UV-Licht einen intensiven fluoreszierenden Hauptfleck neben einem schwachen, langsamer laufenden Fleck (vgl. Tautomerie-Gleichgewicht **2** ↔ **2a**). Zur Charakterisierung gelangte eine 3mal umkristallisierte und anschliessend bei 150°/0,01 Torr fraktioniert sublimierte, farblose Probe, Schmp. 161–162° (Nebenfleck im DC nur noch sehr schwach angedeutet). Anal. ber. für C₁₄H₂₀N₂O: C 72,38, H 8,68, N 12,06; gef.: C 72,42, H 8,60, N 12,06. Mol.-Gew. (thermoelektrisch, AcOEt, 30°, *c* = 5,711 mg/g Lsgm.): gef.: 225 (ber.: 232). UV: 251 (3,76), 260 (3,79), 272 (3,76), 319 (4,13), log *ε* (220 nm) 3,98; Andeutungen von Sch. um 337 (4,04), 357 (3,89) und 375 (3,72). IR (*c* ≈ 5%): 3200*w* (br.), 1718*s* mit Sch. bei 1730*s*, 1645*s*, 1632*s*, 1592*m*, 1525*s*, 858*m*; vgl. Fig. 28; Bandenstruktur und Intensität der (NH)-Region in CCl₄-Lsg. (breite Bande um 3180); bei den 3 Konzentrationen 1, 0,3 und 0,03% nahezu unverändert (intramolekulare H-Brücke). ¹H-NMR: 1,20 (*s*, 6 H); 1,32 (*s*, 6 H); 2,38 (*s* scharf, 2 H, CH₂ im Lactam-Ring); 2,59 (*s* schwach verbreitert, 2 H, CH₂ von Dihydropyrrol); 4,50 (*s* schwach verbreitert, 1 H); 5,04, 5,08 (2*s* scharf, 2 H); ca. 10 (sehr br., NH) (Signale von **2a** nicht sichtbar).

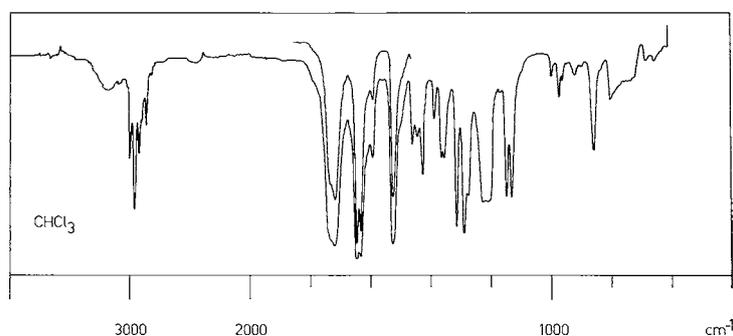


Fig. 28. IR-Spektrum von **2** in CHCl₃

Das in farblosen Nadeln kristallisierende Lactam **2** ist nicht übermässig stabil (im Kühlschrank aufzubewahren). Beim längeren Stehenlassen bei RT. verfärbt es sich gelblich, wobei das DC (Al₂O₃; Benzol/AcOEt 7:1, *R_f* ca. 0,3) den etwas langsamer laufenden Nebenfleck des luftempfindlichen Tautomeren **2a** in zunehmender Intensität zeigt (vgl. Fig. 9).

27 → **2**: *Beispiel eines Nachschub-Ansatzes* [5]. 111,4 g Verbindung **27** (0,446 mol) wurde pulverisiert, in 900 ml (2mal über K destilliertem) *t*-BuOH aufgeschlämmt und zusammen mit 448 ml (0,47 mol) 1,05N *t*-BuOK-Lsg. 90 Min. am Rückfluss unter N₂ erhitzt (Gelb-Färbung). Hierauf entfernte man das Lsgm. i.V., versetzte mit ges. wässr. KHCO₃-Lsg. und extrahierte erschöpfend mit CH₂Cl₂. Aus den getrockneten (Na₂SO₄) Auszügen destillierte man das Lsgm. bis zur eben eintretenden Kristallisation ab und versetzte sofort mit der ca. 10fachen Menge Hexan. Kristallisation bei ca. 0° über Nacht, Waschen der filtrierte Kristalle mit CH₂Cl₂/Hexan 1:10 und Trocknen bei 100°/HV. lieferte 86,8 g (84%) farblos kristallisiertes **2**. Schmp. 155–158° (IR-Spektrum nahezu identisch mit jenem der Analysenprobe). Aus der Mutterlauge liessen sich weitere 7,1 g Material vom Schmp. 138–142°

⁸²) Ein analoger, jedoch 18 Std. bei RT. durchgeführter Ansatz lieferte das Edukt zurück.

gewinnen. Kristallisate aus Mutterlaugen wurden jeweils durch Umkristallisation aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$ ca. 1:10 gereinigt.

27 → **2**: Durch thermisch induzierte H_2O -Abspaltung. Eine Lsg. von 900 mg **27** in 15 ml Xylol wurde am H_2O -Abscheider 5 Std. unter Rückfluss erhitzt (Abscheidung von H_2O beobachtbar). Nach Absaugen des Lsgm. i. RV. bei ca. 70° verblieben 850 mg einer tiefgelb gefärbten Masse. Diese nahm man in CH_2Cl_2 auf, filtrierte durch eine mit 1,5 g Silicagel beschickte Säule, behandelte mit Aktivkohle und kristallisierte 5mal aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$: 470 mg (56%) hellgelbe Nadeln, Schmp. $147\text{--}150^\circ$ (unverändert nach weiterem Umkristallisieren). In analog durchgeführten Voransätzen waren Proben von verschiedenen Schmp. zur Charakterisierung gelangt (z.B. $132\text{--}134^\circ$ bzw. $147\text{--}148^\circ$). Die spektroskopischen Daten solcher Proben in Lsg. stimmten mit jenen der (später) durch H_2O -Abspaltung mit *t*-BuOK gewonnenen Analyseproben von **2** (vgl. oben) überein. Die DC-Prüfung der Rohprodukte aus der thermischen Dehydratisierung zeigte u.a. einen regelmässig auftretenden Nebenproduktfleck, dessen Verhalten dem in der Folge eigens zu Vergleichszwecken hergestellten Umlagerungsprodukt **37** (vgl. in Fig. 12) entsprach.

C. Chemische Eigenschaften von 2: Reaktionen in Fig. 9 [6]. Tautomerie-Gleichgewicht $2 \leftrightarrow 2a$. – Isolierung des tautomeren Lactams **2a⁸³). Eine Lsg. von 1,00 g **2** in 15 ml frisch über basischem Al_2O_3 (Woelm, Akt. I) filtriertem CH_2Cl_2 wurde mit einer Spur ($\leq 0,01$ Mol.-Äquiv.) CF_3COOH versetzt und 45 Min. bei RT. unter N_2 stehen gelassen. Hierauf gab man zur gelblichen Lsg. 150 mg unlösliche (in CH_2Cl_2 quellende) Polymerbase (Dimethylamino)methylpolystyrol⁸⁴) zu, schüttelte 30 Min., filtrierte unter N_2 ab und entfernte das Lsgm. des Filtrats bei $30^\circ/11$ Torr. Den Rückstand (960 mg) chromatographierte man an der 150fachen Menge Al_2O_3 (Woelm, neutral, Akt III) in einer Stufensäule bei 0° unter N_2 mit Benzol/AcOEt 7:1. Aus den Fr. 1–6 (635 mg) gewann man insgesamt 550 mg **2**. Schmp. $156\text{--}158^\circ$ (identifiziert mit DC, UV- und IR-Spektrum). Fr. 10 und 11 (122 bzw. 89 mg) bestanden nach DC aus einheitlichem Tautomeren **2b**; die IR-Spektren der beiden Fraktionen waren gleich. Die farblose Fr. 10 kristallisierte durch und zeigte nach 6 Std. Trocknen bei RT./HV. folgende Eigenschaften: Schmp. $92\text{--}94^\circ$. R_f (Al_2O_3 , Benzol/AcOEt 7:1) 0,3 (**2**: 0,5). UV (in CH_2Cl_2 ; vor Gebrauch über basischem Al_2O_3 filtriert): 266 (4,15), schwache Andeutung einer Sch. um 300 (ca. 3,93). IR (CHCl_3 ; vor Gebrauch über basischem Al_2O_3 filtriert): 3270w (br., NH), 1711s (mit Sch.-Andeutung bei ca. 1700), 1670s (mit schwachen Sch. bei 1655m), 1650w und 1640w, 1600w; keine Methyliden-Bande um 850. $^1\text{H-NMR}$: (60 MHz, CDCl_3 ; vor Gebrauch über basischem Al_2O_3 filtriert): 1,16 (s, 6 H); 1,32 (s, 6 H); 2,12 (s, 3 H); 2,35 (s scharf, 2 H, CH_2 von Lactam-Ring); 5,19, 5,68 (2s schwach verbreitert, 2 H, CH_2 =). Dieses Spektrum war nach Vereinigung von Material aus den Fr. 10 und 11 aufgenommen worden. Es zeigte neben den angegebenen, sauberen Hauptsignalen und sehr schwachen Kontaminationssignalen um 1,0–1,5 und 2,1–2,3 ppm die Singulette von **2** bei 1,33, 2,37, 2,60, 4,52, 5,05, 5,08 ppm mit einer Relativintensität von ca. 10%. Das Tautomere **2a** ist gegenüber Säurespuren und Luft äusserst instabil (rasche Braunfärbung an der Luft). Versuche zur Umkristallisation der Kristalle aus Fr. 10 waren – wohl deshalb – nicht gelungen. NMR-Spektren, die entweder von **2** oder von **2a** in Gegenwart einer Spur CF_3COOH aufgenommen wurden (Einblasen von CF_3COOH -Dampf aus Pipette, Äquilibrierdauer ca. 1 Std., Aufnahmetemp. ca. 38° , in CDCl_3 , 100 MHz), waren nahezu gleich und zeigten die voneinander leicht differenzierbaren Signale der beiden Tautomeren im Verhältnis von ca. 1:1 (rel. Int. von zusätzlichen Fremdsignalen um 1,0–3,0 ppm ca. 7%). In einem präp. Rückäquilibrierungsansatz $2a \leftrightarrow 2$ (116 mg frisch bereitetes **2a** in 5 ml AcOEt mit Spur CF_3COOH bei RT., 45 Min., Behandlung mit Polymerbase⁸⁴) und anschliessende Chromatographie bei 0° unter N_2 ; vgl. oben) wurden 36% **2** in kristalliner Form gewonnen (Schmp., UV, IR, DC) nebst 35% DC-einheitlichen Chromatogramm-Fractionen, die nach DC, UV- und IR-Spektrum einheitliches **2a** enthielten. Auf Grund der beobachteten Gleichgewichtslage $2 \rightleftharpoons 2a$ ist die hohe Ausbeute an **2** bei dessen Herstellung bemerkenswert (vgl. Bemerkungen im allg. Teil).**

⁸³) Vgl. [6]; mitbearbeitet von R. Portmann, Diplomarbeit ETH (1968).

⁸⁴) Die 'Polymerbase' enthielt $1,84 \times 10^{-3}$ Mol.-Äquiv. Base pro g (Titration mit HCl in CH_2Cl_2) und war vor Gebrauch 6 Std. bei $100^\circ/\text{ca. } 0,001$ Torr getrocknet worden. Ihre Herstellung verdanken wir Dr. J. Schreiber, ETH; die 'Polymerbase' ist heute kommerziell erhältlich (Fluka AG, CH-Buchs).

Reaktionen in Fig. 10 [6]. **2** → **31**: Bromierung von **2** mit N-Bromosuccinimid (NBS)⁸⁵. Zu einer auf -70° gekühlten Lsg. von 232 mg (1,00 mmol) **2** in 2,5 ml CH_2Cl_2 gab man unter Rühren und unter N_2 während 45 Min. eine Lsg. von 200 mg NBS in 6 ml CH_2Cl_2 . Nach 45 Min. Rühren bei $0-25^\circ$ versetzte man mit 40 ml Hexan, filtrierte ab, engte das Filtrat ein und filtrierte nochmals. Den Rückstand (338 mg, nach DC noch etwas NBS enthaltend) chromatographierte man an einer kurzen Säule Al_2O_3 (Woelm, neutral, Akt. III; Benzol/ AcOEt 10:1) und kristallisierte das nunmehr noch DC-einheitliche Produkt (291 mg; 93%) aus Aceton/Hexan: 230 mg (74%) **31**. Schmp. $136-138^\circ$. UV-Spektrum identisch mit jenem der Analysenprobe. Zur Charakterisierung war in einem Voransatz eine zusätzlich bei $130^\circ/\text{ca.}$ 0,001 Torr sublimierte und anschliessend nochmals aus Aceton/Hexan umkristallisierte Probe vom Schmp. $143-144^\circ$ gelangt (DC: Alox PF 254 Merck; Benzol/AcOEt 10:1; R_f 0,7). UV: 262 (3,88), 271 (3,91), 281 (3,84), 341 (4,15); Sch.-Andeutungen um 356 (ca. 4,08) und 375 (ca. 3,90). IR: 3180_w (br.), $1736-1726_s$ (br. Doppelbande), 1702_w (Sch.), 1636_s mit Sch. bei 1645_s und 1625_m ; keine Methyliden-Bande um 850. $^1\text{H-NMR}$: 1,22 (s, 6 H); 1,35 (s, 6 H); 2,41 (s, 2 H); 2,73 (s, schwach verbreitert, 2 H); 5,16 (s, 1 H); 5,59 (s, schwach verbreitert, 1 H). MS.: 312 (45, M^+ , ^{81}Br), 310 (50, M^+ , ^{79}Br), 313 (8), 298 (15), 297 (96, $[M-\text{CH}_3]^+$, ^{81}Br), 296 (16), 295 (100, $[M-\text{CH}_3]^+$, ^{79}Br). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}$: C 54,03, H 6,15, N 9,00, Br 25,68; gef.: C 54,08, H 6,15, N 9,05, Br 25,25.

Das NMR-Spektrum von **31** in Gegenwart einer Spur CF_3COOH (Bedingungen, bei denen die Lactame **2** und **2a** äquilibrieren, vgl. oben) war gegenüber dem beschriebenen Spektrum unverändert; d.h. bei **31** findet im Gegensatz zu **2** unter diesen Bedingungen keine Tautomerisierung statt (Feststellgrenze ca. 3%). Die Position des Br-Substituenten in **31** folgt *per exclusionem* aus der konstitutionell eindeutigen Herstellung von **34** (vgl. unten). Die hohe chemische Verschiebung eines Vinyl-H-Signals im NMR-Spektrum von **31** (5,59 gegenüber 4,53, 5,04 oder 5,08 ppm in **2**) belegt diese Zuordnung. Die Annahme der (Z)-Konfiguration an der exocyclischen Pyrrolring-(C=C)-Bindung stützt sich auf die Tatsache, dass im NMR-Spektrum von **31** beide *Singulette* der geminalen Me-Gruppen gegenüber **2** unverschoben sind (vgl. die Verschiebung des Signals der geminalen Me-Gruppen des Lactam-Rings im isomeren Bromo-lactam **34** sowie die entsprechende Situation bei Derivaten des monocyclischen Enamids **1** (Kap. D und Teil VI dieser Reihe)).

2 → **32**: Cyanierung des Lactams **2**⁸⁶. In einer Lsg. von 464 mg (2,0 mmol) **2** in 7 ml MeOH gab man 143 mg (2,2 mmol) KCN, brachte dieses durch kurzes Erwärmen auf ca. 40° in Lsg. und liess 4 Tage bei RT. stehen. Zur Aufarbeitung wurden 129 mg (2,4 mmol) frisch (durch Alkohol und Et_2O aus wässr. Lsg.) gefälltes NH_4Cl zugegeben, nach Rühren und Filtrieren das Lsgm. i. RV. entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 gelöst, die Lsg. über *Celite* filtriert und das Rohprodukt (550 mg) aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$ 1:13 kristallisiert: 405 mg (78%) farblose Kristalle, deren IR-Spektrum mit jenem der Analyseprobe identisch waren. Der Schmp. derart erhaltenen Materials in einem analogen Ansatz lag bei $125-126^\circ$. Zur Charakterisierung war eine 2mal aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$ umkristallisierte Probe vom Schmp. $127-128^\circ$ gelangt (DC (Silicagel; Benzol/AcOEt 4:1); R_f 0,5). UV: 288 (4,30) mit Plateau-Absorption $330-350$ (ca. 2,9). IR: 3230_w (br.), $1745/1725_s$, 1650_s mit Sch. bei 1655 , 1567_s ; keine Methyliden-Bande um 850. $^1\text{H-NMR}$: 1,05 (s, 3 H); 1,33 (s, 6 H); 1,53 (s, 3 H); 2,40 (s, 2 H); 2,45/2,75 (AB-System, $J = 16$, 2 H); 5,04 (s, 1 H); alle Signale scharf; (NH)-Signal bis zu 15 ppm nicht erkennbar. Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$: C 69,46, H 8,16, N 16,21; gef.: C 69,23, H 8,26, N 16,16. Mol.-Gew.: gef.: 261 (CH_2Cl_2 , 30° , $c = 1$, 8302 mg/g Lsgm.), ber.: 259.

32 → **33**: Bromierung von **32** mit NBS. Eine Lsg. von 1,036 g (4,00 mmol) **32** in 10 ml CH_2Cl_2 (über Al_2O_3 basisch Akt. I filtriert) wurde unter Rühren bei -70° unter N_2 tropfenweise während 1 Std. mit einer Lsg. von 750 mg (4,22 mmol) NBS in 25 ml CH_2Cl_2 versetzt, dabei fiel ein weisser Niederschlag aus. Nach 2 Std. Rühren bei RT. gab man 50 ml Hexan zur trüben Lsg., filtrierte den dabei ausfallenden Niederschlag ab, nahm den Rückstand in Hexan/ CH_2Cl_2 7:1 auf, filtrierte erneut (Entfernung von unlöslichem Succinimid), engte das Filtrat ein und kristallisierte den Rückstand (1,41 g) 2mal aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$: 1,13 g (83,5%) farbloses **33**. Schmp. $118-120^\circ$. Aus der Mutterlauge kristallisierten weitere 162 mg (12%) eines leicht gelblichen, jedoch nach Schmp., IR- und UV-Spektrum mit **33**

⁸⁵) Über ein entsprechendes Monoiodo-Derivat von **2** vgl. [37] und Teil VI dieser Reihe.

⁸⁶) Das bicyclische Cyano-lactam **32** ist Zwischenprodukt der Synthese der B/C-Komponente **2** nach der Sulfid-Kontraktion; vgl. [12] und Teil VI dieser Reihe.

identischen Kristallisats. Zur Analyse gelangte eine 5 Tage bei RT/HV. getrocknete Probe (DC (Silicagel; Benzol/AcOEt 1:1); R_f 0,7). UV: 307 (4,18). IR: um 3100 w (br.), CN-Bande bei 2220 (äusserst schwach), 1726 s mit Sch. bei 1750 m , 1602 s . $^1\text{H-NMR}$: 1,07 (s , 3 H); 1,32 (s , 3 H); 1,53 (s , 3 H); 1,56 (s , 6 H); 2,47 (s , 2 H); 2,87 (s , 2 H); um 12,4 (br., $ca.$ 1 H). MS: 339 (3, M^+ , ^{81}Br), 337 (3, M^+ , ^{79}Br), 324/322 (11), 312/310 (9), 244 (25), 232 (38), 217 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}$: C 53,26, H 5,96, N 12,43, Br 23,63; gef.: C 53,35, H 6,09, N 12,47, Br 23,97.

33 \rightarrow **34** + **34a**: *Decyanierung von 33*. Verbindung **33** (2,286 g, 6,75 mmol) wurde mit 34,4 ml (14,4 mmol 87) einer 0,42M Lsg. von *t*-BuOK in *t*-BuOH versetzt und unter N_2 und Lichtausschluss sowie zeitweiligem Schütteln 88 Std. bei RT. stehen gelassen. Hierauf wurde das heterogene Gemisch i. RV. bei $ca.$ 50° vom grössten Teil des Lsgm. befreit und bei 0° durch Ausschütteln mit Et_2O , 1N KHCO_3 - und ges. KCl-Lsg. aufgearbeitet. Das Rohprodukt (1,98 g) war nach DC ein nahezu reines Gemisch **34/34a** 4:1 (bestätigt durch UV- und IR-Spektrum). Man chromatographierte an der 100fachen Menge Silicagel (Merck; 0,05–0,2 mm) mit Benzol/AcOEt 10:1 und gewann aus der rascher laufenden, hellgelben Zone 1,15 g hellgelbes Öl; dieses wurde in H_2O -freiem Et_2O (vorher über Na destilliert) aufgenommen und durch Zugabe von Hexan und Animpfen (Kristalle aus einem Voransatz) kristallisiert: 974 mg (46,5%) gelbliches Kristallisat, UV- und IR-Spektren identisch mit denjenigen der Charakterisierungsprobe von **34**. Zur Charakterisierung von **34** war in einem Voransatz eine 2mal aus Hexan umkristallisierte, 72 Std. bei RT/HV. getrocknete Probe vom Schmp. 96–98° gelangt (DC (Silicagel; Benzol/AcOEt 4:1); R_f 0,6; vgl. unten). Die im obigen Chromatogramm anschliessend an **34** eluierten, nach DC vorwiegend **34a** enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und auf zwei Dickschichtplatten (je 20 \times 20 cm, 30 g Silicagel, PF 254 Merck, Benzol/AcOEt 4:1) chromatographiert. Das Produkt (R_f 0,3–0,4) wurde mit H_2O -freiem MeOH herausgelöst, das Lsgm. abgesaugt, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen, filtriert und das Produkt des Filtrats über Nacht bei RT/HV. getrocknet: 380 mg (18%) DC-einheitliches **34a** als zähflüssiges gelbes Öl. Zur Charakterisierung gelangte eine 24 Std. bei 50°/HV. getrocknete Probe (DC (Silicagel, PF 254 Merck; Benzol/AcOEt); R_f 0,4; vgl. unten).

Bromo-lactam 34: UV: 333 (4,14), schwachen Sch.-Andeutungen um 320 (4,10), 345 (4,07) und 364 (3,80). IR (CHCl_3 ; vor Gebrauch über basischem Al_2O_3 , Akt. I, filtriert 88): um 3100 w (br.), 1725 s mit Sch. bei 1753 m und 1690 w , 1646 m , 1597 s ; Methyliden-Bande bei 867 m . $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): 1,20 (s , 2 Me von Dihydropyrrolone); 1,58 (s , 2 Me von Lactam); 2,37 (s scharf, 2 H); 2,79 (s schwach verbreitert, 2 H); 4,55 und 5,13 (2 s beide schwach verbreitert, 2 H, CH_2); um 11 ($ca.$ 1 H, nur aus Integration erkennbar); sehr schwache Kontaminations-Singulette bei 2,17, 2,30. NMR-Spektrum von **34** in CDCl_3 : vgl. unten. MS: 312 (20, M^+ , ^{81}Br), 310 (20, M^+ , ^{79}Br), 298 (15), 297/295 (100, $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$). Anal. ber.: C 54,03, H 6,15, N 9,00, Br 25,68; gef.: C 54,01, H 6,33, N 9,07, Br 25,54.

Bromo-lactam 34a (ölig): UV: 265 (4,12), Sch.-Andeutungen um 275 (4,12)/285 (4,11) und 297 (4,05). IR: 3160 w (br.), 1708 s , 1625 s , 1600 m . $^1\text{H-NMR}$: 1,18 (s , 6 H); 1,59 (s , 6 H); 2,12 (s , 3 H, Ketimin-Me); 2,46 (s , 2 H); 6,14 (s , scharf, 1 H, $\text{CH}_2=$); $ca.$ 11,4 (br., NH); keine Fremdsignale. MS: 312/310 (17, M^+), 297/295 (40), 232 (17), 231 (100, $[\text{M} - \text{Br}]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}$: C 54,03, H 6,15, N 9,00, Br 25,68; gef.: C 53,52, H 6,29, N 8,49, Br 26,97.

34 \leftrightarrow **34a**: *Säurekatalysierte Äquibrierung von 34*. Von einer nach DC, Schmp., UV- und IR-Spektrum reinen Probe von **34** wurde in CDCl_3 , das unmittelbar vor Gebrauch über basischem Al_2O_3 (Akt. I) filtriert worden war, das NMR-Spektrum (60 MHz) aufgenommen: 1,20 (s , 6 H); 1,58 (s , 6 H); 2,49 (s , 2 H); 2,84 (s , schwach verbreitert, 2 H); 4,60 (s , schwach verbreitert, 1 H); 5,14 (s , etwas schwächer verbreitert, 1 H); um 12,2 (br. 1 H); keine Fremdsignale. Hierauf blies man eine katalytische Menge CF_3COOH -Dampf zur NMR-Probe und nahm das Spektrum nach 1 Std. erneut auf: 1,18 (s , 2 Me); 1,57 (s , 2 Me); 2,12 (s , Me); 2,45 (s , CH_2); 6,14 (s , $\text{CH}=\text{}$) (Signale des *endo*-Isomeren **34a**, relative Intensität $ca.$ 86%). Zusätzlich die Singulette des ursprünglichen Spektrums von **34** mit rel. Int. von $ca.$ 14% (Mittelwert von 3 Integrationen); NH-Signal nur an Integration erkennbar, keine Fremdsignale.

⁸⁷⁾ UV-spektroskopische und DC-anal. Verfolgung der Reaktion in einem Voransatz hatte gezeigt, dass bei Verwendung von nur 1 Äquiv. Base die Elimination nahezu nicht abläuft.

⁸⁸⁾ Verwendete man 'normales' CHCl_3 , so erhielt man das IR-Spektrum des tautomeren Bromo-lactams **34a**.

Dieses Experiment illustrierte die hohe Empfindlichkeit des Isomeren **34** gegenüber Spuren von Säure, sowie die Lage des Tautomerie-Gleichgewichts.

34a → (**35a** ↔ **35**): Gleichgewichtslage in *K-Salz* **35** ⇌ **35a**. Bromo-lactam **34a** (31,5 mg, 0,101 mmol) wurde möglichst unter Luftausschluss mit 0,205 ml (0,103 mmol) einer 0,502M Lsg. von *t*-BuOK in *t*-BuOH versetzt. Nachdem man mit wenig *t*-BuOH nachgespült hatte, trat Lsg. ein; hierauf saugte man das Lsgm. während 15 Std. bei ca. 75°/ca. 0,01 Torr ab. Die Lsg. des Rückstandes in H₂O-freiem (D₆)DMSO zeigte folgendes NMR-Spektrum: *Singulette* bei 1,12, 1,45, 2,12, 3,05, 4,16 und 4,60 ppm im Intensitätsverhältnis 6:6:2:2:1:1 (Spektrum des deprotonierten *exo*-Isomeren **35**). Ein gerade noch erkennbares *s* bei 6,30 ppm deutet die Anwesenheit von – wenn schon – dann höchstens ca. 5% von **35a** an. Kontaminationssignale nebst DMSO-*Quintuplett* bei 1,09 (*s*) und 3,50 (*br.*), vermutlich von *t*-BuOH (ca. 0,3 Mol-Äquiv.)

Reaktionen in Fig. 12. 2 → **37**: *Thermische Umlagerung von 2*: Verbindung **2** (180 mg) wurde i.V. in ein Glasrohr eingeschmolzen und 15 Min. auf 250° erhitzt. Kristallisation des rotbraun gefärbten Rohprodukts aus Pentan nach Behandlung mit Aktivkohle ergab 110 mg (60%) **37**. Schwach gelbe Kristalle. Schmp. 93–97°. Zur Charakterisierung gelangte eine 2mal fraktioniert sublimierte Probe. Schmp. 97–99°. UV: 260 (3,90), 367 (4,34), 383 (4,42), Sch. bei 295 (3,65). IR: 3100–3200_w, 1730_m (Sch.), 1710_s, 1690_m, 1653_s, 1630_m, 1618_s, 1573_s, 1510_s; vgl. Fig. 29. ¹H-NMR: 1,27 (*s*, 6 H); 1,32 (*s*, 6 H); 1,98 (*d*, *J* = 2, 3 H); 2,35 (*s*, 2 H); 5,13 (*s*, 1 H); 5,89 (*q*, *J* = 2, 1 H); 8,40 (*br. s*, 1 H). Anal. ber. für C₁₄H₂₀N₂O: C 72,38, H 8,68, N 12,06; gef.: C 72,32, H 8,67, N 11,98. Mol. Gew. (CH₂Cl₂, 30°, *c* = 3,19 mg/g Lsgm.): gef.: 230 (ber.: 232).

Ein orientierender Versuch bestätigte die Erwartung, dass die Umlagerung **2** → **37** durch Säure katalysiert werden kann (**2** in reiner CF₃COOH, 90°, ca. 2 Std.: IR-Spektrum des Rohprodukts praktisch identisch mit jenem von **37**).

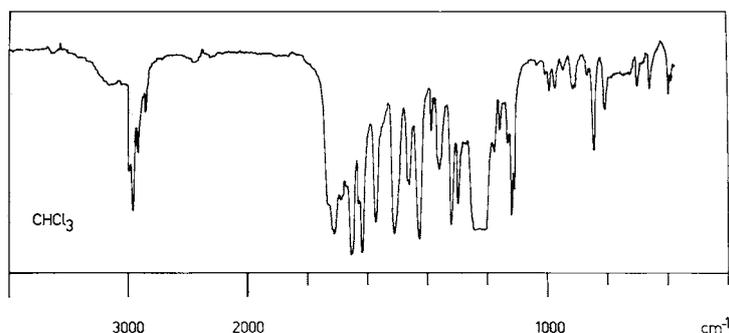


Fig. 29. IR-Spektrum von **37** in CHCl₃

Reaktionen in Fig. 13 [5]. – 2 → **3**: *O-Ethylierung von 2 zu Ethyl-imidoester 3* ('*B/C*-Komponente'). Der als *B/C*-Komponente in fast allen Corrin-Synthesen *via* (*A* → *B*)-Ringschluss verwendete Ethyl-imidoester **3** (vgl. *Teil IV*) wurde meist als aufgearbeitetes, jedoch nicht destilliertes Rohprodukt verwendet. Die Reinherstellung von **3** erwies sich als Folge der hohen Empfindlichkeit und der leicht eintretenden Tautomerisierung zu **3a** als sehr schwierig. Nachfolgend sind die Ergebnisse von Charakterisierungsversuchen beschrieben (ausgeführt in den Jahren 1962–1963).

Lactam **2** (600 mg, 2,58 mmol; Schmp. 148–150°) wurde in 2,0 ml (3,12 mmol) einer 1,56M Lsg. von *frisch hergestelltem*, kristallisiertem Et₃OBF₄ [39b,e] in CH₂Cl₂ gelöst und das Gemisch 4 Std. unter N₂ (Feuchtigkeitsausschluss) am Rückfluss erhitzt. Hierauf kühlte man die gelbe Lsg. im Eisbad, gab unter Rühren rasch 2,75 ml (4,03 mmol) einer 1,47M ethanolischen EtONa-Lsg. zu (Niederschlag von NaBF₄) und saugte das Lsgm. bei RT. i.V. ab. Den trockenen Rückstand nahm man in Hexan auf, versetzte die Aufschlammung mit Aktivkohle (Absorption des überschüssigen EtONa) und nutschte die Lsg. über

Celite in einen vorher innenseitig alkalisierten⁸⁹⁾ Rundkolben. Das nach Entfernung des Lsgm. erhaltene hellgelbe Öl (652 mg; λ_{\max} 304 nm (4,21) in Cyclohexan) destillierte man aus einem innenseitig alkalisierten Kugelrohr bei 0,01 Torr: 595 mg (86%) hellgelbes Destillat. Sdp. ca. 110°/0,01 Torr. Von diesem Material, d. h. **3** + **3a**, stammen die folgenden Daten: Anal. ber. für C₁₆H₂₄N₂O: C 73,80, H 9,29, N 10,76; gef.: C 73,94, H 9,67, N 10,46⁹⁰⁾. Mol-Gew. in CH₂Cl₂ (30°, c = 4,106 mg/g Lsgm.): gef.: 266 (ber.: 267). pK(MCS) 6,3 (titriert mit HCl). Äquiv.-Gew.: gef.: 293⁹¹⁾. UV: (Cyclohexan): 304 (4,21) mit schwacher Sch.-Andeutung bei 315 (4,18); Sch. bei 270 (3,60), λ_{\min} 234 (3,37). UV (EtOH): 311 (4,19) mit schwacher Sch.-Andeutung bei 319 (4,17). UV (EtOH + 2 Tropfen 2N HCl; 20 ml): 327 (4,24) mit Sch.-Andeutung bei 352 (4,19); Sch. bei 270 (3,60). IR: keine Bande oberhalb 3000, Banden der (C=N/C=C)-Region 1625_w, 1578_{ss} (Imidoester), 1520_s; 1018_m (C–O); zusätzlich zeigte das Spektrum zwei schwache Banden um 1718 und 1648, die dem in geringer Menge (vgl. NMR-Spektrum) beigemengten Ausgangsmaterial **2** zugehören (wechselnde Intensität dieser beiden Banden bei der Destillation der Rohprodukte verschiedener Ansätze; vgl. unten das IR-Spektrum des kristallisierten Methyl-imidoesters **38**). Das NMR-Spektrum des obigen Materials enthielt die Signale von **2** und **3a** im Intensitätsverhältnis von ca. 70:30 nebst zwei schwachen *Singulett*en bei 2,34 und 2,58 ppm, deren Lage und rel. Int. einer Beimengung von ca. 5–10% von **2** entsprechen. Das NMR-Spektrum einer in einem Voransatz gewonnenen, destillierten Probe, die keine nachweisbare Mengen Ausgangsmaterial enthielt, zeigte ausschliesslich die Signale eines Gemisches **3/3a** (Intensitätsverhältnis ca. 2:1); 1,19 (*s*, 2 Me von beiden Isomeren); 1,25 (*s* verbreitert, 2 Me von beiden Isomeren); 1,38 (*t*, *J* = 7, Me von beiden Isomeren); 2,10 (*s*, ca. 0,3 H, Me von **3a**⁹²⁾); 2,48 (*s*, CH₂ von beiden Isomeren); 3,01 (*s*, ca. 0,6 H, CH₂ von **3**); 4,39, 4,42 (2*q*, *J* = 7, 2 H, Int.-Verhältnis ca. 2:1), Vinyl-H-*s* von **3** bei 4,55, 5,09, 5,83 (je ca. 0,6 H); Vinyl-H-*s* von **3a** bei 5,70, 6,50 (je ca. 0,3 H). Das NMR-Spektrum eines Materials, das in einem Voransatz nicht destilliert, sondern 2mal an der 100fachen Menge Ca(OH)₂ mit Hexan chromatographiert worden war, zeigte die Signale von **3** und **3a** im Intensitätsverhältnis von ca. 6:1 nebst schwachen nicht identifizierten Kontaminationssignalen um 3,3–3,9 ppm. Bezüglich der Signalzuordnung vgl. unten das NMR-Spektrum von **38**.

Unter den sehr zahlreichen Ansätzen, die im Laufe der Jahre von verschiedenen Experimentatoren in unserem Laboratorium durchgeführt worden waren, gab es auch solche, bei denen die *O*-Alkylierung von **2** schlecht reproduzierbar war (starke (C=O)-Bande um 1720 cm⁻¹ in den Rohprodukt-IR-Spektren). Die Reaktion scheint in der Tat empfindlich auf die Qualität des Oxonium-Salzes anzusprechen. Reproduktionsschwierigkeiten bei dieser Stufe und bei analogen *O*-Alkylierungen konnten vielfach dadurch überwunden werden, dass man mit einem grösseren Überschuss (2,5 Mol-Äquiv.) an Et₃O⁺-Salz umsetzte, der Reagenslg. jedoch *unmittelbar vor der Alkylierung* einen Unterschuss von EtN(i-Pr)₂ [80b] zugab. Einer der möglichen Gründe der Reproduktionsschwierigkeiten besteht in der Blockierung des Lactam-O-Atoms durch stark elektrophile Verunreinigungen im Reagens; vgl. die Beschreibung eines solchen Ansatzes im *Teil IV*.

2 → **38**: *O*-Methylierung von **2** zu **38**. Eine Suspension von 2,32 g (10,0 mmol) **2** und 3,27 g (22,1 mmol) Me₃OBf₄⁹³⁾ in 150 ml CH₂Cl₂ wurde 7 Std. unter N₂ und Rühren am Rückfluss erhitzt. Die anfänglich heterogene Mischung klärte sich dabei langsam fast vollständig auf, um sich anschliessend wieder zu trüben. Nach Weiterrühren über Nacht bei RT. saugte man das Lsgm. ins Vakuum ab, versetzte den Rückstand bei 0° mit 17,9 ml (34 mmol) einer 1,91N methanolischen MeONa-Lsg., entfernte das

⁸⁹⁾ Rundkolben vorerst mit 1N NaOH, dann mehrmals mit destilliertem H₂O gespült und anschliessend im Trockenschrank (ca. 120°) getrocknet. Erwärmen des Reaktionsprodukts (z.B. bei Entfernung von Lsgm., vor allem aber bei der Destillation) in nicht-alkalisierten Glasgefässen führte zu Rotverfärbung des Materials.

⁹⁰⁾ In einem anderen Ansatz: gef.: C 73,86, H 9,46, N 10,70.

⁹¹⁾ Titration einer 2mal an KOH chromatographierten Probe in einem anderen Ansatz zeigte: pK (MCS) 6,4. Äquiv.-Gew.: 268.

⁹²⁾ Die *s*-Signale der (C=N)-gebundenen Me-Gruppen in den NMR-Spektren (CDCl₃) der Lactame **2a** und **3a** liegen bei 2,12 ppm.

⁹³⁾ Hergestellt nach der in [39d] (S. 340) angegebenen Vorschrift. Eine neuere Vorschrift findet sich in [81].

MeOH bei 40° i.V. (zuletzt 2 Std. i. HV.), schlemmte den gelblichen, klebrigen Rückstand zusammen mit 0,2 g Aktivkohle in ca. 20 ml Hexan auf und nutschte über *Celite* ab (waschen mit Hexan). Das nach Absaugen des Hexans erhaltene orange gefärbte, teilweise kristallisierende Öl (2,563 g) sublimierte man über ca. 5 g alkalischer (vgl. *Fussnote 89*) Glaswatte im Gradientenrohr bei 95°/0,005 Torr: 2,032 g hellgelbes, teilweise kristallisiertes Sublimat. Man löste die öligen Anteile mit Pentan heraus und unterwarf den ungelösten, kristallisierten Anteil (688 mg) einer erneuten Sublimation. Das dabei erhaltene Sublimat (608 mg, farblose Kristalle) kristallisierte man 2mal aus je 5 ml Hexan bei 0°: 400 mg (16%) **38**. Farblose Plättchen. Schmp. 128–130°. UV (Cyclohexan): 303 (4,38; Absorptionsbande mit beidseitig angedeuteter Vibrationsfeinstruktur). IR (CCl₄): 1657_w, 1630_w, 1590_{ss} (Iminoester), 1535_s, etc., 855_s; vgl. *Fig. 30*. ¹H-NMR (CCl₄ bei RT.): 1,17 (s, 6 H); 1,29 (s, 6 H); 2,45 (s scharf, CH₂ von Ring C); 2,89 (s schwach verbreitert, CH₂ von Ring B); 3,96 (s, MeO); 4,96 (s, 1 H, *meso*-Vinyl-H); 4,43, 5,72 (2s schwach verbreitert, je 1 H, CH). MS: 246 (23, M⁺), 245 (7), 232 (16), 231 (100, [M – CH₃]⁺). Anal. ber. für C₁₅H₂₂N₂O: C 73,13, H 9,00, N 11,37; gef.: C 73,17, H 9,13, N 11,41. Mol.-Gew. in CH₂Cl₂ (30°, c = 4,135 mg/g Lsgm.): gef.: 243 (ber.: 246).

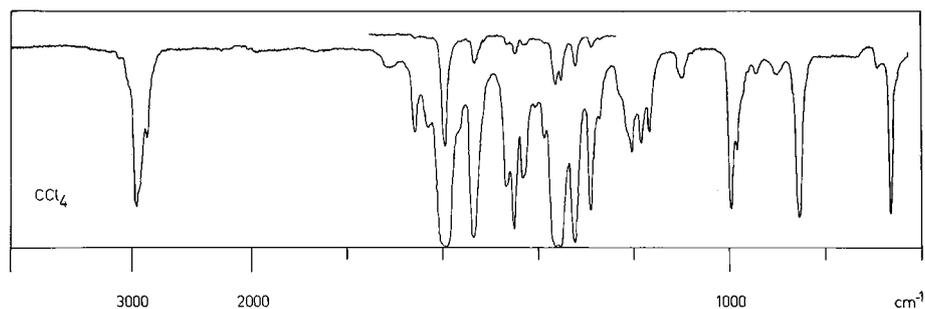


Fig. 30. IR-Spektrum von **38** in CCl₄

Die daran anschliessende Aufnahme des ¹H-NMR-Spektrums bei 70° zeigte die oben genannten Signale sowie zusätzlich die folgenden Signale von **38a**: 1,12 (s, 2 Me); 1,26 (s, 2 Me); 2,00 (s, Me, Ketimin-Me); 2,42 (s (scharf), CH₂); 3,96 (s, MeO von beiden Isomeren); 5,58, 6,35 (2s, 2 Vinyl-H); Intensitätsverhältnis **38/38a** ca. 2:1. Das NMR-Spektrum (RT.) in CDCl₃⁹⁴ einer in einem Voransatz 2mal aus Hexan kristallisierten und anschliessend bei 90°/0,01 Torr sublimierten Probe (Schmp. 115–117°) zeigte ebenfalls die Signale von **38** und **38a** im Intensitätsverhältnis ca. 2:1 mit dem für das Lsgm. CDCl₃ charakteristischen Unterschied, dass die Signale der geminalen Me-Gruppen um 1,2 ppm sowie das CH₂-Signal um 2,5 ppm für die beiden Isomeren koinzidieren, die Signale der MeO-Gruppen jedoch um ca. 2 Hz getrennt sind.

Bei der chromatographischen Auftrennung (Al₂O₃, basisch) des im oben beschriebenen Ansatz durch Pentan-Extraktion des Sublimats erhaltenen Materials (1,33 g) konnte eine DC-einheitliche, kristallisierte Komponente isoliert werden (145 mg, Schmp. 176°), deren analytische (C₁₅H₂₂ON₂; M⁺ 246) und spektroskopische Daten (UV, IR und NMR) auf das Vorliegen eines *N*-Me-Derivats von **2** hinweisen; vgl. [5], S. 77.

Kristallisierter Ester **38** liess sich auch durch Methanolyse von **3** in ca. 30% Ausb. erhalten (15 Min. Erhitzen von **3** in H₂O-freiem MeOH unter Rückfluss, Entfernung von MeOH i.V., Destillation des Rückstands im Kugelrohr bei ca. 120°/0,02 Torr und Kristallisation aus Hexan; vgl. [5], S. 79).

Bei einer Neuherstellung von **38** würde man versuchen, die Ausbeute dadurch zu erhöhen, dass man vorgängig im Lactam **2** durch Umsetzung mit Methylquecksilber-isopropanolat [40] (vgl. [34a], S. 383, und [6], S. 96) das Lactam-N-Atom blockiert.

⁹⁴) Leider war nicht geprüft worden, ob DCl-Spuren im CDCl₃ die Äquilibrierung **38** ⇌ **38a** bewirkt hatten.

D. Eigenschaften und Derivate des monocyclischen Lactams 1. Reaktionen in Fig. 15 [2]. – 1 → 40: Säurekatalysierte Dimerisierung von **1**. Eine Lsg. von 10,0 g **1** und einer Spatelspitze TsOH in 20 ml CH₂Cl₂ wurde 15 Std. unter Rückfluss erhitzt. Hierauf verdünnte man mit ca. 250 ml CH₂Cl₂ und wusch vorerst mit NaCl-ges. 10proz. Na₂CO₃-Lsg. und anschliessend 2mal mit ges. NaCl-Lsg. Das kristallisierte Rohprodukt (10,0 g, Schmp. 193–196°) kristallisierte man aus CH₂Cl₂/Hexan: 9,91 g (99%; CH₂Cl₂-haltig?) bicyclisches Dilactam **40** in Form farbloser Nadeln, Schmp. 195–196°. Zur Analyse war in einem Voransatz eine bei 187° schmelzende Probe gelangt. UV: 229 (4,11). IR: 3400/3300 (br.), 1720s, 1695s, keine Banden im Bereich 1650–1470. ¹H-NMR: 1,07 (s, 6 H); 1,22 (s, 6 H); 1,25 (s, 3 H); 2,22 (s, 4 H); 4,23 (s, 1 H); 7,50 (br. s, 1 H); 8,58 (br. s, 1 H). Anal. ber. für C₁₄H₂₂N₂O₂: C 67,17, H 8,86, N 11,19; gef.: C 67,22, H 8,92, N 11,43. Mol.-Gew.: gef.: 305 (in CH₂Cl₂, c = 5,78 mg/g Lsgm.), 319 (in AcOEt, c = 0,932 mg/g Lsgm.), ber.: 250.

Bei RT. in CH₂Cl₂ (1,0 mmol **1** in 5 ml) in Gegenwart von 0,01 mmol CF₃COOH erfolgte die Dimerisierung **1** → **40** innert 1 Std. zu 14% und innert 50 Std. zu 63%.

40 → **1**: Monomerisierung von **40** Dilactam **40** (50 mg) wurde mit 50 mg Et₃N · HCl im Mörser fein zerrieben und das Gemisch im Gradienten-Sublimierrohr bei ca. 0,05 Torr auf 185° erhitzt. In der (10° bis 30°)-Kondensationszone schlugen sich insgesamt 46,1 mg (91%) farblose Kristalle nieder, die nach Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum mit **1** identisch waren.

Reaktionen in Fig. 16 [3][6]. – 1 → 41: Säurekatalysierte Addition von MeOH an **1**. Enamid **1** (57,0 g, 0,456 mol) liess man in einer Lsg. von 6 ml (0,080 mol) CF₃COOH in 300 ml H₂O-freiem MeOH 4 h⁹⁵) bei RT. stehen, neutralisierte dann mit 1N methanolischer MeONa-Lsg. bis pH ca. 5 (Probe auf Indikatorpapier + 1 Tropfen H₂O), entfernte das Lsgm. i. RV. bei ca. 40°, nahm den Rückstand in Et₂O auf, wusch die etherische Lsg. 3mal mit ges. NaCl-Lsg. und kristallisierte das Rohprodukt bei RT. aus 700 ml Hexan. In erster Kristallisation erhielt man 52,0 g **41** als farblose, DC-einheitliche Kristalle, Schmp. 88–90°; nach 2maliger Kristallisation des Materials aus der Mutterlauge weitere 9,5 g mit gleichem Schmp. (insgesamt 86%). In einem analog durchgeführten Voransatz wurde eine bei 70°/0,01 Torr sublimierte Probe (Schmp. 87–89°) charakterisiert: DC (Al₂O₃; Et₂O): R_f 0,5. Anal. ber. für C₈H₁₅NO₂: C 61,12, H 9,62, N 8,91; gef.: C 61,03, H 9,68, N 8,91. UV: leer. IR: 3420w (scharf), 3200 (br.), 1695s; Sch. um 1660w. ¹H-NMR (CCl₄/CDCl₃): 1,06, 1,10 (2s, je 3 H); 1,30 (s, 3 H); AB-Signale 1,92/2,56 (J = 16, 2 H); 3,22 (s, 3 H); 8,50 (br. s, 1 H).

Beim Erhitzen von **41** auf 150° wurde **1** zurückerhalten. Halbwertszeiten von **1** in alkoholischen Lösungen (UV-spektroskopische Verfolgung der Extinktionsabnahme bei 225 nm): ca. 12 Min. in EtOH + 1 Vol.-% Essigsäure bei RT., < 10 Sek. in MeOH + ca. 0,1 Vol.-% CF₃COOH bei RT., ca. 4 Std. in reinem MeOH bei Rückflusstemp. Halbwertszeiten von **1** in wässr. Puffer-Lsgn.: bei RT. (10 mg auf 1 l Puffer-Lsg., UV-spektroskopische Verfolgung der Extinktionsabnahme bei 225 nm): pH 6 (Phosphatpuffer) ca. 10 Min.; pH 8 (Phosphat) ca. 70 Min.; pH 8,5 (Borat) ca. 25 Std.; pH 9 (Borat) ca. 13 Std.; pH 10 (Borat) ca. 2,5 Std.

Präp. Hydratisierung von 1. Enamid **1** (1,0 g) wurde unter Rühren bei RT. innert 5 Min. in 10 ml 0,1N HCl gelöst. Nach weiteren 10 Min. stellte man die Lsg. mit 0,1N NaOH auf pH 8, entfernte das Lsgm. im RV. (≤ 50°) und extrahierte den pulverigen, mit trockenem Na₂SO₄ vermischten Rückstand 3mal mit CH₂Cl₂. Nach Filtration und Absaugen des CH₂Cl₂ kristallisierte man das Rohprodukt (1,15 g) aus CH₂Cl₂/Hexan: 800 mg (70%) farbloses Produkt, Schmp. 102–104°, identifiziert durch Mischschmp. und IR-Spektrum mit einem durch Ammonolyse von **22** gewonnenen Präparat **24** (vgl. Fig. 6).

1 → **42:** Cyanierung von **1**⁹⁶). Eine Lsg. von 17,27 g (0,138 mol) **1**, 10,0 g (0,150 mol) KCN und 15,0 g (0,150 mol) KHCO₃ in 150 ml H₂O wurde 30 Min. bei RT. und dann weitere 30 Min. bei 50° gerührt. Man sättigte hierauf die Lsg. mit NaCl und extrahierte mit CH₂Cl₂, wusch die org. Phasen mit ges. KCl-Lsg. und trocknete (Na₂SO₄). Kristallisation des Rückstandes aus CCl₄ gab 18,0 g (90%) DC-einheitliches Cyanolactam **42** (Schmp. 195°), dessen IR-Spektrum mit jenem der Analysenprobe übereinstimmte. Letztere war aus CH₂Cl₂/Cyclohexan umkristallisiert und 48 Std. bei RT./HV. getrocknet worden

⁹⁵) Kürzere Reaktionsdauer hätte genügt; vgl. die nachträglich spektroskopisch bestimmten Halbwertszeiten.

⁹⁶) Versuch durchgeführt von *Dusan Miljkovic*.

(Schmp. 196°). IR: 3420*m* (scharf), 3200/3090*w* (br.), 2230*w* (CN), 1710*s*. ¹H-NMR: 1,14 (*s*, 3 H); 1,38 (*s*, 3 H); 1,55 (*s*, 3 H); *AB*-Signale 2,17/2,55 (*J* = 16, 12 H); 7,4 (br. *s*, 1 H). Anal. ber. für C₈H₁₂N₂O: C 63,13, H 7,95, N 18,41; gef.: C 63,12, H 7,77, N 18,46.

Bei einem Versuch, die Cyanierung von **1** mit einer Suspension von KCN (5facher Überschuss) in methanolischer Lsg. zu erreichen (2 Std. 50° oder 6 Std. unter Rf., KCN ungelöst) wurde nur geringe Umsetzung beobachtet (DC).

1 → **43**: *Umsetzung von 1 mit Chlorosulfonyl-isocyanat zu den diastereoisomeren Cyano-enamiden (Z/E)-43*. Zu einer Lsg. von 2,87 g (23 mmol) von **1** in 20 ml H₂O-freiem Et₂O gab man unter N₂ bei 0° unter kräftigem Rühren eine Lsg. von 3,25 g (23 mmol) Chlorosulfonyl-isocyanat⁹⁷ in 2 ml H₂O-freiem Et₂O (Bildung eines farblosen Niederschlags). Man rührte das heterogene Gemisch 2 Std. bei 0°, pipettierte dann die überstehende Lsg. ab, verwarf dieselbe, wusch den Niederschlag mit wenig Et₂O, trocknete kurz im HV. bei RT., löste in 10 ml DMF bei 0° und liess die gelbliche Lsg. über Nacht bei ca. – 5° unter N₂ stehen. Man goss auf ein Gemisch von K₂CO₃-Lsg. und Eis, extrahierte 3mal mit je ca. 100 ml CH₂Cl₂, wusch mit K₂CO₃- und anschliessend mit ges. KCl-Lsg. und entfernte nach Abdampfen des CH₂Cl₂ das verbliebene DMF i. HV. bei ca. 100°. Kristallisation des Rückstands (3,66 g) aus CH₂Cl₂/Cyclohexan lieferte als erstes Kristallinat 1,327 g (38,5%) farblose Kristalle, Schmp. 149–150°, die ein mit dem einer Charakterisierungsprobe von (*Z*)-**43** (vgl. unten) identisches IR-Spektrum aufwiesen; UV: 251 (4,35). Das als zweites Kristallinat gewonnene Material (1,09 g, 31,4%; Schmp. 118–123°) erwies sich nach NMR-Spektrum (CDCl₃) als reines Stereoisomerengemisch (*Z/E*)-**43**: 1,36 (*s*, 2 Me); 2,48 (*s*, 2 CH₂); 4,40 (*s*, CH₂=); ca. 9 (br., NH) (= Signale des (*Z*)-Isomeren, rel. Int. ca. 45%); 1,58 (*s*, 2 Me); 2,52 (*s*, CH₂); 4,73 (*s*, CH₂=) (= Signale des (*E*)-Isomeren, rel. Int. ca. 55%). UV: 452 (4,29); 2 (C=O)-Banden im IR-Spektrum mit ähnlicher Intensität, 1735 ((*E*)) und 1750 ((*Z*)). Das dritte Kristallinat (338 mg; Schmp. 124–132°) zeigte ein ähnliches UV- und IR-Spektrum (*E*)-Bande bei 1735 cm⁻¹ intensiver); Gesamtausbe. ca. 80%, (*Z*)/(*E*) ≈ 3:1.

*Charakterisierung von (Z)-43*⁹⁸: Zweimal aus CH₂Cl₂/Hexan umkristallisiert. Schmp. 152–154°. UV: 253 (4,28). IR: 3400*m* (scharf), 3220*m* (br.), 2220*s* (CN), 1750*s* mit Sch. bei 1735*m*, 1650*s*. ¹H-NMR: 1,34 (*s*, 6 H); 2,47 (*s*, 2 H); 4,38 (*s*, 1 H); ca. 9 (br., 1 H). Anal. ber. für C₈H₁₀N₂O: C 63,98, H 6,71, N 18,65; gef.: C 64,04, H 6,56, N 18,35.

Konfigurationszuordnung (Z/E)-43. Im NMR-Spektrum des (*Z*)-Isomeren (Schmp. 152°) sind das Signal der geminalen Me-Gruppen und das Vinyl-H-Signal (beide Gruppierungen *syn* zueinander) gegenüber den entsprechenden Signalen des (*E*)-Isomeren um 0,22 bzw. 0,33 ppm gegen höheres Feld verschoben. Eine analoge Verschiebung des Vinyl-H-Signals findet sich bei den diastereoisomeren Enamid-methyl-estern (*Z/E*)-**10** (vgl. Fig. 2), deren Konfigurationszuordnung durch die IR-Spektren (intramolekulare H-Brücke) belegt ist, vgl. auch die Konfigurationszuordnung für die diastereoisomeren Enamin-nitrile (*Z/E*)-**50** (Fig. 17).

1 → **44**: *Methylenierung der Enamid-(C=C)-Bindung von 1* [45]⁹⁹. I. HV. getrocknetes ZnI₂ (4,5 g, 14,1 mmol) wurde in 20 ml frisch über NaH destilliertem Et₂O solange gerührt, bis sich das gesamte Material gelöst hatte. Hierauf gab man innert 30 Min. bei 0° 70 ml einer 0,46*M* Lsg. destillierten CH₂N₂ in Et₂O zu, engte dann die Lsg. auf ca. 17 ml ein, indem man bei 0° N₂ über die Lsg. leitete, gab 1,00 g (8,0 mmol) **1** zu und erhitzte das Gemisch 2,5 Std. unter N₂ am Rückfluss. Das nach Aufarbeitung mit CH₂Cl₂, konz. wässr. NH₃-Lösung und ges. NaCl-Lsg. erhaltene, kristallisierte Rohprodukt (1,12 g) enthielt nach DC (Benzol/AcOEt 1:2) neben **44** (*R*_f 0,2) nur noch Ausgangsprodukt (*R*_f 0,7). Die Sublimation im Gradientenrohr bei 80°/0,01 Torr lieferte 594 mg (53%) farblose, DC-einheitliche Kristalle von **44**, Schmp. 100–102°. In einem Voransatz war eine 4mal aus Et₂O/Hexan umkristallisierte und 2mal sublimierte Probe charakterisiert worden (Schmp. 101°). UV: log ε (212 nm) 3,70. IR: 3430*m* (scharf), 3200*m* (br.), 1690*s*, scharfe Banden mittlerer Intensität bei 3080/1015/948 (Cyclopropan-Ring).

⁹⁷) Vgl. [44]; wir danken G. Lohhaus und R. Graf (Hoechst AG) für die Überlassung reichlicher Mengen dieses Reagens.

⁹⁸) Diese Probe stammte aus einer Umsetzung des Ag-Salzes von **1** mit Chlorocyan (ausführliche Beschreibung in [6], S. 65).

⁹⁹) Mitbearbeitet von Alexander Wick (1965).

$^1\text{H-NMR}$: 0,68 (s, 4 H); 0,99 (s, 6 H); 2,30 (s, 2 H); ca. 7,2 (br., 1 H). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$: C 69,03, H 9,41, N 10,06; gef.: C 69,09, H 9,57, N 10,16.

Die Reaktion **1** \rightarrow **44** war zwar mehrfach reproduziert worden, doch ist sie nicht unkritisch. In mehreren Ansätzen isolierte man aus unabgeklärten Gründen hauptsächlich Edukt, dessen Dimeres **40**, oder **24**.

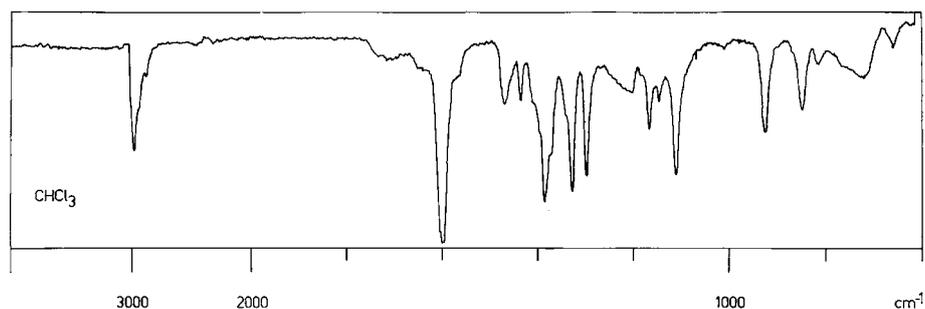
44 \rightarrow **46**: *Ethyliden-lactam 46 durch säurekatalysierte Cyclopropan-Ringöffnung in 44*. Ein Gemisch von 116 mg (0,84 mmol) **44** und 72 mg (0,42 mmol) H_2O -freie TsOH (i. HV. destilliert) in 2 ml H_2O -freiem Toluol wurde 5 Std. auf 110° erwärmt. Das nach Aufarbeitung mit CH_2Cl_2 und ges. NaCl-Lsg. erhaltene Rohprodukt (100 mg) ergab bei der Sublimation bei $65^\circ/0,01$ Torr 84 mg (73%) farblos kristallisiertes, DC-einheitliches C-Me-Derivat **46** (Schmp. $74-76^\circ$; λ_{max} 232 (3,98)). In einem Voransatz war solches Reaktionsprodukt durch Analyse, IR- und NMR-Spektrum mit der unten beschriebenen, durch Methylierung des Ag-Salzes von **1** gewonnenen Verbindung **46** identifiziert worden.

Herstellungs des Ag-Salzes von 1. a) Enamid **1** (2,0 g, 16,0 mmol) wurde in 33,6 ml einer 0,475N Lsg. von *t*-BuONa in *t*-BuOH gelöst, hierauf das Lsgm. i. V. abgesaugt und das pulverige Na-Salz 15 Std. bei $150^\circ/0,1$ Torr getrocknet (2,34 g). Dieses Material (1,0 g, 6,8 mmol) schlammte man in 4 ml MeCN auf, versetzte das Gemisch bei 0° unter Lichtausschluss und Rühren mit 6,8 ml einer 1N Lsg. von AgBF_4 [82] in MeCN, rührte das Gemisch 30 Min. bei 0° und dann 30 Min. bei RT. Der lockere Niederschlag des Ag-Salzes wurde abgenutscht, 2mal mit MeCN, 4mal mit H_2O , 3mal mit MeOH und 3mal mit Et_2O gewaschen: 1,22 g (78%) hellgraues Ag-Salz (15 Std. bei $25^\circ/0,1$ Torr getrocknet). IR (Nujol): keine NH-Bande, 1617s, 1583s, 1555s, 1466s, 1371s, 1310m, 1555m, sehr breite und intensive Absorption um $1030-1100\text{ cm}^{-1}$, scharfe Bande bei 795s.

b) Einfachere und zur Herstellung grösserer Mengen geeignetere Methode⁹⁶). Ein Gemisch von 20,0 g (0,16 mol) von **1** und 29,0 g (0,17 mol) H_2O -freiem AgNO_3 wurde in 100 ml H_2O -freiem MeCN solange bei RT. gerührt, bis sich alles gelöst hatte. Hierzu tropfte man unter energischem Rühren innert 30 Min. ein Gemisch von $\text{EtN}(\text{i-Pr})_2$ (Fluka [80b], 0,17 mol) und MeCN, wobei sich sofort ein Niederschlag bildete; man rührte weitere 30 Min. bei RT., anschliessend 15 Min. bei 0° , nutschte den Niederschlag auf einer Glasfilternutsche ab, wusch 4mal mit H_2O , 4mal mit MeOH, 2mal mit Et_2O und trocknete über Nacht bei ca. $25^\circ/\text{HV}$: 33,08 g (0,143 mol; 89%) grau-braun gefärbtes Ag-Salz (IR-Spektrum dem oben erwähnten nahezu gleich).

1 \rightarrow **45**: *O-Alkylierung des Ag-Salzes von 1 zum Isopropyl-imidoester 45¹⁰⁰*. Das ausgehend von 20,0 g (0,16 mol) **1** mit $\text{AgNO}_3/\text{EtN}(\text{i-Pr})_2$ bereitete Ag-Salz (33,0 g) schlammte man in 200 ml (15facher Überschuss) *i*-PrI (Fluka) auf und schüttelte das mit N_2 gespülte Gemisch in einem geschlossenen Rundkolben 38 Std. bei RT. Man nutschte ab, behandelte das gelbe Filtrat mit Aktivkohle in Hexan, filtrierte durch *Celite* und entfernte das Lsgm. und das überschüssige *i*-PrI i. RV. Die Destillation lieferte nebst ca. 400 mg Vorlauf 19,2 g (81%) **45**. Sdp. $63-65^\circ/11$ Torr. $n_D^{21} = 1,4648$. Zur Analyse war in einem anderen Ansatz eine redestillierte Probe gelangt (farbloses Öl, $n_D^{21} = 1,4640$). UV (Cyclohexan): 228

¹⁰⁰) Die direkte Umsetzung von **1** mit Et_3OBF_4 in CH_2Cl_2 bei RT. verlief präparativ durchwegs unbefriedigend. Nebst dem *O*-Ethyl-imidoester **45a** (Ausb. um 20%) isolierte man als Hauptprodukt (ca. 60%) den Diethyl-imidoester des bicyclischen Dilactams **40** (säurekatalysierte Dimerisation von **1** vor *O*-Alkylierung). Zur Zeit, in der diese Versuche durchgeführt worden waren (1962), war uns noch nicht bekannt, dass *O*-Alkylierungen mit Trialkyloxonium-Salzen in Gegenwart von $\text{EtN}(\text{i-Pr})_2$ durchgeführt werden können (vgl. Bemerkungen zu **2** \rightarrow **3** in Kap. C; Fussnote 4); bei erneutem Bedarf an **45a** wären solche Versuche angezeigt. Zur Herstellung grösserer Mengen von **45a** war folgender Umweg beschrritten worden: *a)* säurekatalysierte Anlagerung von EtOH an **1** zum EtO-Addukt (Schmp. 72° , Ausb. $>90\%$; Durchführung analog wie Addition von MeOH **1** \rightarrow **41**; vgl. oben; *b)* *O*-Alkylierung des EtO-Addukts mit Et_3OBF_4 in CH_2Cl_2 bei 0° bis RT. zum entsprechenden γ -Ethoxy-ethyl-imidoester (Sdp. $67-72^\circ/11$ Torr, Ausb. 57%), und *c)* EtOH-Abspaltung aus letzterem durch Erhitzen auf 150° (4 Std.) in Gegenwart einer kat. Menge H_2O -freier Benzolsulfonsäure (Ausb. 92%). Daten von **45a**: UV (Cyclohexan): 229 (4,05). IR: 1602ss mit schwachen Sch. um 1650 und 1565, 850m. $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): 1,20 (s, 6 H); 1,32 (t, $J = 7, 3$ H); 2,36 (s, 2 H); 4,25 (q, $J = 7, 2$ H); 4,20 (s, 1 H); 4,69 (s, 1 H). Exper. Details über diese Umsetzungen vgl. [3], S. 61–64.

Fig. 31. IR-Spektrum von **45** in CHCl_3

(4,0). IR: 1600 ss (Imidoester-Bande), 1110 s , 925 m , 850 m etc., vgl. Fig. 31. $^1\text{H-NMR}$: 1,24 (s , 6 H); 1,32 (d , $J=6$, 6 H); 2,42 (s , 2 H); 4,35, 4,82 ($2s$, je 1 H, $\text{CH}_2=$); 5,18 (m , $J=6$, 1 H). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$: C 71,89, H 10,25, N 8,38; gef.: C 71,15, H 10,03, N 8, 23.

1 → **46**: *C*-Methylierung des Ag-Salzes von **1**. Das nach Methode *a* hergestellten Ag-Salz von **1** (500 mg) gab man zu 5 ml reinem MeI, rührte das Gemisch 30 Min. bei $ca. -20^\circ$ und 30 Min. bei RT. Nach Absaugen des MeI, Zugabe von Hexan, Abnutschen des MeI und Destillation des hellgelben, öligen Rohprodukts (298 mg) im Kugelrohr bei $ca. 150^\circ/11$ Torr erhielt man 260 mg farbloses Öl, in dessen NMR-Spektrum neben den Signalen des *C*-Me-Derivats **46** weder die Signale des isomeren *N*-Me-Derivats **46a** (vgl. unten), noch jene des isomeren *O*-Methylierungsprodukts erkennbar waren (schwache Fremdsignale bei 1,27 (s), 4,08 (d), 4,30 (d) entsprechend 5–10% Edukt **1** und 1,35 (s), 2,58 (s) (nicht identifiziert)); Verhältnis der Intensität der Signale von **46** zur Gesamtintensität der Fremdsignale $ca. 3:1$, entsprechend einer *C*-Methylierungsausb. von $ca. 65\%$. Kristallisation aus Pentan bei -20° und fraktionierte Sublimation des Materials aus der Mutterlauge lieferten insgesamt 145 mg (48%) **46**, Schmp. 73–75°. Zur Charakterisierung wurde nochmals bei $75^\circ/0,01$ Torr sublimiert (Schmp. 77°). UV: 232 (3,86). IR: 3420 w (scharf), 3200 m (br.), 1690 s mit Sch. bei 1710 s , keine Bande zwischen 800 und 990. $^1\text{H-NMR}$: 1,22 (s , 6 H); 1,65 (d , $J=7$, 3 H); 2,33 (s , 2 H); 4,44 (q , $J=7$, 1 H) (kein Diastereoisomerengemisch). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$: C 69,03, H 9,41, N 10,06; gef.: C 68,90, H 9,54, N 10,11.

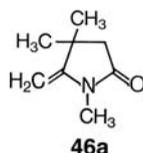
Größere Mengen von **46** wurden nach folgender Arbeitsweise hergestellt⁹⁶): Eine Suspension von 21,4 g Ag-Salz (hergestellt nach Methode *b*) in 70 ml frisch destilliertem MeI wurde 4 Std. bei 0° und anschliessend 12 Std. bei RT. unter Lichtausschluss intensiv gerührt. Das Rohprodukt (12,8 g leicht gelbliches Öl) befreite man von beigemengtem *O*-Methylierungsprodukt durch eine rasche und kurze Wasserdampf-Destillation (letzteres ist sehr leicht wasserdampfflüchtig¹⁰¹). Das in H_2O schwer lösliche **46** wurde nach Abkühlen mit Eis und mehrstündigem Stehenlassen abgenutscht (das Enamid **1** bzw. dessen Hydratisierungsprodukt **24** bleiben gelöst), mit kaltem H_2O gewaschen, über $\text{P}_2\text{O}_5/\text{CaCl}_2$ im Exsikator bis zur Gewichtskonstanz (24 Std.) getrocknet und bei -20° aus Pentan¹⁰²) umkristallisiert: 6,65 g (52%) farblose Kristalle, Schmp. 74–76°, identifiziert mit Charakterisierungsprobe von **46** (vgl. oben) durch IR-Spektrum. Die Verwendung des reinen MeI als Reaktionsmedium erwies sich als wichtig. Ein Methylierungsversuch mit MeI in Hexan ergab hauptsächlich *O*-methyliertes Reaktionsprodukt.

N-Methylierung des K-Salzes von **1** zu **46a**. K-Salz von **1** (750 mg, 4,60 mmol; hergestellt durch Mischen äquimol. Mengen **1** und *t*-BuOK in *t*-BuOH, Entfernung des Lsgm. i.V.) und 656 mg

¹⁰¹) In einem früheren Versuch war das Wasserdampf-Destillat aufgearbeitet worden und $ca. 12\%$ des eingesetzten Materials als Gemisch von **24** und **1** sowie dessen *O*-Methylierungsprodukt isoliert.

¹⁰²) Nachträglich wurde festgestellt, dass die Kristallisation von **46** am einfachsten aus $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 4:1 erfolgt.

(4,62 mmol) MeI wurden in 4 ml *t*-BuOH 2 Std. unter Wasserkühlung (10–15°) und anschliessend über Nacht bei RT. gerührt. Das nach Aufarbeitung mit Eiswasser/Et₂O erhaltene Rohprodukt (701 mg) destilliert man im Kugelrohr bei ca. 100°/11 Torr: 538 mg (84%) farbloses Destillat, das nach NMR-Spektrum nebst ca. 10% nicht identifizierter Verunreinigungen das *N*-Me-Derivat **46a** enthielt (Signale von **1** sowie (MeO)-Signal abwesend, Ethyliden-Me-*d* von **46** bei 1,63 ppm in einer Intensität von weniger als 5%). In einem analog durchgeführten Voransatz war eine ausfraktionierte Probe (Sdp. 77°/0,1 Torr; $n_D^{20} = 1,4863$) zur Charakterisierung gelangt. UV: 228 (4,18). IR: keine NH-Bande, 1712s, 1670s, 1635s, 818m. ¹H-NMR: 1,26 (s, 6 H); 2,33 (s, 2 H); 2,93 (s, 3 H); 4,12 (s, 2 H, Vinyl-H-Signale überlappend). Anal. ber. für C₈H₁₃NO: C 69,03, H 9,41, N 10,06; gef.: C 68,77, H 9,62, N 9,99.



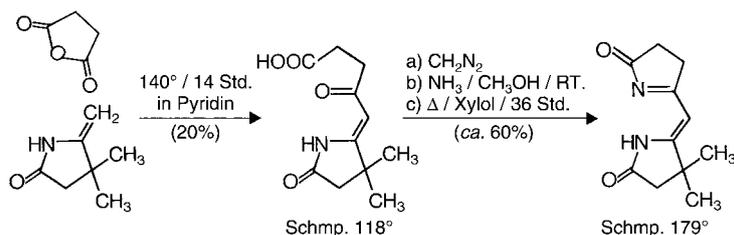
1 → **47**: *N*-Acetylierung des Ag-Salzes von **1** mit AcBr. Eine Suspension von 1,002 g (4,32 mmol) Ag-Salz von **1** (vgl. oben) in 30 ml CHCl₃ wurde bei 0° mit einer Lsg. von 530 mg (4,33 mmol) AcBr in 1,15 ml CHCl₃ versetzt und unter N₂ bei 0° bis ca. 25° 18 Std. unter Lichtausschluss gerührt. Nach Abnutschen durch *Celite*, Waschen mit CHCl₃ und Entfernung des Filtrat-Lsgm. verblieben 835 mg eines gelblichen, öligen Reaktionsproduktes, dessen NMR-Spektrum das Vorliegen von beinahe einheitlichem *N*-Ac-Derivat **47** anzeigte (summierte rel. Int. der schwachen Fremdsignale bei 1,1, 1,34, 2,23, 2,33 und 4,1–4,3 ppm ca. 10%, Vinyl-H-Signal von **48** bei 5,46 ppm nicht erkennbar, Erkennungsgrenze ca. 3%). Das DC (Silicagel; CHCl₃/Benzol 1:1, I₂-Dampf) zeigte neben dem Hauptfleckchen Spuren von zwei langsamer laufenden Nebenfleckchen (**1** und **48**?). Die nachstehenden spektroskopischen Daten von **47** stammen aus einem Ansatz, in welchem **47** durch Umsetzung des K-Salzes von **1** mit AcCl in MeCN (vgl. **1** + **22** → **25**) hergestellt worden war: farbloses Öl. Sdp. ca. 50°/0,005 Torr. Anal. ber. für C₉H₁₃N₂O: C 64,65, H 7,84, N 8,38; gef.: C 64,45, H 8,01, N 8,40. UV: 237 (3,47). IR: 1750s, 1708s, 1645m mit Sch. bei 1655w, 874m. ¹H-NMR: 1,27 (s, 6 H); 2,43 (s, 2 H); 2,58 (s, 3 H); 4,73, 5,81 (2s, *J* = 1,5, 2 H).

1 → **48**: *C*-Acetylierung des Ag-Salzes von **1** mit AcCN. Zu einer Suspension von 1,078 g (4,63 mmol) Ag-Salz von **1** (hergestellt nach Methode *b*; vgl. oben) in 50 ml CHCl₃ wurden bei 0° unter kräftigem Rühren 2,69 ml (4,69 mmol) einer 1,73M Lsg. von AcCN [83] in 1,2-Dimethoxyethan langsam getropft und anschliessend das Gemisch 23 Std. bei 0° bis RT. unter N₂ und Lichtabschluss gerührt. Man versetzte hierauf mit ca. 20 ml 2N wässr. NaCN-Lsg. und arbeitete mit Et₂O auf (Waschen mit ges. Na₂CO₃- und dann ges. NaCl-Lsg.). Das Rohprodukt (688 mg gelbliches Kristallisat) enthielt nach dem UV-Spektrum (283 nm, 'log ε' 4,08) ca. 65% *C*-Acetylierungsprodukt **48** und nach dem NMR-Spektrum nebst dieser Hauptkomponente höchstens 10% Hydroxy-lactam **24**, ca. 8% Edukt **1** und höchstens 3% *N*-Acetylierungsprodukt **47**. Kristallisation aus CH₂Cl₂/Hexan und anschliessende Sublimation bei 90–100°/0,05 Torr lieferte 430 mg (56%) farbloses **48**. Schmp. 126–127°. UV: 283 (4,28). IR: 3200m (einheitliche symm. NH-Bande), 1740s mit Sch. bei 1720m, 1660s, 1587s. ¹H-NMR: 1,33 (s, 6 H); 2,20 (s, 3 H); 2,36 (s, 2 H); 5,46 (s, 1 H); ca. 10,5 (br., 1 H). MS: 167 (50, *M*⁺), 152 (100, [*M* – CH₃]⁺). Anal. ber. für C₉H₁₃NO₂: C 64,65, H 7,84, N 8,38; gef.: C 64,73, H 7,86, N 8,43.

Die Verwendung von CHCl₃ als Reaktionsmedium dieser heterogenen Reaktionen ergab sich als Ergebnis einer Versuchsreihe mit verschiedenen Lsgm. (Ausb. an **48** UV-spektroskopisch bestimmt). In MeCN und DMSO wurde nur wenig, bzw. kein **48** gebildet (vgl. [6]).

Folgende Umsetzungen des Enamids **1** sind zusätzlich in [6] beschrieben: Ag-Salz von **1** mit ClCN in Et₂O bei 0°: führte in ca. 80% Ausb. zum Diastereoisomerengemisch (*Z/E*)-**43** (ca. 4:1). Ag-Salz von **1** mit BrCN in 1,2-Dimethoxyethan bei 0° führte in 78% Ausb. zum (*Z*)-Bromomethylen-Derivat von **1** (Schmp. 103°), welches auch durch Bromierung von **1** mit NBS in CH₂Cl₂ bei –50° (vgl. *Teil VI* dieser Reihe) erhalten wird. K-Salz von **1** mit ClCN in 1,2-Dimethoxyethan bei 0° führte zum *N*-CN-Derivat von **1** (Schmp. 47°). Ferner finden sich in [5] (S. 25–31 und 80–88) exper. Details über die

nachstehend formulierte Reaktionssequenz (inkl. analoge Umsetzungen ausgehend von α,α -Dimethylsuccinimid¹⁰³).



Reaktionen in Fig. 17 [6]. – **43** → **49**: *Diastereoisomere Thiolactame (Z)- und (E)-49*. Zu einer Suspension von 7,49 g (33,7 mmol) fein pulverisiertem P_2S_5 (*Fluka, purum*) in 200 ml (frisch über $LiAlH_4$ dest.) THF gab man 3,00 g (20,0 mmol) **43** ((*Z/E*)-Gemisch) und rührte intensiv 148 Std. bei RT. unter Lichtausschluss. Hierauf entfernte man das Lsgm. i.V., nahm in CH_2Cl_2 auf, filtrierte durch einen Faltenfilter und chromatographierte den Rückstand des Filtrats an der 40fachen Menge Silicagel mit Benzol/AcOEt 4 : 1. Kristallisation der vereinigten, im DC erkannten Thiolactam-Fractionen aus Benzol/AcOEt 10 : 1 ergab in zwei Portionen 2,50 g (75%) (*Z/E*)-Gemisch von **49**, das im DC (Silicagel; Benzol/AcOEt 4 : 1) einen einheitlichen Fleck zeigte (R_f 0,6). Zur Analyse gelangte das Erstkristallisat (NMR in $CDCl_3$ vgl. unten, (*Z*)/(*E*) 1 : 1) nach 10 Std. Trocknen bei RT./HV. UV: 309 (4,52), 230 (3,54). Anal. ber. für $C_8H_{10}N_2S$: C 57,82, H 6,09, N 16,86, S 19,29; gef.: C 57,38, H 5,97, N 16,14, S 19,92. Durch fraktionierte Kristallisation aus CH_2Cl_2 /Hexan und Umkristallisieren aus Benzol wurden die beiden Isomeren in einheitlicher Form erhalten ((*E*)-Isomer schwerer löslich).

(*Z*)-**49**: Schmp. 169–171°. UV: 308 (4,48), 230 (3,75). IR: 3280 w (br.), 2210 s , 1644 s mit Schulter bei 1650 s , 1452 s mit Sch. bei 1460 s , 1140 s . IR (Nujol): 3210 m , 3060 w , 2208 s , 1632 s mit Sch. bei 1636 s , 1465 s (br.), 1140 s . 1H -NMR ((D_6) Aceton¹⁰⁴): 1,33 (s , 6 H); 2,92 (s , 2 H); 4,76 (s , 1 H); 11,3 (br., 1 H). MS: 168 (15), 167 (37), 166 (93, M^+), 151 (100, [$M - CH_3$]⁺).

(*E*)-**49**: Schmp. 186–191°. UV(EtOH): 310 (4,59), 230 (3,52). IR (Nujol)¹⁰⁴: 3180 w , 3100 w , 2218 s , 2202 m , 1629 s mit Sch. bei 1632 s , 1500 m , 1460 s (br.). 1H -NMR ((D_6) Aceton¹⁰⁴): 1,55 (s , 6 H); 2,98 (s , 2 H); 5,07 (s , 1 H); 11,3 (br., 1 H). 1H -NMR-Signale des ursprünglichen (in $CDCl_3$ löslichen¹⁰⁴) (*Z/E*)-Gemisches in $CDCl_3$: 1,32/1,53 (6 H); 2,92/2,96 (2 H); 4,42/4,82 (1 H)¹⁰⁵.

49 → **50**: *Gemisch der diastereoisomeren Cyano-enamine (Z/E)-50*¹⁰⁶. Man gab 15 ml einer Aufschlämmung von Raney-Ni¹⁰⁷ in H_2O -freiem MeOH zu einer Lsg. von 1,45 g **49** ((*E/Z*)-Gemisch) in 50 ml H_2O -freiem MeOH und schüttelte 0,5 Std. bei RT. unter N_2 . Hierauf wurde zentrifugiert, vom

¹⁰³) Dort gelang die Ammonolyse des entsprechenden (sterisch gehinderten) Ketolactam-methyl-esters nicht; die Schliessung des zweiten Ringes erfolgte durch Schmelzen der Ketolactamsäure in 0,9 Mol.-Äquiv. Harnstoff (205°/15 Min).

¹⁰⁴) Dort gelang die Ammonolyse des entsprechenden (sterisch gehinderten) Ketolactam-methyl-esters nicht; die Schliessung des zweiten Ringes erfolgte durch Schmelzen der Ketolactamsäure in 0,9 Mol.-Äquiv. Harnstoff (205°/15 Min).

¹⁰⁵) Tentative Konfigurationszuordnung auf Grund der chemischen Verschiebungen der Me- und Vinyl-H-Signale in Analogie zu den entsprechenden Daten der diastereoisomeren Methyl-ester (*Z/E*)-**10** und des Esters **11** (vgl. Kap. A im *Allg. Teil* und Kap. E im *Exper. Teil*).

¹⁰⁶) Zur Entschwefelung von Thioamiden mit Raney-Ni vgl. z.B. [84].

¹⁰⁷) Raney-Ni (*Fluka*; unter H_2O) wurde 10mal mit H_2O -freiem MeOH gewaschen und das überstehende MeOH abpipettiert. Bei gut verlaufenden Ansätzen verschwand die UV-Absorptionsbande des Edukts in der Reaktionslsg. nach kurzer Zeit zugunsten der Produktbande bei 265 nm. In Ansätzen, bei denen dies nicht der Fall war, blieb die Reduktion auch nach längerer Reaktionszeit unvollständig; Zugabe von weiterem Raney-Ni vervollständigte sie.

Bodenkörper abdekantiert, dieses Vorgehen unter Verwendung von insgesamt 250 ml MeOH 10mal wiederholt, der Rückstand der vereinigten Extraktlsg. in CH_2Cl_2 mit wenig Aktivkohle aufgeköcht, nach Filtration über *Celite* das Rohprodukt 3mal im Kugelrohr bei 80–100°/0,001 Torr destilliert und das Destillat aus Hexan kristallisiert: 531 mg (45%) farbloses Kristallisat, Schmp. 66–70°, mit praktisch gleichem UV- und IR-Spektrum wie die Analyseprobe. Aus der Mutterlauge gewann man 36 mg (3%) eines Zweitkristallisats (Schmp. 65–71°) mit nahezu gleichen Spektren. Zur Charakterisierung gelangte eine analog gewonnene, 1 Std. bei RT./HV. getrocknete, im DC (Silicagel; Benzol/AcOEt 4:1; R_f 0,5) einheitliche Probe. Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2$: C 70,55, H 8,86, N 20,58; gef.: C 70,31, H 8,69, N 20,45. UV: 266 (4,26). IR: 3435 m , 3320 w (br.), 2185 s , 1620 s /1618 s , 1492 w , 1460 w . $^1\text{H-NMR}$: 1,19 (s, 92% von 6 H); 1,45 (s, 8% von 6 H); 1,88 (t, $J = 7, 2$ H); 3,46 (t-oides m, $J = 7, 2$ H); 3,64 (s, > 90% von 1 H, $\text{CH}_2=$, (Z)-Isomer); 3,96 (s, 10% von 1 H, $\text{CH}_2=$, (E)-Isomer); 5,3 (br., 1 H). MS: 136 (46, M^+), 135 (16), 122 (9), 121 (100, $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$).

E. Übersicht auf Modell-Versuche über Imidoester–Enamin-Kondensationen. Reaktionen in Fig. 2 in Kap. A [3]. 4 → 5 + (6): O-Alkylierung des Ag-Salzes von α, α -Dimethylsuccinimid 4 mit EtI: a) Ag-Salz von 4. Ein Gemisch von 33,0 g (0,26 mmol) α, α -Dimethylsuccinimid¹⁰⁸, ca. 0,29 mol frisch gefälltem Ag_2CO_3 ¹⁰⁹ und 1,0 g AgNO_3 in 150 ml EtOH wurde 4 Std. am Rückfluss erhitzt (anfänglich starke CO_2 -Entwicklung). Man filtrierte vom dunkelgefärbten Festkörper, versetzte das Filtrat mit 100 ml Benzol und destillierte ca. 100 ml Lsgm. ab (azeotrope Entfernung von H_2O). Das nach Abkühlen auskristallisierte Ag-Salz wurde mit wenig kaltem EtOH gewaschen und unter Lichtausschluss 1 Std. bei 60–80°/11 Torr getrocknet: 57 g (94%) hellgrau gefärbtes Rohkristallisat, welches in dieser Form jeweils für die weiteren Umsetzungen verwendet wurde. Liess man eine bei Siedetemp. ges. Lsg. des Ag-Salzes in MeOH langsam abkühlen, so kristallisierte das Salz als Konglomerat zweier Modifikationen (Nadeln und Körner), deren mechanische Trennung Impfkristalle ergab, mit deren Hilfe durch Animpfen nicht zu konzentrierter Lsgn. die beiden Modifikationen separat gezüchtet werden konnten. Beliebt man Kristalle der nadelförmigen Modifikation während einiger Tage bei RT. in MeOH, so fand eine Umwandlung in die körnige Form statt.

Nadelförmige Modifikation: Farblose, sehr dünne Nadeln. Schmp. 220–225° (Zers./Schwarzfärbung). UV: $\log \epsilon$ (216 nm) 4,20. IR (Nujol): 1727 w mit Sch. um 1700, 1580 s (br.), 1592 m , 1516 s (vgl. Fig. 32). Anal. ber. $\text{C}_6\text{H}_8\text{AgNO}_2$: C 30,79, H 3,45, N 5,99, Ag 46,10; gef.¹¹⁰): C 30,60, H 3,51, N 5,91, Ag 45,91. Mol-Gew. (MeOH, ca. 30°, 20,22 mg/g Lsgm.): gef.: 513; ber.: (für Monomer) 236.

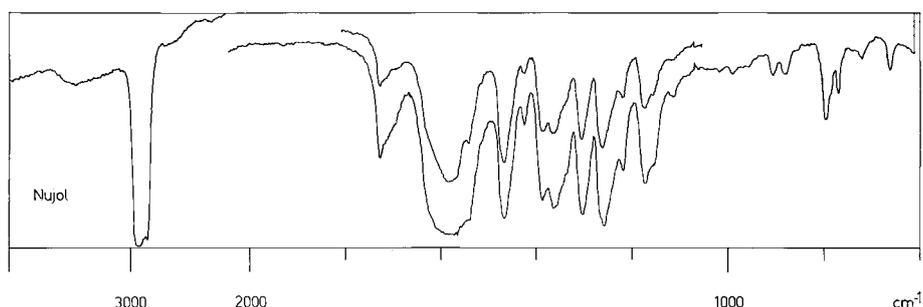


Fig. 32. IR-Spektrum des Ag-Salzes von 4 (nadelförmige Modifikation)

¹⁰⁸) Hergestellt aus α, α -Dimethylbernsteinsäure [85] durch Pyrolyse des Ammonium-Salzes [86].

¹⁰⁹) 50,0 g (0,29 mol) AgNO_3 in 50 ml H_2O gelöst und mit einer Lsg. von 20,0 g (0,19 mol) H_2O -freier Na_2CO_3 in 50 ml H_2O versetzt, den hellgelben Niederschlag abgenutscht, mit H_2O und EtOH gewaschen und das noch alkoholfeuchte Produkt direkt verwendet.

¹¹⁰) Trocknungsbedingungen (leider) nicht registriert.

Körnige Modifikation: Farblose, feinkörnige Kristalle. Schmp. 220–225° (Zers./Schwarzfärbung). UV: gleich wie oben. IR (Nujol): 1686w mit Sch. bei 1695, 1620s (br.), 1587s (vgl. Fig. 33). Anal. gef.¹¹⁰): C 30,78, H 3,50, N 5,94, Ag 46,20. Mol.-Gew.: gef.: 511 (in MeOH, gleiche Messbedingungen wie oben).

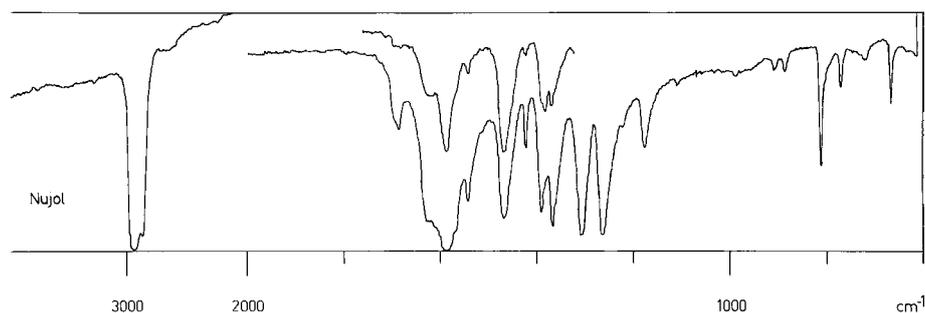


Fig. 33. IR-Spektrum des Ag-Salzes von **4** (körnige Modifikation)

b) *Ethyl-imidoester 5*. Eine Aufschlammung von 60,0 g (0,256 mol) rohem Ag-Salz von **4** in 250 ml CHCl₃ (frisch destilliert über P₂O₅) wurde mit 50 g (0,326 mol) reinem EtI versetzt, wobei sich nach ca. 5 Min. (gelbes) AgI auszuscheiden begann. Man schüttelte das Gemisch 2 Tage bei RT. unter Lichtausschluss, filtrierte dann vom AgI ab, entfernte das Lsgm. i.V. und destillierte den Rückstand sofort im WV. Aus dem farblosen Destillat (32,5 g, 82%, Sdp; 120–125°/11 Torr; CHN-Analyse korrekt, nach NMR-Spektrum ein Gemisch der beiden Imidoester **5** und **6**; vgl. unten) konnten durch Kristallisation aus Hexan bei –50° (Feuchtigkeitsausschluss!) 14,3 g (30%) farblose, bei ca. 20° schmelzende Kristalle von **5** erhalten werden. Zur Charakterisierung gelangte eine bei ca. 65°/0,05 Torr re-distillierte Probe. UV (Cyclohexan): log ε (212 nm) 3,83. IR: 1742s (C=O), 1570ss (Iminoester), 1470m, 1450w, 1422s, 1386s, 1370w, 1345s, 1292s, 1142m (br.), 1110w, 1095w, 1010s, 952w, 889m, 838w. ¹H-NMR: 1,30 (s, 6 H); 1,41 (t, J = 7, 3 H); 2,65 (s, 2 H); 4,52 (q, J = 7, 12 H) (schwaches Fremdsignal bei 2,58; vermutlich isomerer Imidoester **6**). Anal. ber. für C₈H₁₃NO₂: C 61,91, H 8,44, N 9,03; gef.: C 62,06, H 8,44, N 9,15.

Bei NMR-spektroskopisch analysierten Produkt-Destillaten aus Alkylierungen des Ag-Salzes von **4** in reinem EtI, i-PrI und MeI (RT., 1 Std., Destillat-Ausb. 91–81%, vgl. [3], S. 42) lagen folgende Isomerengemische (entsprechend **5/6**) vor: Ethyl-imidoester 3:2; Isopropyl-imidoester 2:1; Methyl-imidoester 1:1 (nebst ca. 50% des N-Methylierungsprodukts).

Die *Konstitutionszuordnung* der isomeren Ethyl-imidoester (und gestützt darauf, jene der Isopropyl- und Methyl-imidoester) erfolgte mit Hilfe der nachstehend beschriebenen, konstitutionell eindeutigen Herstellung des Isomeren **6**. Für gewisse Kondensationsreaktionen des sterisch weniger gehinderten Imidoesters **5** ist die vorgängige kristallisative Trennung des Gemisches **5/6** nicht unbedingt notwendig; so z.B. reagiert **6** nicht bei der Kondensation mit Malonsäure-*tert*-butyl-methyl-ester (vgl. unten).

Die Umsetzung des Ag-Salzes von **4** (0,214 mol) mit BnBr (0,263 mol) in CHCl₃ (400 ml) während 5 Tagen bei RT. lieferte 73% eines bei 130–140°/0,05 Torr siedenden Benzyl-imidoester-Gemisches, aus welchem durch direkte Kristallisation aus Et₂O/Hexan unterhalb 0° das dem Ethyl-imidoester **6** entsprechende Isomere (29%, Schmp. 66–68°; δ-Wert der ringständigen CH₂-Gruppe 2,55 ppm, d.h. ähnlich wie bei **6**) erhalten wurde. Die Konstitutionszuordnung ist durch das Ergebnis der *Reformatzky*-Kondensation mit BrCH₂COOMe bestätigt; exper. Details vgl. [3], S. 43.

7 → **8** → **9** → **6**: *Konstitutionell eindeutige Herstellung von 6*: a) **7** → **8**. Zu 250 ml mit gasförmigem NH₃ unter Kühlung mit Eis/NaCl ges. Benzol tropfte man unter starkem Rühren eine Lsg. von 300 g (1,56 mol) β-(Ethoxycarbonyl)-α,α-dimethylpropansäure-chlorid (**7b**; vgl. Kap. B.1) in 750 ml Benzol, wobei man die Zutropfgeschwindigkeit so regulierte, dass die Temp. im Kolben +5° nicht überstieg (ca. 3 Std.). Hierauf schüttelte man mit 250 ml H₂O durch (ausgefallenes NH₄Cl ging in Lösung) und trocknete (Na₂SO₄). Zweimalige Kristallisation des Rohprodukts (295 g) aus Benzol/Hexan bei ca. –5°

lieferte 225 g (83%) farbloses **8**, Schmp. 54–66°. Zur Analyse gelangte eine mehrmals umkristallisierte Probe. Schmp. 57°. IR: 3550 m , 3420 m , 3360 w (Sch.), 3200 w (br., NH), 1714 s (Ester), 1675 s (Amid I-Bande), 1593 m (Amid II-Bande). Anal. ber. für C₈H₁₅NO₃: C 55,47, H 8,73, N 8,09, H(akt) 1,16; gef.: C 55,47, H 9,03, N 7,95.

Die Mutterlauge enthielt das dem Ester-amid entsprechende Ester-nitril (Sdp. 93°/11 Torr, IR, Analyse). Letzteres war ein Reaktionshauptprodukt, wenn bei höherer Reaktionstemperatur NH₃ in die benzolische Säurechlorid-Lsg. eingeleitet wurde.

b) **8** → **9**. Man tropfte eine Lsg. von 65 g (0,324 mol) Et₃OBF₄ in 200 ml CH₂Cl₂ unter Rühren und Eiskühlung innert 30 Min. zu einer Lsg. von 50,0 g (0,289 mol) von **8**, liess 12 Std. bei RT. stehen, kühlte dann wieder im Eisbad, schüttelte die Lsg. kurz und intensiv mit ca. 150 ml eiskalter, 50proz. wässr. K₂CO₃-Lsg., dekantierte von KBF₄-Schleim ab, wusch letzteren 2mal mit CH₂Cl₂, und trocknete (Na₂SO₄). Rasche Destillation des Rohprodukts aus einem Claisen-Kolben ergab 52,2 g (86%) einer Fraktion Sdp. 61–65°/0,1 Torr (n_D^{20} = 1,4370), die nach IR-Spektrum neben dem acyclischen Iminoester **9** bereits ca. 10–20% des cyclisierten Imidoesters **6** enthielt.

Zur Isolierung¹¹¹⁾ und Charakterisierung von **9** löste man eine Probe in CCl₄ und schüttelte die Lsg. 30 Min. mit einer wässr. Puffer-Lsg. (pH 6; selektive Hydrolyse des reaktiveren, cyclischen Imidoesters **6**; α,α -Dimethylsuccinimid ist in CCl₄ schwerer löslich als in H₂O); Aufarbeitung und 2malige Destillation ergab eine Probe von **9** mit folgenden Eigenschaften: Sdp. 65°/0,1 Torr. n_D^{20} = 1,4313. IR: keine NH-Bande im Bereich 3700–3050, Sch.-freie (C=O)-Bande bei 1730 s und Imidoester-Bande bei 1642 m ; keine UV-Absorption im Messbereich. Anal. ber. für C₁₀H₁₉NO₃: C 59,67, H 9,52, N 6,96, H(akt) 0,50; gef.: C 59,57, H 9,46, N 6,75, H(akt) 0,50.

c) **9** → **6**: Ethyl-imidoester **6**. IR-spektroskopisch verfolgte Testversuche zeigten, dass die thermisch induzierte Cyclisierung von **9** zu **6** bei 20stündigem Erhitzen auf 150° praktisch quantitativ verläuft, und dass die Reaktion durch K₂CO₃ katalysiert werden kann (4 Std. 150°), dass jedoch unter beiden Bedingungen das *N*-Et-Derivat in geringen Mengen als Nebenprodukt entsteht. Destillierter Imidoester **9** (10,0 g; nicht von beigemengtem **6** befreit; vgl. oben) wurden nach Zugabe von 10 mg festem K₂CO₃ unter N₂ 4 Std. auf 150° erhitzt. Direkt anschliessende Destillation aus einem Vigreux-Kolben lieferte 6,5 g (84%) **6** (Sdp. 55–62°/0,1 Torr; IR: 1740 s und 1570 ss mit Sch.-Banden (sehr schwach) des *N*-Et-Derivats bei 1780 und 1700 m). Material dieser Qualität wurde jeweils direkt für die Kondensationsversuche verwendet. Zur Charakterisierung wurde eine Probe zwecks Abtrennung des niedriger siedenden *N*-Et-Derivats (Sdp. 94°/11 Torr; IR: 1775 m , 1702 ss) 3mal fraktionierend destilliert: Sdp. 61–62°/0,1 Torr. n_D^{20} = 1,4616. UV (Cyclohexan): log ϵ (212 nm) 3,85. IR: 1740 s (C=O), 1640 w , 1570 ss (Iminoester), 1500 w , 1475 m , 1450 w , 1429 s , 1410 w , 1390 w , 1377 m , 1336 s , 1292 w , 1272 m , 1150 w , 1094 w , 1008 s , 900 w , 880 m , 855 m (Spektrum im Fingerprint deutlich verschieden von jenem des isomeren Iminoesters **5**). ¹H-NMR: 1,33 (*s*, 6 H); 1,40 (*t*, *J* = 7, 3 H); 2,58 (*s*, 2 H); 4,50 (*q*, *J* = 7, 2 H) nebst sehr schwachen, nicht identifizierten Fremdsignalen bei 2,53, 2,63 und 4,04, 4,18. Anal. ber. für C₈H₁₃NO₂: C 61,91, H 8,44, N 9,03; gef. C 61,88, H 8,73, N 9,10.

Solvolytisches Verhalten von 5 und 6. Beim Arbeiten mit *N*-Acyl-imidoester-Derivaten ist jeder Kontakt mit Feuchtigkeit zu vermeiden. Sowohl in neutralem, als auch in saurem und alkalischem wässr. Medium werden **5** und **6** leicht zum α,α -Dimethylsuccinimid hydrolysiert. UV-spektroskopisch (Extinktionsabfall um 210 nm) geschätzte Halbwertszeiten in einem (Phosphatpuffer (pH 6)/EtOH)-Gemisch 1:1 bei RT. betragen ca. 65 Min. für **5** und ca. 300 Min. für **6**; der entsprechende Wert für den Ethyl-iminoester **54** des unsubstituierten Succinimids ist ca. 35 Min.. Erhitzen von **5** (200 mg) mit 2 Mol.-Äquiv. H₂O-freier AcOH auf 100° während 12 Std. lieferte α,α -Dimethylsuccinimid (95%) und AcOEt (53% isoliert). Beim Versuch, das Gemisch **5/6** durch 3 Std. Erhitzen in MeOH in Gegenwart von Et₃N zu den entsprechenden Methyl-imidoestern umzuestern, wurde quantitativ das *N*-Me-Derivat erhalten. Mit MeONa in MeOH (40 Std., 60°, N₂) lieferte **6** den Methyl-ester der β -Cyano- β,β -dimethylpropansäure (Ausb. über 70%); **5** ergab unter gleichen Bedingungen ein Gemisch (78%), das zu 9 Teilen den Methyl-ester der β -Cyano- α,α -dimethylpropansäure und zu einem Teil den dem Edukt **5** entsprechenden Methyl-imidoester enthielt (exper. Details vgl. [3], S. 15). Über die säurekatalysierte Thiolyse von **6** vgl. unten.

¹¹¹⁾ Das Gemisch **9/6** war durch Destillation nicht trennbar.

5 → (*Z*)-**10** + (*E*)-**10**: a) Reformatzky-Kondensation mit **5**. Zu 4,2 g (64 Mol-Äquiv.) verkupfertes¹¹²⁾ Zn-Wolle gab man eine Lsg. von 7,3 g (48 mmol) BrCH₂COOMe in 10 ml H₂O-freiem Et₂O sowie 0,1 g HgCl₂ (als Kat.). Man erwärmte auf dem Wasserbad, tropfte unter N₂ eine Lsg. von 5,0 g (32 mmol) (praktisch) isomerenfreien Imidoestern **5** in 20 ml eines (Benzol/Et₂O)-Gemisches 1:1 zu, entfernte das Wasserbad sobald die Reaktion angelaufen war, und erhitze nach Abschluss des Eintropfens 30 Min. unter Rückfluss. Zur Aufarbeitung wurde auf Eiswasser gegossen, mit 2N H₂SO₄ angesäuert, 3mal mit CCl₄¹¹³⁾ ausgeschüttelt, die Auszüge mit ges. NaCl-Lsg. neutralgewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Durch direkte Kristallisation des Rohprodukts (6,1 g) aus Hexan erhielt man 3,1 g (53%) bei 63–64° schmelzende Kristalle, die nach Mischschmp. und IR-Spektrum mit dem (*Z*)-Methyl-ester **10** aus der Malonester-Kondensation (vgl. unten) identisch waren. Aus der Mutterlauge gewann man nach fraktionierender Destillation im Kugelrohr (ca. 100–120°/0,1 Torr) und anschliessender Äquibrierung in MeOK-Lsg. (vgl. unten) 1,3 g (22%) des (*E*)-Isomeren von **10**, Schmp. 147–149° (identifiziert mit (*E*)-**10** aus Malonester-Kondensation durch Mischschmp. und IR-Spektrum); Gesamtkondensationsausbeute 75%.

b) Kondensation von **5** (+**6**) mit Malonsäure-*tert*-butyl-methyl-ester. In einem Gemisch von 100 ml H₂O-freiem *t*-BuOH und 400 ml H₂O-freiem Benzol löste man unter N₂ 6,5 g (0,155 Äquiv.) K, fügte vorerst 27,1 g (0,155 mol) Malonsäure-*tert*-butyl-methyl-ester (→ weisser Brei), dann unter Rühren 10,5 g (0,068 mol) eines (3:2)-Gemisches **5/6**¹¹⁴⁾ zu und erhitze 4 Std. unter Rückfluss. Nach Aufarbeitung (Eiswasser, 2N H₂SO₄, Et₂O, ges. NaCl-Lsg., Na₂SO₄) wurde das Rohprodukt (29,1 g gelbes Öl) fraktionierend destilliert. Nach Abtrennung einer Fraktion von 19,6 g Ausgangsmalonester (Sdp. 89–90°/11 Torr) gewann man 8,3 g (ca. 70% bzgl. **5**) Kondensationsprodukt (Sdp. 140–150°/ca. 2 Torr), welches direkt der pyrolytischen *tert*-Butyl-ester-Spaltung und Decarboxylierung unterworfen wurde. Hierzu erhitze man das Produkt unter N₂ 4 Std. auf 190–200° (anfänglich starke Gasentwicklung) und gewann bei der anschliessenden Destillation 4,4 g (ca. 54% bezüglich **5**; 36% bez. auf **5/6**-Gemisch) Diastereoisomergemisch (*Z/E*)-**10** als farbloses, teilweise kristallisierendes Öl, Sdp. 105–115°/0,1 Torr, *R_f* (Silicagel, Benzol/Et₂O 1:1) 0,5 ((*E*)-**10**), 0,7 ((*Z*)-**10**). Durch direkte Kristallisation des Destillats aus Hexan gewann man 2,5 g (*Z*)-**10**. Das nichtkristallisierte Material der Mutterlauge unterwarf man der Äquibrierung in MeOK-Lsg. (vgl. unten) und erhielt durch Kristallisation aus CH₂Cl₂/Hexan 1,6 g (*E*)-**10**, Schmp. 144–150°.

Enamid-methyl-ester (*Z*)-**10** (2mal fraktioniert sublimierte Probe obigen Ansatzes): UV: 262 (4,32). IR: 3380*m* (rel. scharf, intramolekular verbrücktes NH), keine Bande im Bereich 3350–3050, Banden bei 1745*s*, 1695*s*, 1645*s*, 1475*m*, 1453*m*, 1440*m*, 1418*m*, 1392*m*, 1372*w*, 1342*m*, 1300*m*, 1270*s*, 1155/1142*s*, 1030*m*, 912*w*; keine Konzentrationsabhängigkeit von Struktur und Intensität der NH-Bande bei 3372 (in CCl₄; *c* = 1,0, 0,16, 0,016%). ¹H-NMR: 1,38 (s, 6 H); 2,71 (*d*, *J* = 1,5, 2 H); 3,72 (s, 3 H); 5,00 (*t*, *J* = 1,5, CH=); ca. 9,7 (br., 1 H). Anal. ber. für C₉H₁₃NO₃: C 59,00, H 7,15, N 7,65; gef. C 59,01, H 7,06, N 7,72.

Enamid-methyl-ester (*E*)-**10** (fraktioniert sublimierte Probe eines Voransatzes): Schmp. 148–150°. UV: 262 (4,28) (302 nm nach Zugabe einer Spur K). IR: 3400*w* (rel. scharf), um 3210*m* (br.), 1732*s*, 1705*s*, 1642*s*, 1450*m*, 1433*w*, 1392*m*, 1367*m*, 1320*s*, 1252*s*, 1192*m*, 1132*s* (br.), 1037*m*, 945*w*, 832*m*; in CCl₄-Lsg.: Zunahme der rel. Int. der freien NH-Bande bei 3460 mit abnehmender Konzentration. ¹H-NMR: 1,27 (s, 6 H); 3,14 (*d*, *J* = 2, 2 H); 3,70 (s, 3 H); 5,41 (*t*, *J* = 2, CH=); ca. 9,3 (br., 1 H). Anal. gef.: C 59,15, H 7,20, N 7,72.

Die Zuordnung der Konfiguration der Diastereoisomeren (*Z/E*)-**10** stützt sich auf den eindeutigen IR-spektroskopischen Nachweis einer intramolekularen H-Brücke im (*Z*)-Isomeren (Schmp. 64°). Das Vinyl-H-Signal des (*E*)-Isomeren ist gegenüber jenem des (*Z*)-Isomeren um 0,41 ppm nach tieferem Feld verschoben und weist eine erkennbar grössere (Vinyl/Allyl)-Kopplungskonstante auf. Das Signal der zur MeOCO-Gruppe *cis*-ständigen Ring-CH₂-Gruppe im (*E*)-Isomeren liegt gegenüber jenem des (*Z*)-Isomeren um 0,43 ppm bei tieferem Feld.

¹¹²⁾ Zn-Wolle mit verdünnter HCl angeätzt, mit wässr. CuSO₄-Lsg. verkupfert (Schwarzfärbung), mit H₂O, EtOH und Et₂O gewaschen und im HV. getrocknet.

¹¹³⁾ *α,α*-Dimethylsuccinimid (Nebenprodukt) ist in CCl₄ schlecht und in H₂O gut löslich.

¹¹⁴⁾ Destilliertes *O*-Alkylierungsproduktgemisch aus dem Ag-Salz von **4** (vgl. oben). Das Isomere **6** reagiert nicht mit Malonsäure-ester.

Gegenseitige Überführung der diastereoisomeren Enamid-methyl-ester (Z)-10 und (E)-10.
 a) *Thermisch.* Verbindung (E)-10 (100 mg, Schmp. 148°) erhitzte man 15 Min. unter N₂ auf 250–260°, kühlte hierauf rasch ab und sublimierte bei 55°/0,05 Torr im Gradientenrohr: 348 mg (87%) (Z)-10, Schmp. 64°. Sublimation des Rückstandes bei 140°/0,05 Torr ergab 36 mg (9%) des (E)-10, Schmp. 145–149°. In Voransätzen waren die Äquilibrierungsprodukte durch DC identifiziert worden.

b) *Via K-Salz:* Verbindung (Z)-10 (100 mg, 0,547 mmol; Schmp. 64°) wurde unter N₂ in 4 ml einer 0,25N Lsg. von MeOK in H₂O-freiem MeOH 1 Std. bei RT. stehen gelassen (Bildung des K-Salzes, vgl. UV-Spektrum von (E)-10). Hierauf goss man auf wässr. Phosphatpuffer-Lsg. (pH 7), extrahierte mit Et₂O, trocknete (Na₂SO₄) und sublimierte das Rohprodukt (99 mg; Schmp. 119–136°) bei 55°/0,05 Torr: 13 mg (13%) (Z)-Isomer, Schmp. 64°. Den Rückstand sublimierte man bei 140°/0,05 Torr: 84 mg (84%) (E)-10, Schmp. 145–149° (in Vorversuchen identifiziert durch DC). Das Ergebnis dieses Experiments reflektiert vermutlich die (Z/E)-Gleichgewichtslage für die K-Salze von (Z)- und (E)-10.

6 → 11: *Reformatzky-Kondensation mit 6.* Ausgehend von 27,0 g (0,174 mol) einheitlichem Imidoester **6** und 34 g (0,52 mol) BrCH₂COOMe wurde die *Reformatzky*-Kondensation analog wie bei **5** → **10** (vgl. oben) durchgeführt (jedoch 1 Std. unter Rückfluss erhitzt). Nach fraktionierender Destillation des Rohprodukts (Sdp. 100–105°/0,1 Torr; 20,5 g) und Kristallisation aus Hexan erhielt man 16,0 g (50%) farblose Kristalle (Schmp. 77–80°), die nach Mischschmp. und IR-Spektrum mit der Charakterisierungsprobe von **11** identisch waren. Letztere war durch eine *Reformatzky*-Kondensation ausgehend vom entsprechenden Benzyl-imidoester (vgl. oben) in 11% Ausb. (nebst 83,5% *α,α*-Dimethylsuccinimid und BnBr) erhalten worden (vgl. [3], S. 51) und zeigte nach Kristallisation aus Hexan (Schmp. 77–79°) und 2maliger Sublimation folgende Daten: Schmp. 80–81°. UV: 262 (4,33). IR (*c* ≈ 5%): 3380*m* (rel. scharf), keine Bande einer intermolekularen NH-Verbrückung im Bereich 3300–3060, Banden bei 1750/1735*s*, 1695*s*, 1646*s*, 1427*w*, 1397*w*, 1375*w*, 1347*m*, 1295*s*, 1265*s*, 1176*s*, 1125*m*, 1025*m*, 975*w*, 917*w*, 813*m*. ¹H-NMR: 1,33 (*s*, 6 H); 2,38 (*s* scharf, 2 H); 3,71 (*s*, 3 H); 5,00 (*s* scharf, CH=); *ca.* 9,7 (br., 1 H). Anal. ber. für C₉H₁₃NO₃: C 59,00, H 7,15, N 7,65; gef.: C 59,09, H 7,31, N 7,72. Im DC (Silicagel, Benzol/Et₂O 1:1 ist **11** (R_f 0,6) gegenüber (Z)-10 (R_f 0,7) und (E)-10 (R_f 0,5) gut differenzierbar. Die Zuordnung der (Z)-Konfiguration an der (C=C)-Bindung in **11** stützt sich auf die Entsprechung der IR-Spektren von **11** und (Z)-10 im NH-Bereich (interne H-Brücke), sowie auf den identischen δ-Wert des Vinyl-H-Signals in den NMR-Spektren dieser beiden Verbindungen.

11 → 13: *O-Alkylierung des Ag-Salzes von 11.* Ausgehend von 4,0 g **11** stellte man das Ag-Salz auf analoge Weise her, wie für das Ag-Salz von (E)-10 (vgl. unten) beschrieben: Ausb. 5,3 g (85%) nach 1 Std. Trocknen bei 80°/WV. IR (Nujol): 1684*s*, 1645/1635*s*, 1585/1575*s*. Dieses schwerlösliche Ag-Salz (1,50 g, 5,2 mmol) wurde in 5 ml *i*-PrI aufgeschlämmt und unter N₂ und Lichtausschluss 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Man entfernte das überschüssige *i*-PrI *i*.V., nahm den Rückstand in Hexan auf, filtrierte von AgI ab, destillierte das Rohprodukt im Kugelrohr (1,08 g farbloses Öl, Sdp. *ca.* 90–100°/0,1 Torr) und erhielt durch Kristallisation dieses Destillats aus Pentan 660 mg (57%) Iminoisopropylester **13**, Schmp. 37–40°. Zur Analyse gelangte eine sublimierte Probe. Schmp. 42–43°. UV (Cyclohexan): 261 (4,29). IR: keine Bande im NH-Bereich, 1708*s* mit Sch. um 1690*m*, 1667*m* mit Schulter um 1640*w*, 1570*ss* (Imidoester-Bande). Anal. ber. für C₁₂H₁₉NO₃: C 63,97, H 8,50, N 6,22; gef.: C 63,93, H 8,58, N 6,16.

13 → 14: *Reformatzky-Kondensation an 13 zum Dienamin-dimethyl-ester 14.* Ausgehend von 7,7 g (50 mmol) BrCH₂COOMe, 4,6 g (70 mmol) verkupferter Zn-Wolle, 0,1 g HgCl₂ und 2,25 g (10 mmol) **13** in insgesamt 80 ml Benzol/Et₂O 1:1 erhielt man in einer zur Umsetzung **5** → **10** (vgl. oben) analog durchgeführten *Reformatzky*-Kondensation 4,03 g eines gelben Rohprodukts. Durch Destillation bei 0,1 Torr (Badtemp. bis *ca.* 130°) trennte man daraus 1,14 g einer zwischen 100–125° siedenden Fraktion von **11** (hydrolysiertes Edukt) ab und chromatographierte den Destillationsrückstand (1,8 g) an der 50fachen Menge Silicagel (nicht desaktiviert). Benzol/Et₂O 9:1 eluierte 1,15 g eines Kristallisats, woraus man durch Umkristallisieren aus Hexan 1,92 g (43%) schwach gelblicher **14** (Schmp. 64–65°) gewann. Die Substanz war nach Schmp., Mischschmp., DC (Silicagel; Benzol; R_f 0,1), UV- und IR-Spektrum waren identisch mit denjenigen einer früher erhaltenen Probe von **14**, welche analog (jedoch mit geringer Ausb.) auf dem isomeren Wege (E)-10 → **12** → **13** erhalten worden war¹¹⁵). Die dort charakterisierte Probe von **14** hatte folgende Daten: Schmp. 64°. Anal. ber. für C₁₂H₁₇NO₄: C 60,24, H 7,16, N 5,85; gef.: C 60,13, H 7,11, N 5,78. UV: 320 (4,51), flache Sch. bei 251 (3,7), 243 (3,9) und 230 (4,0) im

Endabsorptionsanstieg. IR: 3320 m (rel. scharf), keine Bande einer intermolekularen NH-Verbrückung im Bereich 3250–3050, 1675 s mit schwacher Schulter bei 1690 m , 1640 s , 1615 s , 1465 m , 1445 m , 1410 w , 1390 w , 1370 w , 1290 m , 1172 s , 1150 s , 1025 m , 975 w , 912 w . $^1\text{H-NMR}$: 1,26 (s, 6 H); 2,57 (d , $J \approx 1$, 2 H); 3,75 (s, 6 H); 4,88 (s, CH=); 4,91 (t -oides s, $J \approx 1$, CH=); ca. 11,7 (br., 1 H).

Die (tentative) Konfigurationszuordnung (Z,Z) für **14** stützt sich auf die δ -Werte der Vinyl-H-Atome (4,88 und 4,91 ppm) sowie der ringständigen CH₂-Gruppe (2,57 ppm) im NMR-Spektrum. Diese entsprechen den bei den Enamid-estern **11** und (Z)-**10** beobachteten Werten. Bei einer (E)-Konfiguration der zur CH₂-Gruppe benachbarten (C=C)-Bindung dürfte man in Analogie (E)-**10** erwarten, dass die Signale der CH₂-Gruppe und des β -ständigen Vinyl-H-Atoms um ca. 0,4 ppm bei tieferem Feld auftreten.

11 \rightarrow **1**: (Ursprüngliche) Herstellung des Enamids **1**: a) Partielle Hydrolyse von **11** zur entsprechenden Lactam-carbonsäure. Das Gemisch aus 5,0 g (27,3 mmol) **11** in 70 ml MeOH und 15,0 g (108 mmol) K₂CO₃ in 60 ml H₂O wurde 70 Std. auf 45° erwärmt. Hierauf entfernte man das MeOH im RV. ($\leq 50^\circ$), schüttelte die verbleibende alkalisch-wässr. Phase mit Et₂O aus (Neutralteil enthielt 643 mg/13% Edukt), säuerte die wässr. Phase mit H₃PO₄ an, sättigte mit NaCl und extrahierte mit viel Et₂O. Das Rohprodukt (3,64 g) ergab durch Kristallisation aus CH₂Cl₂/Hexan 3,1 g (67%) Lactamcarbonsäure, Schmp. 125–127° (Zers. unter Gas-Entwicklung). Eine umkristallisierte Probe hatte folgende Daten: Schmp. 128–129°. UV: 256 (4,23). IR: 3340 (m/NH), 3300–2400 (breit/COOH), 1745 s , 1725 s , 1675 ss , 1640 s , 1610 s . Anal. ber. für C₈H₁₁NO₃: C 56,79, H 6,55, N 8,18%, gef.: C 56,84, H 6,77, N 8,38%. pk(MCS) 6,8, titriert mit Me₄NOH, Äquiv.-Gew.: gef.: 167 (ber.: 196).

b) Decarboxylierung: Obige Carbonsäure (150 mg) wurde 30 Min. auf 140° erhitzt (CO₂-Entwicklung) und hierauf das Produkt bei 75°/0,01 Torr sublimiert: 103 mg (93%) **1** vom Schmp. 79–80° (Sublimationsrückstand 8 mg). Ursprünglich (24.2.1961) war die Spaltung und Decarboxylierung der Methyl-ester-Gruppe von **11** durch Erhitzen von **11** mit H₂O-freiem LiI in 2,6-Dimethylpyridin [87] (2 Std. Rückfluss) durchgeführt worden. In der Folge erwies sich die milde Hydrolyse von **11** mit K₂CO₃ als einfacher. Später wurde das Enamid **1** ausschliesslich nach den im Kontext mit den Reaktionen der Fig. 5 (**17** \rightarrow **18** \rightarrow **1**) beschriebenen Methoden hergestellt (vgl. daselbst auch die spektroskopischen Daten von **1**).

Reaktionen in Fig. 18 [3]. – **10** \rightarrow **52**: C-Methylierung des Ag-Salzes von (E)-**10** und (Z)-**10**.

a) Herstellung des Ag-Salzes von (E)-**10**. Man löste 5,6 g (33 mmol) fein pulverisiertes AgNO₃ so gut es ging in 40 ml EtOH durch Erwärmen auf dem Wasserbad und gab dann 18 ml einer 1,85N (33 mmol) methanolischen NH₃-Lsg. zu, wobei eine klare Lsg. entstand. Diese gab man unter Rühren zu einer Lsg. von 4,0 g (21,9 mmol) (E)-**10** in 10 ml EtOH, wobei alsbald ein farbloser kristalliner Niederschlag ausfiel. Den nach Erkalten abgenutzten Niederschlag wusch man gut mit H₂O, EtOH und Et₂O und trocknete 1 Std. bei 80°/11 Torr unter Lichtausschluss: 5,2 g (83%) hellgraues, infolge Schwerlöslichkeit nicht umkristallisiertes Ag-Salz von (E)-**10**. IR (Nujol): keine Bande im (NH)-Bereich, drei scharfe Banden mittlerer Intensität bei 1705, 1672, 1597, ferner 1612 w , 1505 s , 1532 m , 1505 s und 23 scharfe Banden im Fingerprintbereich. Das aus dem diastereoisomeren Ester (Z)-**10** auf gleiche Art und in gleicher Ausbeute erhaltene Ag-Salz zeigte ein (signifikant) identisches IR-Spektrum¹¹⁶⁾

b) C-Methylierung des Ag-Salzes von **10** mit MeI. Das Ag-Salz (500 mg, 1,73 mmol) schlammte man in 5 ml H₂O-freiem CHCl₃ auf, versetzte mit 0,12 ml (1,9 mmol) MeI, schüttelte das Gemisch 3 Tage bei RT. unter Lichtausschluss, filtrierte vom AgI ab und kristallisierte das nach Absaugen des Lsgm. erhaltene Rohprodukt (340 mg) aus Hexan: 300 mg (88%) Methylierungsprodukt **52**. Schmp. 83–84°. Zur Charakterisierung gelangte eine sublimierte Probe. Schmp. 85°. UV: 269 (4,25). IR: 3360 m (rel.

¹¹⁵⁾ Exper. Details der Reaktionsfolge (E)-**10** \rightarrow **12** \rightarrow **14** sind in [3] (S. 55–57) beschrieben. Herstellung des Ag-Salzes von (E)-**10** (oder (Z)-**10**) vgl. unten, Kap. E. Der Iminoisopropyl-ester **12** wurde durch Umsetzung einer Aufschlammung dieses Ag-Salzes in CHCl₃ mit 1,2 Mol-Äquiv. *i*-PrI (3 Tage, RT.) hergestellt (Schmp. 53°; Ausb. 50–66%). Ausbeute der Reformatzky-Kondensation **12** \rightarrow **14**: 20% (sterisch gehinderter Imidoester).

¹¹⁶⁾ Die Konfiguration an der (C=C)-Bindung des Ag-Salzes von **10** ist vermutlich (E) und bei dessen Herstellung aus (Z)-**10** findet vermutlich eine entsprechende Isomerisierung statt; vgl. die Isomerisierung (Z)-**10** \rightarrow (E)-**10** mit MeOK.

scharf) keine Bande einer intermolekularen (NH)-Verbrückung im Bereich 3300–3100, Banden bei 1730s (Lactam-(C=O)), 1690s (Ester-(C=O)), 1640s, 1477/1467m, 1445m, 1400m, 1392m, 1370m, 1348s, 1275s, 1155s, 1128m, 1068m. ¹H-NMR: 1,26 (s, 6 H); 1,81 (*t*-oid verbreiteteres s, Me an (C=C)-Bindung); 2,67 (*q*-artig verbreiteteres s, 2 H); 3,72 (s, MeO); *ca.* 9,5 (br., 1 H). Anal. ber. für C₁₀H₁₅NO₃: C 60,89, H 7,62, N 7,10, H(akt) 0,51; gef.: C 60,86, H 7,66, N 7,10, H(akt) 0,72.

Die tentative Zuordnung der (*Z*)-Konfiguration für **52** stützt sich auf die Ähnlichkeit der IR-Spektren von **52** und (*Z*)-**10** im NH-Bereich, sowie aus der ungefähr gleichen Lage des CH₂-Signals im NMR-Spektrum dieser beiden Verbindungen (beide Daten sind signifikant verschieden von jenen der isomeren Verbindung (*E*)-**10**).

Die analog durchgeführte Methylierung des Ag-Salzes aus dem strukturisomeren (an der (C=C)-Bindung sterisch gehinderten) Ester **11** (vgl. Fig. 2) ergab ein Gemisch des entsprechenden *C*-Me-Derivats (Schmp. 107°, 43%) und des entsprechenden *O*-Methyl-imidoester-Derivats (flüssig, *ca.* 50%). Hingegen war das *O*-Alkylierungsprodukt **12** das einzige (isolierte) Produkt der Umsetzung dieses Ag-Salzes mit *i*-PrI, vgl. [3] und Fussnote 115.

(*E*)-**10** → **53**: *N*-Methylierung des *K*-Salzes von (*E*)-**10**. Die Reaktion mit *t*-BuOK und MeI in *t*-BuOH bei RT. (24 Std.) ergab das *N*-Me-Derivat **53** in 85% Reinausb.; exper. Details vgl. [3], S. 69.

Daten von **53**: Schmp. 80° (aus Hexan). UV: 265 (4,38); unverändert in Gegenwart von EtOK. IR: keine Bande im (NH)-Bereich, 1730m, 1700m, 1625s. ¹H-NMR: 1,24 (s, 16 H); 3,02 (s, 3 H, N-CH₃); 3,10 (*d*, *J* = 2, 2 H); 3,71 (s, 3 H, CH₃O); 5,23 (*t*, *J* = 2, CH=). Anal. gef. für C₁₀H₁₅NO: C 60,81, H 7,73, N 7,20.

Konfigurationszuordnung (tentativ): δ -Wert, Struktur und Kopplungskonstante des Signals der Ring-CH₂-Gruppe (3,10 ppm) entsprechen dem CH₂-Signal von (*E*)-**10**; das Vinyl-H-Signal liegt um 0,23 ppm bei tieferem Feld als jenes von (*Z*)-**10** und um 0,21 ppm bei tieferem Feld als jenes des *N*-Me-Derivats von **11**¹¹⁷). Diese NMR-Daten sprechen für die (*E*)-Konfiguration von **53**; dieselbe ist zudem aus sterischen Gründen die plausible. Die analoge Methylierung des *K*-Salzes von **11** lieferte das entsprechende *N*-Me-Derivat¹¹⁷) in 67% Ausb. (Schmp. 79°), vgl. [3], S. 70.

Reaktionen in Fig. 19 [4]. – **6** → **55**: α,α -Dimethyl-monothiosuccinimid **55**. Zu 1,09 g (7,00 mmol) **6** in einem Autoklaveneinsatz gab man wenig CF₃COOH, kühlte auf –80°, füllte *ca.* 5 ml fl. H₂S ein, und belies den verschlossenen Autoklaven über Nacht bei RT. Das Rohprodukt lieferte durch Kristallisation aus CH₂Cl₂/Hexan 705 mg (70%) gelbes **55**, Schmp. 136–137° (bzw. 130–132°), und aus der Mutterlauge weitere 136 mg, Schmp. 121–124°. Zur Analyse war in einem Voransatz eine 2mal aus CH₂Cl₂/Hexan umkristallisierte und 2mal bei 105°/0,01 Torr sublimierte Probe gelangt (Schmp. 135–136°): Anal. ber. für C₇H₉NOS: C 50,34, H 6,34, N 9,79, S 22,39; gef.: C 50,45, H 6,32, N 9,68, S 22,13. UV: 268 (4,34). IR: 3390m (scharf), 3190m (br.), 1750s (br.), 1470m, 1428s. ¹H-NMR: 1,43 (s, 6 H); 2,67 (s, 2 H); *ca.* 10 (nur an Integration erkennbar; *ca.* 1 H). *pK* (MCS) 10,3. Äquiv.-Gew.: gef.: 146 (ber.: 143), titriert mit Me₄NOH. Unter den beim Thiosuccinimid **56** verwendeten Thiolyse-Bedingungen (vgl. nachstehend) erfolgte hier ein Umsatz von nur 36%.

54 → **56**: Monothiosuccinimid **56**¹¹⁸). In eine Lsg. von 7,07 g **54** (vgl. unten) und 0,7 ml CF₃COOH in 40 ml frisch über NaH destilliertem 1,2-Dimethoxyethan (Dreihalskolben) wurde bei 40–50° während 4 Std. trockener gasförmiger H₂S eingeleitet; dabei blies man N₂ über die Lsg. Das hierauf nach Absaugen des Lsgm. erhaltene gelbe (feste) Rohprodukt kristallisierte man aus CH₂Cl₂/Hexan: 4,55 g gelbe Kristalle, Schmp. 104–106°. Zwei zwischen 100–104° schmelzende Kristallisate aus der Mutterlauge ergaben nach Behandlung mit Aktivkohle weitere 1,06 g (DC-einheitliches) gelbes

¹¹⁷) Daten des *N*-Me-Derivats von **11**: UV: 269 (4,25). ¹H-NMR: 1,30 (s, 6 H); 2,38 (s, 2 H); 3,30 (s, N-Me); 3,70 (s, MeO); 5,02 (s, CH=). Die Signale der geminalen Me-Gruppen und des Vinyl-H-Atoms sind gegenüber jenen von **11** kaum verschoben; deshalb ist die (*Z*)-Konfiguration wahrscheinlich. Damit in Übereinstimmung steht die im Vergleich zu **53** um 0,28 ppm nach tieferem Feld verschobene Lage des *N*-Me-Signals.

¹¹⁸) Umsetzung von Succinimid mit P₂S₅ in siedendem Toluol ergibt **56** neben Dithiosuccinimid in 25% Ausb., vgl. [88].

Monothiosuccinimid **56**, (Ausb. 87%) Schmp. 103–106°. Zur Analyse gelangte eine 2mal umkristallisierte und 2mal bei 100°/0,01 Torr sublimierte Probe. Schmp. 105–106°. UV: 268 (4,26). IR: 3382*m* (scharf), 3180*m* (br.), 1755*s* mit Sch. (*m*) bei 1725, 1442*s*, 1428*m*, 1412*m*, 1292*m*, 1250*s*, 995*w*, 885*m*. ¹H-NMR: A₂B₂-System (18 Signale) 2,68–2,93 und 3,06–3,34 (4 H); *ca.* 10 (br. 1 H) (das CH₂-Singulett des Succinimids liegt bei 2,80 ppm). Anal. ber. für C₄H₅NOS: C 41,74, H 4,38, N 12,17, S 27,85; gef.: C 41,77, H 4,48, N 12,19, S 27,94. Mol.-Gew. (thermoelektrisch, in CH₂Cl₂, *c* = 2,173 mg/g Lsgm.): gef.: 117 (ber.: 115). p*K* (MCS) 10,0. Äquiv.-Gew.: 115, titriert mit Me₄NOH.

Der Zusatz einer Säure als Katalysator ist für den Ablauf der Thiolysen von **54** wesentlich; ohne CF₃COOH fand zwischen RT. und 60° kaum eine Umsetzung statt.

Ag-Salz des Succinimids (vgl.[9]). In einer heissen, durch Erhitzen unter Rückfluss bereiteten Lsg. von 50,0 g (0,50 mol) Succinimid in 600 ml H₂O-freiem EtOH wurden 103,7 g (0,60 mol) AgNO₃ aufgeschlämmt, während 3 Std. bei Rückflusstemp. 11,2 l (0,5 Mol) trockenes NH₃ eingeleitet, hierauf das Gemisch abgekühlt und der Niederschlag abgenutscht. Zwecks Herauslösen von NH₄NO₃ schlammte man den Niederschlag auf der Nutsche 4mal in H₂O auf und saugte letzteres jeweils rasch wieder ab. Den Rückstand wusch man auf gleiche Weise mit drei Portionen H₂O-freiem EtOH und anschliessend mit zwei Portionen CHCl₃. Nach 1 Std. Trocknen unter Lichtausschluss bei 80°/VV. erhielt man 99 g (95%) rohes, in gebräuchlichen Lsgm. nahezu unlösliches Succinimid-Ag-Salz als hellgraues Pulver (Vorsicht: verpufft im Reagensglas beim Erwärmen in der Gasflamme!).

Succinimid-iminoethyl-ester **54** [9]. Obiges Ag-Salz (25 g, 0,12 mol) wurde in 190 g (1,2 mol) EtI aufgeschlämmt und 6 Tage bei RT. im Dunkeln geschüttelt. Man filtrierte vom AgI ab, saugte das überschüssige EtI ab, löste den öligen Anteil des teilweise kristallinen Rückstands (13,5 g) in Et₂O/CH₂Cl₂, filtrierte von den Kristallen (4,2 g Succinimid) ab und erhielt bei der fraktionierenden Destillation des öligen Rückstands i. HV. 5,9 g (38%) **54**. Sdp. 89–90°/0,1 Torr. Die nachstehenden Daten stammen von einer 2mal destillierten Probe: *n*_D²⁰ = 1,4821. UV: log ε (213 nm) 3,95. IR: 1744*s*, 1573*ss* (Iminoester-Bande), 1476*m*, 1438*m*, 1422*m*, 1385*m*, 1343*s*, 1268*s*, 1094*w*, 1012*s*, 870*s*. ¹H-NMR: 1,40 (*t*, *J* = 7, 3 H); 2,50–2,90 (*m* mit *s*-artigem Hauptsignal bei 2,72, 4 H); 4,50 (*q*, *J* = 7, 2 H). Präparativ ergiebiger verlief die nachstehend beschriebene *O*-Alkylierung mit *i*-PrI.

Succinimid-iminoisopropyl-ester¹¹⁹). Man schüttelte eine Suspension von 60 g (0,29 mol) Succinimid-Ag-Salz in einem Gemisch von 324 ml CHCl₃ und 73,5 g (0,43 mol) *i*-PrI 11 Tage bei RT. im Dunkeln, filtrierte dann vom AgI ab, entfernte das Lsgm. am RV. und destillierte den Rückstand 2mal i. HV.: 25,5 g (62%) Succinimid-imino-isopropylester, Sdp. 92°/0,1 Torr, kristallisiert im Eisschrank durch, Schmp. 41°. Zur Charakterisierung gelangte eine bei *ca.* 40°/*ca.* 0,01 Torr sublimierte Probe. UV (Cyclohexan): log ε (220 nm) 3,43. IR: 1740*s*, 1565*s*, 1378*m*, 1330*m*, 1110*s*, 905*m*. Anal. ber. für C₇H₁₁NO₂: C 59,55, H 7,85; gef.: C 59,35, H 7,89.

Mit Pt in EtOH liess sich der Imidoester einheitlich zum Dihydro-Derivat (5-(Isopropoxy)pyrrolidin-2-on, Schmp. 72°) hydrieren (exper. Details s. [89], S. 45).

55 → **57**. I. HV. vorgetrocknetes **55** (127 mg, 0,89 mmol; Schmp. 130–132°) gab man zu 2 ml einer 1,5*M* Lsg. (2,5facher Überschuss) von Et₃OBF₄ in CH₂Cl₂ und rührte 10 Std. unter N₂ bei RT. Hierauf goss man in 150 ml eiskalten Et₂O, schüttelte zur Freisetzung des Thioimidoesters 4 Min. kräftig mit 10 ml 5*M* wässr. K₂CO₃-Lsg. bei 0° und trocknete die etherische Lsg. sofort mit Na₂SO₄ (die wässr. Phase war 1mal mit wenig Et₂O nachextrahiert worden). Den nach Absaugen des Lsgm. erhaltenen, fast farblosen Rückstand (138 mg) destillierte man im Kugelrohr bei 90°/0,01 Torr: 110 mg (72%) feuchtigkeitsempfindlicher Thioimidoester **57** als farbloses Öl mit folgenden Daten: UV: 262 (4,17). IR: 1725*s* mit schwachen Sch.-Andeutungen um 1750 und 1700, 1510*s*, 1470*m*, 1418*m*, 1372*w*, 1347*w*, 1270*m*, 1173*s*, 1032*m*, 970*w*, 900*w*, 855*w*. ¹H-NMR: 1,36 (*s*, 6 H); 1,38 (*t*, *J* = 7,5, 3 H); 2,51 (*s*, 2 H); 3,22 (*q*, *J* = 7,5, 2 H); schwache Fremdsignale bei 1,32 und 2,58 (≤10%; Edukt **55**).

56 → **58**. Eine ähnlich wie oben durchgeführter Alkylierung ausgehend von **56** (bei der Aufarbeitung nur 30 s mit K₂CO₃-Lsg. geschüttelt) lieferte die extrem feuchtigkeitsempfindliche Verbindung **58** als stark riechendes, farbloses Öl (Sdp. *ca.* 100°/0,01 Torr, Ausb. 52%) mit folgenden Daten: UV (Cyclohexan): 254 (Probe leider nicht eingewogen); in EtOH: 259 (4,16). ¹H-NMR: 1,43 (*t*, *J* = 7,5, 3 H); 3,32 (*q*, *J* = 7,5, 2 H); 2,50–3,16 (*m*, 4 H). Abgesehen von den spektroskopischen Daten wurden

¹¹⁹) Versuch von *H.-P. Gribo* [89].

die Konstitutionen von **57** und **58** durch die Tatsache gestützt, dass die sehr leicht erfolgende Hydrolyse (0,1N HCl, RT.) einheitlich Succinimid bzw. α,α -Dimethylsuccinimid ergab.

Erfolgslose Kondensationsversuche (Fig. 20) [3][4]. Die in Fig. 20 angedeuteten Edukt-Kombinationen entsprechen erfolglos gebliebenen Versuchen und werden deshalb hier nur pauschal erwähnt. Für exper. Details wird auf die Dissertationen von Häusermann [4] und Bertele [3] verwiesen.

Die Komponente **60** (Diastereoisomerengemisch, Schmp. 155–165°) wurde durch Kondensation von **54** mit NCCH₂COO(*t*-Bu), Spaltung mit CF₃COOH und thermische Decarboxylierung (200°) hergestellt; über eine andere Methode vgl. [75]. Das (*Z*)-Isomer von **59** (Schmp. 59°) erhielt man durch Erhitzen von **54** mit Malonsäure-monomethyl-ester in Toluol in Gegenwart von H₂O-freiem ZnCO₃ (Ausb. 50%). Die Beschreibung dieser (nicht optimierten) Herstellungen sowie die Charakterisierung von **60** und **59** finden sich in [4], S. 44–47; vgl. auch [3], S. 52.

*Erfolgslose Kondensationsversuche*⁶¹) (Partnerkombinationen und Reaktionsbedingungen): **10** + **5**, **10** + **13**, **14** + **13**, **1** + **5**, **1** + **45a**, **10** + **45a**. a) Erhitzen der Eduktpartner im geschlossenen Röhrchen ohne Lsgm. unter N₂ (Extrembedingungen 5 Std./200° bzw. 44 Std./150°). b) Erhitzen der Eduktpartner in Diglym oder *t*-BuOH in Gegenwart äquimolarer Mengen *t*-BuOK unter N₂ (Extrembedingungen 50 Std./100° bzw. 1 Std./175°). c) Erhitzen der Eduktpartner ohne Lsgm. oder in CH₂Cl₂ in Gegenwart katalytischer Mengen H₂O-freier Benzolsulfonsäure (Extrembedingungen 22 Std./150°); exper. Details vgl. [3], S. 65–69.

59 + **54**. 20 Std., RT. in Xylol in Gegenwart von BF₃·Et₂O.

60 oder **59** + **54** oder **58**. Erhitzen (bis 60°) in MeOH, Diglym, DMSO oder DMF in Gegenwart äquimolarer Mengen *t*-BuOK bzw. MeONa; Erhitzen des Ag-Salzes von **60** mit **58** auf 60° in Diglym oder DMSO; **60** + **58** in CF₃COOH, 36 Std., 25°; exp. Details vgl. [4], S. 51–52, 58. Über Misserfolgskriterien vgl. Fussnote 61.

Reaktionen in Fig. 22 [4]. – **62** → **63**: Kondensation von Dihydro-pyrrol-2-yl-ethyl-ether **62** mit NCCH₂COOME¹²⁰). Man erhitzte ein Gemisch von 39,5 g (0,35 mol) frisch destilliertem **62** und 138 g (1,4 mol) NCCH₂COOMe (Fluka, purum, redest. i. WV.) 24 Std. auf 100° unter N₂. Beim Abkühlen kristallisierte das Produkt aus; man erhielt nach Abnutschen und Waschen mit Et₂O 48,5 g (84%) **63** als farblose Nadeln. Schmp. 135–137° (IR- und NMR-Spektren wie Analysenprobe; das Kristallinat enthielt nach IR-Spektrum kein Cyanoessigsäure-ester). Aus der Mutterlauge entfernte man den Et₂O und den überschüssigen Cyanoessigsäure-ester i. HV. und gewann aus dem Rückstand durch Kristallisation aus CH₂Cl₂ weitere 4,80 g Kristalle (Gesamtausb. 92%) Schmp. 135°. Zur Charakterisierung gelangte eine umkristallisierte und bei 110°/HV. sublimierte Probe: Schmp. 135°. Anal. ber. C₈H₁₀N₂O₂: C 57,82, H 6,07, N 16,86; gef.: C 57,72, H 6,08, N 16,94. UV: 275 (4,31). IR: 3340*m* (scharf), keine Bande einer intermolekularen NH-Verbrückung im Bereich 3300–3050, Banden bei 2205*s*, 1672*s*, 1595*s*. ¹H-NMR: 1,90–2,43 (*m*, 2 H); 2,94 (*t*-artiges *m*, *J* ≈ 7, 2 H); 3,72 (*s*, MeO; *t*-artiges *m*, *J* ≈ 7); 9,0 (br., 1 H). MS: 167 (7), 166 (58, M⁺), 135 (100, [M – CH₃O]⁺).

62 → **64**: Kondensation von **62** mit NCCH₂COO(*t*-Bu)¹²¹). Analog durchgeführt wie **62** → **63** (14,5 Std., 98°). Das Kondensationsprodukt **64** kristallisierte aus (wenig) Et₂O/Hexan, Schmp. 145–146, Gesamtausb. 80%. Zur Charakterisierung gelangte eine 3mal aus CH₂Cl₂/Hexan umkristallisierte Probe, Schmp. 146°. Anal. ber. für C₁₁H₁₆N₂O₂: C 63,44, H 7,74, N 13,45; gef.: C 63,38, H 7,84, N 13,35. UV: 276 (4,32). IR: 3340*m* (scharf), keine Bande einer intermolekularen NH-Verbrückung im Bereich 3300–3050; 2210*s*, 1663*s*, 1596*s*; in CCl₄-Lsg., Lage und rel. Int. der NH-Bande unabhängig von der Konzentration (*c* = 2,0, 0,33, 0,033%). ¹H-NMR: 1,52 (*s*, 9 H); 1,70–2,35 (*m*, 2 H); 2,93 (*t*, *J* = 7, 2 H); 3,80 (*t*, *J* = 7, 2 H); ca. 9,0 (br., 1 H).

¹²⁰) Ansatz aus [15], vgl. auch Fussnote 124. Verbindung **62** wurde durch Umsetzung von 3,4-Dihydropyrrol-2-on (Fluka, purum) mit Et₃OBF₄ [39] hergestellt (analoge Vorschriften vgl. Teil III dieser Reihe): Ausb. 70%. Sdp. 35–36°/11 Torr. intensive Imidoester-IR-Bande bei 1645 cm⁻¹. Über die Herstellung des entsprechenden Iminomethyl-esters aus Pyrrol-2-on mit Me₂SO₄ (Ausb. 64%) vgl. z. B. [68d].

¹²¹) Herstellung von NCCH₂COOMe vgl. [90].

62 → **64**: *Orientierende Versuche über Reaktionsbedingungen* [77]. UV-spektroskopisch verfolgte Experimente mit 1,0 Äquiv. **62** (57–156 mg) + 2,5 Mol.-Äquiv. $\text{NCCH}_2\text{COO}(t\text{-Bu})$ ohne Lsgm. bei 45° in Gegenwart von Katalysatoren.¹²²⁾

Katalysator	Mol.-Äquiv.	Ausbeute ¹²²⁾ [%] (\pm ca. 5%)	
		nach 4 Std.	nach 25 Std.
Et_3N	0,1	76	quant.
Et_3N	1,0	70	quant.
$t\text{-BuOK}$	0,1	65	quant.
CF_3COOH	0,1	62	quant.
CF_3COOH	0,5	40	67
ohne Katalysator	–	21	85

63 und **64** → **65**: 2-(Pyrrolidin-2-yliden)acetonitril (**65**; (*Z/E*)-Gemisch)¹²³⁾. a) *Durch alkalische Hydrolyse des Methyl-esters 63*¹²⁴⁾. Ester **63** (1,200 g, 7,21 mmol) wurde mit 20 ml 1N wässr. NaOH versetzt und das Gemisch solange auf ca. 100° erhitzt, bis alles gelöst war (ca. 20 Min.). Nach dem Abkühlen versetzte man mit 5,1 ml konz. HCl; dabei fiel ein weisser Niederschlag aus, der sich jedoch allmählich unter CO_2 -Entwicklung wieder löste. Die wiederum klare Lsg. neutralisierte man mit ca. 4 g H_2O -freiem K_2CO_3 , sättigte mit NaCl, extrahierte 3mal mit je 150 ml CH_2Cl_2 , trocknete (MgSO_4) und sublimierte das Rohprodukt (746 mg) bei 50°/HV.: 726 mg (93%) im DC (basisches Al_2O_3 , AcOEt) sich einheitlich verhaltendes Diastereoisomerengemisch **65** ((*E*)/(*Z*) ca. 1:1) mit folgenden Daten: Schmp. 69–75°. Anal. ber. für $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2$: C 66,64, H 7,46, N 25,91; gef.: C 66,38, H 7,46, N 25,69. UV: 265 (4,31). IR (ca. 2%): 3445/3435m (2 scharfe NH-Banden), um 3310w (br.), 2185s (CN), 1620s, 1485w, 1455w, 1440w, 1428w, 1362w, 1310m, 1293m, 1058w, vgl. Fig. 34. ¹H-NMR: 1,7–2,3 (m, 2 H); 2,4–3,0 (m, 2 H); 3,3–3,65 (m, 2 H); 3,70, 4,00 (2 *t*-artig verbreiterte s, *J* < 1, je ca. 0,5 H); 5,7 (br., 1 H); vgl. Fig. 35. MS: 109 (8), 108 (89, M^+), 107 (100).

b) *Durch azidolytische Spaltung von 64* [77]. Unter kräftigem Rühren und unter N_2 gab man 2 ml H_2O -freie CF_3COOH (Fluka, purum, destilliert über Linde 5-Å-Molekularsieb) zu 400 mg (1,93 mmol) **64** (Gas-Entwicklung). Nach 8 Min. kühlte man auf 0° ab, verdünnte mit eiskaltem CH_2Cl_2 , neutralisierte die CF_3COOH mit eisgekühlter, ges. wässr. KHCO_3 -Lsg., schüttelte den wässr. Teil mit CH_2Cl_2 aus und wusch die org. Phasen mit ges. NaCl-Lsg. Sublimation des Rohprodukts (211 mg) bei 60–70°/0,001 Torr ergab 154 mg (74%) zerfliessliche Kristalle, die resublimiert wurden: 110 mg (50%) Diastereoisomerengemisch **65** ((*E*)/(*Z*) ca. 1:1), Schmp. 67–71°: korrekte Analysenwerte, UV-, IR- und NMR-Spektrum wie oben; im IR-Spektrum in CCl_4 -Lsg. rel. Int. der freien (um 3460) und gebundenen (um 3340) NH-Bande konzentrationsabhängig. p*K* (99,9proz. AcOH) 8,4. Äquiv.-Gew.: gef.: 108 (ber.: 108), titriert mit 0,1M HClO_4 in 99,9proz. AcOH¹²⁵⁾.

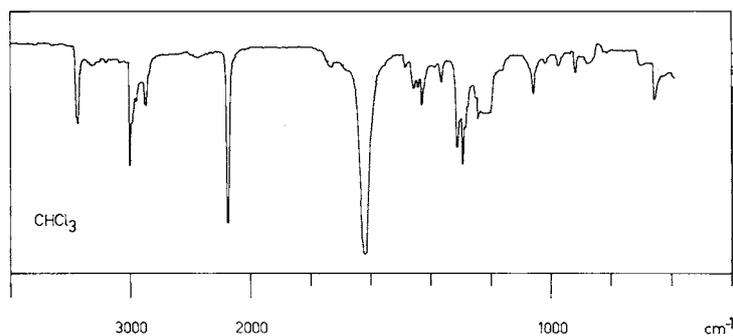
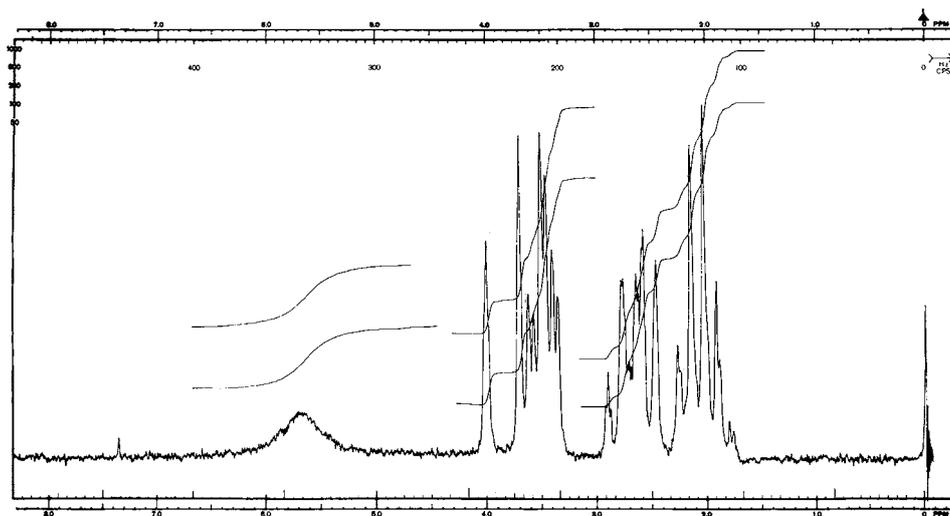
64 → **15**: 2-[(*Z*)-Pyrrolidin-2-yliden]essigsäure-methyl-ester (**15**). Man liess eine Lsg. von 200 mg **64** in 10 ml 7,6N methanolischer HCl 45 Std. bei RT. stehen, verdünnte hierauf mit $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, schüttelte mit ges. NaHCO_3 -Lsg., und wusch die wässr. Phase mit CH_2Cl_2 und die org. Phasen mit ges. NaCl-Lsg..

¹²²⁾ UV-spektroskopisch aus Extinktion der Absorptionsbande bei 276 nm ermittelt; Produkt nicht isoliert.

¹²³⁾ Diese Verbindung diente später als Ring-*D*-Vorläufer beim Aufbau von Corrin-Komplexen durch (*A/D*-Secocorrin → Corrin)-Cycloisomerisierung (vgl. Teil VI dieser Reihe).

¹²⁴⁾ Von *D. Miljkovic* ausgearbeitetes (1967) und von *H. Wild* [15] verbessertes Verfahren. Bis 1967 war **65** immer über den Ester **64** hergestellt worden. Die Ausarbeitung der Hydrolyse **63** → **65** ist dem Umstand zu verdanken, dass *D. M.* bei einem der grossen Nachschubansätze **62** → **64** im Zuge der Arbeiten über den neuen Weg zu Corrinen (*Fussnote 123*) die Flasche von $\text{NCCH}_2\text{COOMe}$ mit jener von $\text{NCCH}_2\text{COO}(t\text{-Bu})$ verwechselt hatte.

¹²⁵⁾ Titration durchgeführt im Laboratorium von Prof. *W. Simon* (ETH); vgl. [91].

Fig. 34. IR-Spektrum von **65** (Diastereoisomerengemisch) in CHCl_3 Fig. 35. ^1H -NMR-Spektrum von **65** (Diastereoisomerengemisch) in CDCl_3

Nach Trocknung (Na_2SO_4) wurde das Lsgm. vorsichtig abgesaugt und der Rückstand aus CH_2Cl_2 (4 ml)/Hexan kristallisiert: 85 mg, Schmp. $101-102^\circ$. Sublimation des Materials aus der Mutterlauge bei $60^\circ/\text{HV}$ lieferte weitere 37 mg **15**, Schmp. $100-102^\circ$ (90%). Zur Analyse war eine 2mal sublimierte Probe gelangt (gleicher Schmp.). UV: 280 (4,39). IR (2,5%): $3390m$ (scharf), keine Bande einer intermolekularen NH-Verbrückung im Bereich $3300-3100$, Banden bei $1658s$, $1600s$; in CCl_4 -Lsg. rel. Int. der NH-Bande um 3390 konzentrationsunabhängig ($c = 10,0, 2,0, 0,33, 0,033\%$) ((*Z*)-Konfiguration). ^1H -NMR: $1,67-2,25$ (*m*, 2 H); $2,40-3,27$ (*m*, 2 H); $3,53$ (*t*, $J = 6, 2$ H); $3,63$ (*s*, MeO); $4,53$ (*s*, CH=); ca. $8,0$ (br., 1 H). Anal. ber. für $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C 59,55, H 7,85, N 9,92; gef.: C 59,05, H 7,96, N 9,76. $\text{p}K$ (99,9proz. AcOH) = 9,62. Äquiv.-Gew.: gef.: 142 (ber.: 141), titriert mit $0,1N$ HClO_4 in 99,9-proz. AcOH¹²⁵).

65 + **54** → **66**: Modell-Imidoester-Kondensation zum bicyclischen Cyano-lactam **66**. Eine Lsg. von 200 mg (1,85 mmol) **65** (Schmp. $67-71^\circ$) und 304 mg (2,60 mmol) **54** in 1 ml H_2O -freiem DMF versetzte man unter N_2 mit 1,85 ml einer $1N$ Lsg. von *t*-BuOK in *t*-BuOH; dabei färbte sich das Gemisch dunkelgrün und nach einiger Zeit fiel ein Niederschlag aus. Nach 87 Std. heftigem Rühren bei RT. neutralisierte man mit einem Gemisch von Eis, 1,85 ml $1N$ HCl und 3 ml Phosphatpuffer-Lsg. (pH 7), und schüttelte 3mal mit CH_2Cl_2 aus. Das kristalline, braun gefärbte Rohprodukt (340 mg) enthielt den

Chromophor von **66** in 62% Ausb. ($\epsilon(330\text{ nm})$ 19100). Davon wurden 332 mg bei $150^\circ/0,01$ Torr fraktionierend sublimiert, wobei die hintere Sublimationszone 148 mg (42%) **66** (Schmp. $195\text{--}197^\circ$) lieferte. Zur Charakterisierung gelangte eine 3mal aus Aceton/Heptan umkristallisierte (gleicher Schmp.) und anschliessend nochmals sublimierte Probe. UV: 331 (4,44), 235 (4,28); λ_{min} 256 (2,96). IR: ab ca. 3250 in die CH-Bande abfallende NH-Bande, 2210s (CN), 1720s (Lactam-(C=O)) mit Sch. bei 1745m, 1610s, 1585m, 1497s; vgl. Fig. 36. $^1\text{H-NMR}$: 1,95–2,70 (*m*, 4 H); 2,88–3,25 (*m*, 4 H); 3,88 (br. *t*, $J \sim 7,2$ H); um 10 (NH, nur an Integration erkennbar). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: C 63,47, H 5,86, N 22,21; gef. C 63,42, H 5,89, N 22,31.

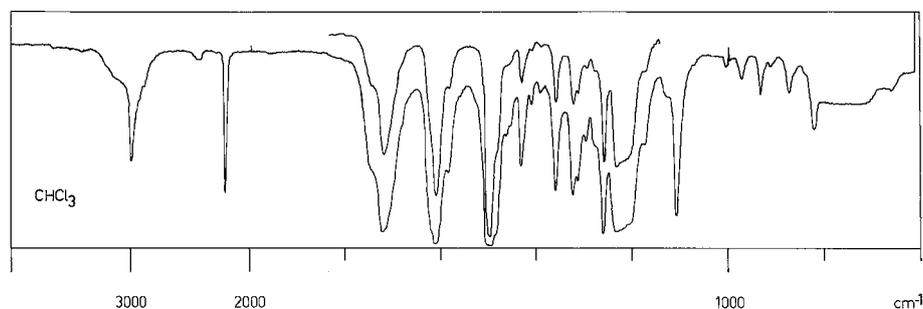


Fig. 36. IR-Spektrum von **66** in CHCl_3

65 + 6 → **67**: Modell-Imidoester-Kondensation zum bicyclischen Lactam **67**. Ein Gemisch von 70 mg (0,65 mmol) **65**, 162 mg (1,05 mmol) **6** und 0,65 ml 1N Lsg. von *t*-BuOK/*t*-BuOH in 1,5 ml H_2O -freiem DMSO wurde unter N_2 bei RT. 20 Std. gerührt. Das nach Aufarbeitung (Neutralisation mit 0,65 ml eiskalter 1N H_2SO_4 , CH_2Cl_2 , NaCl-Lsg., Na_2SO_4) erhaltene Rohprodukt (217 mg, λ_{max} 333 nm) enthielt nach dem UV-Spektrum kein Edukt **65** mehr. Chromatographie an der 100fachen Menge Silicagel mit Benzol/AcOEt 4:1 lieferte nebst α,α -Dimethylsuccinimid 90 mg kristallisierendes Material, das nach Umkristallisieren aus CH_2Cl_2 /Hexan 71 mg (50%) **67**, Schmp. $139\text{--}140^\circ$, ergab. Zur Charakterisierung gelangte eine 2mal umkristallisierte und anschliessend bei $100^\circ/\text{HV}$. sublimierte Probe mit gleichem Schmp. UV: 333 (4,41), 234 (4,19). IR: ab 3300 in die CH-Bande abfallende NH-Bande, 2210s, 1712s mit Sch. bei 1750m, 1610s, 1575m, 1480s. $^1\text{H-NMR}$: 1,63 (*s*, 6 H); 1,95–2,40 (*m*, 2 H); 2,45 (*s*, 2 H); 3,03 (*t*, $J = 7,2$ H); 3,89 (*t*, $J = 7,2$ H); ca. 12 (br., 1 H). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$: C 66,34, H 6,96, N 19,34; gef.: C 66,22, H 7,15, N 19,27.

Die zu **65 + 6** → **67** analoge, in der Fig. 3 (Kap. A) formulierte Kondensation des (im Vergleich zu **6** sterisch weniger gehinderten) Imidoesters **5** mit dem Enamin-ester **15** ist in [4] beschrieben; vgl. Fussnote 11.

Reaktionen in Fig. 24 [4]. – **45** → **68** → **69**. a) Imidoester-Kondensation von **45** mit $\text{NCCH}_2\text{COO}(t\text{-Bu})$. Ein Gemisch von 19,58 g (0,117 mol) **45** (vgl. Kap. D) 51,0 g (0,36 mol) frisch destilliertem $\text{NCCH}_2\text{COO}(t\text{-Bu})$ und 2,0 g (0,028 mol) Et_3N erhitzte man unter N_2 15 Tage bei 75° (intensive Rot-Färbung). Bei 0° kristallisierte innert Std. direkt aus dem Gemisch das Produkt **68**, welches abgenutzt (→ Mutterlauge A) und aus CH_2Cl_2 /Hexan umkristallisiert wurde (→ Mutterlauge B und C): 12,64 bzw. 4,26 g, Schmp. $161\text{--}163^\circ$ bzw. $158\text{--}160^\circ$. Behandlung des Materials aus den Mutterlauge B und C mit Aktivkohle in Benzol und Kristallisation aus CH_2Cl_2 /Hexan lieferte weitere 2,87 g, Schmp. $160\text{--}162^\circ$. Aus der Mutterlauge A destillierte man i. HV. (Badtemp. 90°) den überschüssigen Cyanoessigsäure-ester ab, behandelte den Rückstand in Benzol mit Aktivkohle, und gewann durch Kristallisation aus CH_2Cl_2 /Hexan in zwei Portionen weitere 6,12 g, Schmp. $160\text{--}162^\circ$ (total 25,89 g (60%) **68**). Zur Charakterisierung war in einem Voransatz eine 4mal aus CH_2Cl_2 umkristallisierte und 4 Tage bei RT./HV. getrocknete Probe gelangt. Schmp. $165\text{--}166^\circ$. Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$: C 64,76, H 8,02, N 10,79; gef.: C 65,00, H 8,15, N 10,60. UV: 277 (4,43). IR: 3320w (rel. scharf,

konzentrationsunabhängig, $c = 10, 2, 0,33\%$ ¹²⁶), 2210s (CN), 1738s (Ester-(C=O) isoliert), 1670s (Ester-(C=O), konjug.), 1594s (s, Enamin-(C=C)-Bindung), 1480w, 1460w, 1430w, 1398w, 1390w, 1375m, 1302s, 1290s, 1260m, 1155s, 1123m, 1010w, 836w. ¹H-NMR: 1,22 (s, 3 H); 1,32 (s, 3 H); 1,43 (s, 3 H); 1,50 (s, 9 H); 1,61 (s, 9 H); 2,78 (s, 2 H); 3,67 (s, 1 H); ca. 9,1 (br., 1 H). In Vorversuchen war festgestellt worden, dass die Anlagerung einer zweiten Cyanoessigester-Molekel auch bei Verwendung äquimolarer Mengen der Reaktionskomponenten eintritt. Die Reaktionsbedingungen wurden deshalb in Richtung auf eine hohe Ausbeute an leicht kristallisierendem Bis-kondensationsprodukt **68** optimiert.

b) *Thermisch induzierte Elimination von NCCH₂COO(*t*-Bu) aus 68*. Produkt **68** (3,00 g) wurde mit 4,5 g frisch gebrochenem Glaspulver vermischt und im Schliff-Drehkugelrohr auf 164–170°/0,01 Torr erhitzt, wobei unter stetem Drehen des Rohrs in der 2. und 3. Kugel das Produkt **69**, und in der 4. Kugel der abgespaltene NCCH₂COO(*t*-Bu) kondensierten. Reste des Cyanoessigesters wurden aus der 2. und 3. Kugel durch graduelles Erwärmen entfernt, worauf beim Erkalten das Produkt **69** kristallisierte. Insgesamt lieferten 10,0 g **68** in drei analog durchgeführten Experimenten 6,50 g rohes Produkt **69**, Schmp. 106–112°. In zwei Portionen wurde dieses Material in einem Gradientenrohr bei 105–110°/0,01 Torr sublimiert: 5,63 g (88%) **69**, Schmp. 119–120°. Zur Charakterisierung gelangte eine 2mal aus Et₂O/Pentan umkristallisierte und anschließend 2mal bei 105°/HV. sublimierte Probe: Schmp. 122–123° (Substanz sehr hydoskopisch, vgl. unten). UV: 302 (4,38). IR: 3330m (rel. scharf), keine Bande einer intermolekularen NH-Verbrückung im Bereich 3280–3040, Banden bei 1653s mit Sch. bei 1665s, 1595s; u.a. scharfe Banden bei 1300s, 1150s, 1008s und 838s; in CCl₄-Lsg. rel. Int. der NH-Bande konzentrationsunabhängig ($c = 10, 1, 0,33\%$). ¹H-NMR: 1,25 (s, 6 H); 1,52 (s, 9 H); 2,81 (s, 2 H); 4,23, 4,45 (2d, $J = 2,5, 2$ H, Methyliden); ca. 9,5 (br., 1 H). Anal. ber. für C₁₄H₂₀N₂O₂: C 67,71, H 8,12, N 11,28; gef. C 67,71, H 8,22, N 11,36.

Die Verbindung wird säurekatalysiert sehr leicht an der Methyliden-(C=C)-Bindung hydratisiert (Schmp. 155°; λ_{\max} 274 (4,32); weitere Daten des Hydratisierungsproduktes vgl. [4], S. 63). Beim Umkristallisieren von **69** in nicht völlig H₂O-freien Lsgm. wurde die Bildung des Hydratisierungsproduktes beobachtet. Vorversuche zur baseninduzierten Elimination von NCCH₂COO(*t*-Bu) aus **68** (*t*-BuOK, 90°) verliefen negativ (UV-Spektrum).

69 → **70**: *Acidolytische tert-Butyl-ester-Spaltung und Decarboxylierung in 69*. Verbindung **69** (716 mg) vermischte man mit wenig frisch gebrochenem Glaspulver (zwecks Förderung der Gas-Entwicklung), erwärmte auf 60°, liess unter Feuchtigkeitsausschluss 2 ml H₂O-freie CF₃COOH zufließen und rührte heftig genau 6 Min. (Gas-Entwicklung), goss sofort auf eiskaltes CH₂Cl₂, neutralisierte durch kräftiges Schütteln mit vorgekühlter NaHCO₃-Lsg., wusch die wässr. Phase mit CH₂Cl₂, die org. Phasen mit ges. NaCl-Lsg., und trocknete (Na₂SO₄). Das Rohprodukt wurde sofort in einem Kugelrohr destilliert: 300 mg (70%) **70** als farbloses Öl, Sdp. 120–125°/0,01 Torr; sofort spektroskopisch analysiert¹²⁷) (färbt sich bei RT. rasch gelb). IR: keine Bande in der NH-Region, ca. 2230s (CN), 1650m, 1585ss (ungenauere Werte, da auf IR-Spektrophotometer PE 137 aufgenommen). Das NMR-Spektrum (CDCl₃, 60 MHz) wurde von einem Destillat aufgenommen, das auf analoge Weise in einem anderen Ansatz erhalten worden war (UV/IR kontrolliert): 1,22 (s, 2, gem. Me); 2,14 (s, Ketimin-Me); 2,71 (d, $J = 2, \text{CH}_2$); 5,35 (t, $J = 2, \text{CH}=\text{}$); kein NH-Signal, nur minime Spuren von Fremdsignalen um 2,53 und 2,18. Die Ausbeute an **70** streute bei geringfügigen Änderungen der Reaktionsbedingungen und fiel bei Ansätzen mit Mengen über 1 g. Vorversuche zur Azidolyse von **69** bei RT. waren erfolglos. Die Konfiguration von **70** ist ungesichert, (vermutlich (*E*); vgl. Kopplungskonstante). **70** liess sich für präp. Zwecke nach obiger Vorschrift auch direkt aus **68** erhalten (Ausb. 57%; Details vgl. [4], S. 65), die Produkte waren jedoch mit Ester-Komponenten verunreinigt (IR).

70 + **54** → **71**: *Imidoester-Kondensation zum bicyclischen Cyano-lactam 71*. Eine Lsg. von 260 mg (1,76 mmol) frisch destilliertem Nitril **70** in 2,0 ml H₂O-freiem DMSO gab man unter N₂ zu festem EtONa, das frisch durch Eindampfen von 1,76 ml einer 1N ethanolischen Lsg. erhalten worden war, und

¹²⁶) Infolge ungenügender Löslichkeit in CCl₄ in CHCl₃ bestimmt.

¹²⁷) Das Produkt zeigte in EtOH eine Sch.-freie UV-Absorptionsbande bei 261 nm; Probe (leider) nicht eingewogen und Spektrum (leider) in ungeeignetem Lsgm. bestimmt (Anlagerung von EtOH an die Ketimin-(C=N)-Bindung?).

rührte bis eine tiefrote Lsg. entstanden war. Hierzu pipettierte man eine Lsg. von 260 mg (2,05 mmol) **54** (vgl. Kap. E.3) in wenig H₂O-freiem DMSO und rührte dann unter N₂ 48 Std. bei RT. unter Feuchtigkeitsausschluss (braun → grün). Nach Aufarbeitung (Neutralisation mit 1,76 ml 1N HCl in Eis, CH₂Cl₂ (3mal), NaCl-Lsg., Na₂SO₄) erhielt man 415 mg Rohprodukt, dessen Extinktionswert bei 344 nm einem Umsatz zu **71** von 74% entsprach. Chromatographie an Silicagel; mit Benzol/AcOEt 4 : 1 lieferte 306 mg (64%) DC-einheitliches Material (Silicagel; Benzol/AcOEt 4 : 1; I₂), woraus man durch 3maliges Umkristallisieren aus CH₂Cl₂/Hexan 100 mg einer Spitzenfraktion von **71** (Schmp. 164–168°) gewann. Behandlung des Mutterlaugenmaterials mit Aktivkohle in CH₂Cl₂ und Kristallisation ergab weitere 112 mg, Schmp. 160–163° (insgesamt 45%), nebst 55 mg tieferschmelzenden Materials. Zur Analyse gelangte eine noch 3mal umkristallisierte und 48 Std. bei RT./HV. getrocknete Probe der Spitzenfraktion. Schmp. 165–168°. UV: 344 (4,15) mit Sch.-Andeutung um 355 (4,09), 264 (3,69, Sch.), 238 (4,34), λ_{\min} 282 (3,39). IR: ab 3300 in die CH-Bande abfallende NH-Bande, 2210s, 1755s, 1725m, 1662w, 1645w, 1611s, 1600s, 1538m, 1500s. ¹H-NMR: 1,25 (s, 6 H); 2,87 (s, 2 H); 2,47–2,77/3,00–3,30 (A₂B₂, 14 Signale, 4 H); 4,60, 5,02 (2d, J = 1,5, je 1 H); ca. 10 (br., 1 H). Anal. ber. für C₁₃H₁₅N₃O: C 68,10, H 6,59, N 18,33; gef.: C 68,09, H 6,69, N 18,56.

70 + 6 → 72: Imidoester-Kondensation zum bicyclischen Cyano-lactam 72. Eine Lsg. von 188 mg (1,27 mmol) frisch destilliertem **70** und 550 mg (3,60 mmol) **6** (vgl. E.1) in 1,5 ml H₂O-freiem DMSO wurde zusammen mit 1,27 ml einer 1N Lsg. von *t*-BuOK in *t*-BuOH unter N₂ und Feuchtigkeitsausschluss 40 Std. bei 55° gerührt. Man verdünnte mit 200 ml CH₂Cl₂, neutralisierte mit 1,27 ml 1N H₂SO₄, Eis und ges. NH₄Cl-Lsg., schüttelte 3mal mit CH₂Cl₂ aus, wusch mit ges. NaCl-Lsg. und trocknete (Na₂SO₄). Im DC (Silicagel; Benzol/AcOEt 4 : 1) zeigte das Rohprodukt (671 mg) drei Flecken: R_f 0,5 (Produkt **72**), 0,3 (tricyclisches Nebenprodukt **73**) und 0,15 (α,α -Dimethylsuccinimid). Chromatographie an der 90fachen Menge Silicagel mit Benzol/AcOEt 4 : 1 lieferte zuerst 156 mg (47%) DC-einheitliche Fraktionen von **72**, 111 mg (34%) nach Kristallisation aus (wenig) Et₂O/Pentan, Schmp. 120–122°; nach 2maligem Umkristallisieren und 3tägigem Trocknen bei RT./HV.: *Nadeln*, Schmp. 130–131°. In einem späteren Ansatz wurde eine Analysenprobe 3mal aus CH₂Cl₂/Hexan umkristallisiert und 6 Tage bei RT./HV. getrocknet: *Quader*, Schmp. 126–127°, nach DC und NMR-Spektrum identisch mit nadelförmiger Modifikation. UV: 344 (4,20) mit Sch.-Andeutungen um 355 (4,15) und 328 (4,15), 272 (3,71, Sch.), 263 (3,82, Sch.), 238 (4,38); λ_{\min} 284 (3,53). IR: ab 3250 in die CH-Bande abfallende NH-Bande, 2220s, 1757s mit br. Sch. um 1730s, 1662w (Sch.), 1647w, 1600ss, 1537s, 1484s; in CCl₄-Lsg. sind Struktur und rel. Int. der (NH)-Bande konzentrationsunabhängig (*c* = 10, 1,0, 0,36%); vgl. Fig. 37. ¹H-NMR: 1,24 (s, 2 Me, am Dihydropyrrol-Ring); 1,51 (s, 2 Me am Lactam-Ring); 2,50 (s, CH₂ vom Lactam-Ring); 2,85 (s schwach verbreitert, CH₂ vom Dihydropyrrole-Ring); 4,62, 5,09 (2s verbreitert, je 1 H, CH); ca. 12,5 (br., 1 H) (Spektren der nadel- und quaderförmigen Modifikation identisch); die Zuordnung der Me- und CH₂-Signale stützt sich auf den Vergleich mit dem Spektrum von **71**. MS: 257 (31, M⁺), 243 (17), 242 (100, [M – CH₃]⁺). Anal. ber. für C₁₅H₁₉N₃O: C 70,00, H 7,44, N 16,33; gef. (*Nadeln*): C 69,55, H 7,37, N 16,21; gef.: (*Quader*) C 70,01, H 7,52, N 16,35. pK (MCS): keine Titrationsstufe im Bereich pH 3–10 erkennbar.

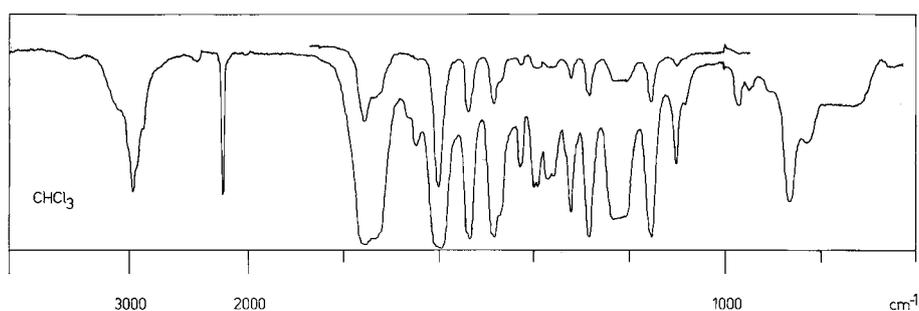


Fig. 37. IR-Spektrum von **72** in CHCl₃

Tricyclisches Dilactam 73. Aus späteren Fraktionen des obigen Chromatogramms gewann man nach Behandlung mit Aktivkohle in Et₂O und Kristallisation aus Et₂O/Pentan 43 mg (16%) eines Nebenprodukts (Schmp. 215–217°), dem auf Grund der nachstehenden Daten (einer DC-einheitlichen, aus CH₂Cl₂/Hexan umkristallisierten Probe, Schmp. 218°) vermutlich die Konstitution des tricyclischen Dicyano-lactams **73** zukommt. UV: 339 (4,31), 325 (4,21, Sch.), 285 (3,36, Sch.), 271 (4,42), 262 (4,38, Sch.), 237 (4,33). IR: ab 3200 in die CH-Bande abfallende NH-Bande mit λ_{\max} um 3100, 2200s, 1710s mit Sch. bei 1745m, 1615s, 1578ss, 1475ss, 1428m, 1396w, 1380m, 1325m, 1300w, 1272m, 1130m, 1075/1085w. ¹H-NMR: 1,24 (s, 2 gem. Me, Ring A); 1,56 (s, 2 gem. Me, Ring C); 1,15, 1,39, 1,49 (3s, je 3 H, 3 Me, Ring B); 2,37 (s, Ketimin-Me, Ring A); 2,45 (s, CH₂, Ring C); 2,80, 2,89 (2s, 2 CH₂, Ringe A und B); ca. 12,7 (br., 1 H); Interpretation auf Grund von Vergleich mit **72** und **70**. MS: 406 (12), 405 (49, M⁺), 391 (10), 390 (38, [M – CH₃]⁺), 349 (23), 348 (12), 335 (24), 334 (100). Anal. ber. für C₂₄H₃₁N₅O: C 71,08, H 7,71, N 12,27; gef.: C 70,64, H 8,27, N 17,15.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **2015**, *98*, 1483; b) A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **2015**, *98*, 1477¹²⁸⁾.
- [2] R. Scheffold, 'Aufbau eines die Ringe B und C umfassenden Zwischenproduktes zur Synthese von 1,7,7,12,12-Pentamethylcorrin', Diss. ETH Zürich, Prom. Nr. 3356, Juris-Verlag, Zürich, 1963.
- [3] E. Bertele, 'Untersuchungen zur Synthese von Corrinverbindungen', Diss. ETH Zürich, Prom. Nr. 3357, Juris-Verlag, Zürich, 1963.
- [4] W. Häusermann, 'Untersuchungen über Iminoesterkondensationen im Zusammenhang mit dem Aufbau des Corrinsystems', Diss. ETH Zürich, Prom. Nr. 3754, Juris-Verlag, Zürich, 1966.
- [5] P. Wehrli, 'Versuche zur Synthese von Corphinkomplexen', Diss. ETH Zürich, Prom. Nr. 4043, Juris-Verlag, Zürich, 1967.
- [6] W. Huber, 'Beiträge zur Synthese von Vitamin B₁₂', Diss. ETH Zürich, Prom. Nr. 4298, Juris-Verlag, Zürich, 1969.
- [7] A. Eschenmoser, *Pure Appl. Chem.* **1963**, *7*, 297.
- [8] E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribi, H. Gschwend, E. F. Meyer, M. Pesaro, R. Scheffold, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 393; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1964**, *3*, 490.
- [9] W. J. Comstock, F. Kleeberg, *Am. Chem. J.* **1890**, *12*, 498; W. J. Comstock, H. L. Wheeler, *Am. Chem. J.* **1891**, *13*, 522.
- [10] R. Huisgen, K. Herbig, H. Siegl, H. Huber, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 2526; K. Herbig, R. Huisgen, H. Huber, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 2546.
- [11] D. L. Ostercamp, *J. Org. Chem.* **1964**, *30*, 1169.
- [12] Y. Yamada, D. Miljkovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Löliger, R. Keese, K. Müller, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 301; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1969**, *8*, 343.
- [13] a) R. V. Stevens, L. E. DuPree Jr., M. P. Wentland, *J. Chem. Soc. D* **1970**, 821; R. V. Stevens, L. E. DuPree Jr., W. L. Edmonson, L. L. Magid, M. P. Wentland, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6637; b) R. V. Stevens, M. Kaplan, *J. Chem. Soc. D* **1970**, 822; R. V. Stevens, C. G. Christensen, W. L. Edmonson, M. Kaplan, E. B. Reid, M. P. Wentland, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6629.
- [14] G. Traverso, A. Barco, G. P. Pollini, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 926; G. Traverso, G. P. Pollini, A. Barco, G. De Giulii, *Gazz. Chim. Ital.* **1972**, *102*, 243.
- [15] H.-J. Wild, 'Die Synthese von Corrinkomplexen durch photochemische A/D-Cycloisomerisierung', Diss. ETH Zürich, Prom. Nr. 4848, Juris-Verlag, Zürich, 1972.

¹²⁸⁾ This was the first (incomplete) reference in the original manuscript of *Part II* of the series; it indicated that the publication of the paper was originally planned for *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*. Later, the term was postponed for one year. The original manuscripts of *Parts IV* and *V* in their first reference were planned to be submitted to *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*.

- [16] a) M. E. Blaise, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1899**, 21, 715; b) C. A. Miller, L. M. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 373; c) H. E. Baumgarten, D. C. Gleason, *J. Org. Chem.* **1951**, 16, 1658.
- [17] D. S. Breslow, E. Baumgarten, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 1286.
- [18] M. Viscontini, N. Merckling, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 2280.
- [19] H. Meerwein, *Liebigs Ann. Chem.* **1913**, 398, 242.
- [20] O. K. Behrens, J. Corse, D. A. Huff, R. G. Jones, Q. F. Soper, C. W. Whitehead, *J. Biol. Chem.* **1948**, 175, 771.
- [21] G. F. Hennion, J. J. Sheehan, D. E. Maloney, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3542.
- [22] E. Troxler, Diss. ETH Zürich, Prom. Nr. 3725, 1965; C. Cordes, V. Prelog, E. Troxler, H. H. Westen, *Helv. Chim. Acta* **1968**, 51, 1663.
- [23] C. Pasqual, D. Wegmann, U. Graf, F. R. Scheffold, P. F. Sommer, W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 213.
- [24] a) R. Lukes, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1929**, 1, 119; R. Lukes, V. Prelog, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1929**, 1, 282; R. Lukes, V. Prelog, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1929**, 1, 334; R. Lukes, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1929**, 1, 461; R. Lukes, V. Prelog, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1929**, 1, 617; R. Lukes, Z. Linhartova, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1960**, 25, 502; b) O. Keller, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 2572.
- [25] E. Walton, *J. Chem. Soc.* **1940**, 438; N. H. Cromwell, K. E. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 4573; W. Nagata, S. Hirai, H. Itazaki, K. Takeda, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2413; W. Nagata, S. Hirai, H. Itazaki, K. Takeda, *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 641, 184; A. Bowers, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2043; W. L. Meyer, N. G. Schnautz, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 2011.
- [26] C. L. Perrin, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5628 und daselbst zit. Lit.
- [27] a) J. C. Anderson, C. B. Reese, *Proc. Chem. Soc.* **1960**, 217; J. C. Anderson, C. B. Reese, *J. Chem. Soc.* **1963**, 1781; b) D. Belluš, P. Hrdlovič, *Chem. Rev.* **1967**, 67, 599; V. I. Sternberg, in 'Organic Photochemistry', Ed. O. L. Chapman, Marcel Dekker, 1967, Vol. 1, p. 127; D. Belluš, *Adv. Photochem.* **1971**, 8, 109.
- [28] Y. Mazur (Vortragsreferat), *Angew. Chem.* **1962**, 74, 947; M. Feldkimmel-Gorodetsky, Y. Mazur, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 4, 369; R. A. Finnegan, A. W. Hagen, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 4, 365; M. Gorodetsky, Y. Mazur, *Tetrahedron* **1966**, 22, 3607; D. Veierov, T. Bercovici, E. Fischer, Y. Mazur, A. Yogev, *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 1240.
- [29] D. Elad, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 4, 873; D. Elad, D. V. Rao, V. I. Stenberg, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3252.
- [30] a) N. C. Yang, G. R. Lenz, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 4897; b) R. W. Hoffmann, K. R. Eicken, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 1759; R. W. Hoffmann, K. R. Eicken, *Chem. Ber.* **1969**, 102, 2987; c) P. T. Izzo, A. S. Kende, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 5731; d) I. Ninomiya, T. Naito, T. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 2259.
- [31] R. Huisgen, L. Krause, *Liebigs Ann. Chem.* **1951**, 574, 157; R. Huisgen, *Liebigs Ann. Chem.* **1951**, 574, 171.
- [32] W. Fuhrer, 'Totalsynthese von Vitamin B₁₂: der photochemische Weg', Diss. ETH Zürich, Prom. Nr. 5158, Juris-Verlag, Zürich, 1973.
- [33] P. Löliger, 'Darstellung eines die Ringe Bund C umfassenden Zwischenproduktes zur Synthese von Vitamin B₁₂', Diss. ETH Zürich, Prom. Nr. 4074, Juris-Verlag, Zürich, 1968.
- [34] a) A. Eschenmoser, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1970**, 24, 366; b) A. Eschenmoser, 23rd Int. Congress of Pure and Applied Chemistry, IUPAC, Suppl. Vol. 2, Butterworths, London, 1971, p. 69.
- [35] R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1971**, 25, 283; R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1973**, 33, 145.
- [36] A. Fischli, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 865; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, 6, 866.
- [37] E. Götschi, W. Hunkeler, H.-J. Wild, P. Schneider, W. Fuhrer, J. Gleason, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 950; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1973**, 12, 910.
- [38] R. B. Woodward, R. Hoffmann, 'Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie' Verlag Chemie, 1970, S. 114.
- [39] a) H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kroning, E. Pfeil, *J. Prakt. Chem.* **1937**, 147, 257; b) H. Meerwein, E. Battenberg, H. Gold, E. Pfeil, G. Willfang, *J. Prakt. Chem.* **1939**, 154, 83; c) H. Meerwein, P. Borner, O. Fuchs, H. J. Sasse, H. Schrodt, J. Spille, *Chem. Ber.* **1956**, 89, 2060; d) H. Meerwein, 'Herstellung und Umwandlung von Oxoniumsalzen' in 'Houben-Weyl, Methoden der

- organischen Chemie', 4. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1965, Bd. VI/3, S. 329; e) H. Meerwein, *Org. Synth.* **1966**, 46, 120.
- [40] R. Scheffold, *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 56.
- [41] A. P. Johnson, P. Wehrli, R. Fletcher, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 622; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1968**, 7, 623.
- [42] I. Felner, A. Fischli, A. Wick, M. Pesaro, D. Bormann, E. L. Winnacker, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 863; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, 6, 864.
- [43] P. Kurtz, H. Disselnkötter, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 764, 69;
- [44] G. Lohaus, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 2719; R. Graf, 'Neuere Methoden der organischen Chemie VI; Umsetzungen mit N-Carbonyl-sulfamidsäure-chlorid', *Angew. Chem.* **1968**, 80, 179.
- [45] a) G. Wittig, K. Schwarzenbach, *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 650, 1; G. Wittig, F. Wingler, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 656, 18; b) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4256.
- [46] O. Mumm, H. Hesse, H. Volquartz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, 48, 379; C. L. Stevens, M. E. Munk, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 4065; F. Cramer, K. Baer, *Chem. Ber.* **1960**, 93, 1231; D. Y. Curtin, L. L. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 1869.
- [47] a) N. Kornblum, R. A. Smiley, R. K. Blackwood, D. C. Iffland, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6269; b) G. B. Bachmann, T. Hokama, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4882.
- [48] R. M. Sheiman, L. Y. Denisova, S. F. Dymova, A. A. Shereshevskii, I. M. Kustanovich, V. M. Berezovskii, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1971**, 1190; B. M. Sheiman, L. Y. Denisova, S. F. Dymova, V. M. Berezovskii, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1973**, 22; B. M. Sheiman, L. Y. Denisova, S. F. Dymova, V. M. Berezovskii, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1974**, 1056; B. M. Sheiman, L. Y. Denisova, S. F. Dymova, V. M. Berezovskii, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1974**, 1061.
- [49] A. Pinner, 'Die Imidoäther und ihre Derivate', Robert Oppenheim-Verlag, Berlin, 1892; Authorized Reprint of the original Edition, Microfilm-Xerography, University-Microfilms, Ann Arbor, Michigan, 1966.
- [50] J. Tafel, C. Enoch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 103; J. Tafel, C. Enoch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1550.
- [51] a) G. D. Lander, *J. Chem. Soc., Trans.* **1900**, 77, 729; b) G. D. Lander, *J. Chem. Soc., Trans.* **1901**, 79, 690; c) G. D. Lander, *J. Chem. Soc., Trans.* **1902**, 81, 591; d) G. D. Lander, *J. Chem. Soc., Trans.* **1903**, 83, 320; e) G. D. Lander, *J. Chem. Soc., Trans.* **1903**, 83, 406.
- [52] A. Bühner, *Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 333, 289.
- [53] R. E. Benson, T. L. Cairns, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2115; 'Organic Synthesis', John Wiley & Sons, New York, 1951, Vol. 31, p. 72.
- [54] R. Roger, D. G. Neilson, 'The Chemistry of Imidates', *Chem. Rev.* **1961**, 61, 179–211.
- [55] H. Perst, 'Oxonium ions in Organic Chemistry', Verlag Chemie/Academic Press, 1971, p. 128; V. G. Granik, B. M. Pyatin, R. G. Glushkov, 'The Chemistry of Trialkyloxonium Fluoroborates', *Russ. Chem. Rev.* **1971**, 40, 747.
- [56] S. Petersen, E. Tietze, *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 623, 166.
- [57] H. Plieninger, H. Bauer, A. R. Katritzky, U. Lerch, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 654, 165.
- [58] H. Meerwein, W. Florian, N. Schön, G. Stopp, *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 641, 1.
- [59] H. Brederbeck, F. Effenberger, G. Simchen, *Chem. Ber.* **1963**, 96, 1350.
- [60] M. G. Ahmed, R. W. Alder, G. H. James, M. L. Sinnott, M. C. Whiting, *Chem. Commun. (London)* **1968**, 1533; M. G. Ahmed, R. W. Alder, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 1389; R. W. Alder, *Chem. Ind. (London)* **1973**, 983.
- [61] T. Gramstad, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1956**, 173; T. Gramstad, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4069.
- [62] G. A. Ohlah, I. R. DeMember, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 2113.
- [63] L. Gattermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, 393, 215; L. I. Smith, J. Nichols, *J. Org. Chem.* **1941**, 6, 489.
- [64] E. B. Knott, *J. Chem. Soc.* **1946**, 120; E. B. Knott, *Chem. Abstr.* **1950**, 44, 8953.
- [65] F. M. Hamer, R. J. Rathbone, B. S. Winton, *J. Chem. Soc.* **1947**, 954.
- [66] S. Petersen, Vortragsreferat, *Angew. Chem.* **1952**, 64, 602; Deutsch. Bundes-Pat. Nr. 863056, *Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen*; *Chem. Zentralblatt* **1953**, 8416.
- [67] S. Petersen, E. Tietze, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 909.

- [68] a) H. H. Wassermann, M. Eberle, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 497; b) T. Oishi, M. Nagai, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 491; T. Oishi, M. Nagai, T. Onuma, H. Moriyama, K. Tsutae, M. Ochiai, Y. Ban, *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1969**, *17*, 2306; c) T. Onaka, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5711; d) A. E. Wick, P. A. Bartlett, D. Dolphin, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 513; e) W. Fuhrer, R. Hobi, A. Pfaltz, P. Schneider, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1498.
- [69] A. W. Chapman, *J. Chem. Soc., Trans.* **1925**, *127*, 1992; A. W. Chapman, *J. Chem. Soc.* **1926**, 2296; A. W. Chapman, *J. Chem. Soc.* **1927**, 743.
- [70] J. W. Schulenberg, S. Archer, 'The Chapman Rearrangement', *Org. React.* **1965**, *14*, 1.
- [71] P. Beak, J. Bonham, J. T. Lee Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1569; P. Beak, D. S. Mueller, J. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3867.
- [72] R. L. Griffith, *J. Chem. Phys.* **1943**, *11*, 499.
- [73] P. Beak, J.-K. Lee, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 147.
- [74] R. Lukes, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1932**, *4*, 81; R. Lukes, J. Preucil, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1935**, *7*, 482.
- [75] W. Flitsch, H. Peters, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 805; W. Flitsch, B. Mütter, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 2847; W. Flitsch, B. Mütter, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 2852.
- [76] D. J. Cram, B. Rickborn, G. R. Knox, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6412.
- [77] H. Gschwend, 'Synthese von porphinoïden und corrinoïden Metallkomplexen', Diss. ETH Zürich, Prom. Nr. 3618, Juris-Verlag, Zürich, 1964.
- [78] a) W. Simon, E. Kováts, L. H. Chopard-dit-Jean, E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1872; b) W. Simon, G. H. Lyssy, A. Mörikofer, E. Heilbronner, 'Zusammenstellung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve-Wasser', Juris-Verlag, Zürich, Bd. 1, 1959; D. F. Sommer, W. Simon, Bde. 2 und 3, 1961 und 1963.
- [79] W. Simon, C. Tomlinson, *Chimia* **1960**, *14*, 301.
- [80] a) S. Hünig, W. Grässmann, V. Meuer, E. Lücke, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 3024. b) S. Hünig, M. Kiessel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 380.
- [81] T. J. Curphey, *Org. Synth.* **1971**, *51*, 142.
- [82] H. Meerwein, V. Hederich, K. Wunderlich, *Arch. Pharm.* **1958**, *291*, 541.
- [83] U. Drehmann, H.-J. Born, *J. Prakt. Chem.* **1957**, *5*, 200.
- [84] G. R. Pettit, E. E. van Tamelen, *Org. React.* **1962**, *12*, 356.
- [85] P. A. S. Smith, I. R. Horwitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3418.
- [86] R. F. Brown, N. M. v. Gulik, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1086.
- [87] F. Elsinger, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 113.
- [88] R. J. Cremllyn, *J. Chem. Soc.* **1961**, 5547.
- [89] H.-P. Gribi, 'Über die Darstellung von Zwischenprodukten zur Synthese von Corrinverbindungen', Diss. ETH Zürich, Prom. Nr. 3477, Juris-Verlag, Zürich, 1964.
- [90] G. Schroeter, C. Seidler, *J. Prakt. Chem.* **1923**, *105*, 165.
- [91] D. Wegmann, W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 962.