

Corrin-Synthesen

Teil III¹⁾

Synthese von Corrin-Komplexen *via* (*A* → *B*)-Ringschluss. Herstellung von *A/D*-Komponenten

von Mario Pesaro, Fritz Elsinger, Helmut Boos, Ivo Felner-Cabogy, Hanspeter Gribi, Alexander Wick,
Heinz Gschwend und Albert Eschenmoser*

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

Corrin Syntheses

Part III

Synthesis of Corrin Complexes *via* *A* → *B* Ring Closure. Preparation of *A/D* Components

Since our work on corrin synthesis was intended to be a model study for the construction of the ligand system of vitamin B₁₂ (*cf. Part I* of this series), the choice of an *A/D* component that would contain an angular Me group at the junction between rings *A* and *D* seemed crucial. Such a Me group was expected to direct (through its steric impact) a regioselective functionalization of the two carbonyl groups of a corresponding dilactam structure that appeared to be the obvious type of intermediate in the construction of an *A/D* component. The target *A/D* structure envisaged originally was the methyl ester derivative **1a** (*cf. Fig. 1*). However, observations in an early phase of our work made it clear that we better aim at the nitrile derivative **1b**, instead of the corresponding methyl ester. Nitrile **1b** was in fact synthesized, but not used as *A/D* component, because, on the way to its synthesis, the opportunity emerged to prepare structure **2**. As *A/D* component, **2** differs from **1b** by the *isomeric* positioning of the angular Me group, it could be prepared regio- as well as stereoselectively and, therefore, much more efficiently than **1b**.

Chapter A. The (Rather Long, Though Instructive) Path to the A/D Component 2 [3–7]. *Chapter A* describes the extensive experimental explorations that, after a sparkling take-off, confronted us with numerous unforeseen complications, the overcoming of which eventually led to the constitutionally and configurationally selective synthesis of compound **2** (*Fig. 1*). This became the *A/D* component of the first synthesis of a corrin–metal complex accomplished in 1964 (*cf. Part IV* of this series).

Chapter B. The (Short, Though Inefficient) Path to the A/D Component 3 [8]. The time-consuming complications referred to in *Chapter A* led us to investigate the formally appealing possibility of a photochemically induced oxidative ‘dimer(oid)ization’ of pyrrolidin-2-one to give, in one step, a

¹⁾ Vgl. *Teile I* [1] und *II* [2] dieser Reihe. Der vorliegende *Teil III* umfasst die Ergebnisse der Postdoktoratsarbeiten von M. Pesaro (1960–1965) und F. Elsinger (1960–1962), sowie Ergebnisse der Promotionsarbeiten von I. Felner-Caboga (1963–1966 [3]) und H. Boos (1960–1961; verstorben am 12.12.1963) und H. P. Gribi (1960–1963 [4]). Ein Teil der Resultate stammt aus Postdoktoratsarbeiten von A. Wick (1964–1965) und aus der Promotionsarbeit von H. Gschwend (1961–1964 [5]). Ein Teil der hier beschriebenen Ergebnisse war Gegenstand vorläufiger Mitteilungen [6–9].

symmetric bicyclic dilactam that could be converted to the constitutionally simplest version of an *A/D* component. Such a synthesis was in fact accomplished, but its central step occurs in low yield and leads to a mixture of diastereoisomers that are difficult to separate.

Chapter C. The Efficient Path to the A/D Component 4 [9]. When our studies on the conversion of β,β -dimethyl- γ -methylidenepyrrolidin-2-one into the *B/C* component (*cf. Part II*) fortuitously revealed the propensity of the potassium salt of this easily accessible monocyclic ene-lactam to add a solvent molecule when dissolved in MeNO_2 (*cf. Fig. 16*), a new synthetic pathway to still another *A/D* component offered itself. Not only does the pattern of peripheral Me groups in heptamethyl-corrins arising from this third *A/D* component represent a better model for the pattern of substituents in vitamin B_{12} 's corrin ligand, but the preparation of **4** turned out to be so straightforward and efficient (in spite of not proceeding stereoselectively) that, in the period between 1965 and 1968, it became our *A/D* component of choice in exploring the chemistry of synthetic corrins.

Chapter D. Quasi-A/D Components [5][6][10]. Long before the work in the pentamethyl-corrin series progressed to the stage of exploring the reaction conditions for the coupling of the *A/D* with the *B/C* component, the dimer of β,β -dimethyl- γ -methylidenepyrrolidin-2-one (*cf. Part II*) was converted to the 'quasi-*A/D* component' **5** (*cf. Fig. 1*). This easily accessible compound was to serve as a 'model of a model' in the sense that it was used as a model of an *A/D* component in exploring the reaction conditions for linking appropriate *A/D* components with the *B/C* partner on the way to model corrins. Still other 'quasi-*A/D* components' derived from the same enamide dimer are also described; they played a stimulating role in pondering the possibility of a corrin synthesis in which all four peripheral rings would derive from one single starting material.

In dem ursprünglichen Synthese-Konzept, das dem Beginn unserer Arbeiten über Corrine zugrunde lag, war als *A/D*-Komponente für den Aufbau eines ersten synthetischen Corrins die Verbindung **1a** vorgesehen (*Fig. 1*). Der Hintergrund dieser Planung ist im *Teil I* dieser Reihe dargelegt worden [1]. Zwar konnte diese ursprünglich ins Auge gefasste Verbindung als ihr CN-Derivat **1b** synthetisiert werden [4], doch sah man von deren Einsatz als *A/D*-Komponente ab, weil sich im Laufe der Arbeit herausstellte, dass die Verbindung **2** mit isomerer Lage der angulären Me-Gruppe sich präparativ leichter rein und in grösseren Mengen darstellen liess. Es war denn auch diese Verbindung **2**, die der ersten Synthese eines Corrin-Komplexes im Jahre 1964 als *A/D*-Komponente gedient hatte [7]. Ihre Herstellung ist Gegenstand des ersten Kapitels der vorliegenden Arbeit.

Die ursprüngliche Entscheidung, als erstes Modell einer *A/D*-Komponente nicht ein im Ringverknüpfungsbereich symmetrisch strukturiertes, sondern mono-methyliertes System des Typs **1** anzuzielen, war im Hinblick auf die Struktur des Vitamins B_{12} gefällt worden: natürliche Corrinoide weisen am Ring *A* des *A/D*-Ringverknüpfungsbereiches eine Me-Gruppe auf. Mit der Festlegung auf eine entsprechend methylierte Modell-*A/D*-Komponente sollten die Entwicklungsarbeiten zu deren Synthese nicht bloss der Erschliessung eines synthetischen Zugangs zum Corrin-Chromophor dienen, sondern gleichzeitig auch erste Erfahrungen zum schwierigen Problem der *A/D*-Ringverknüpfung bei einer Vitamin B_{12} Synthese liefern. Diese Wahl bedeutete – wie es sich alsbald herausstellte – eine beträchtliche Erschwerung der gleich zu Beginn unserer Corrin-Arbeiten zu überwindenden Probleme, denn die Arbeiten zur Synthese der *A/D*-Komponenten des Typs **1** und **2** stiessen – nicht zuletzt gerade deswegen – gleich mehrfach auf unvorhergesehene Schwierigkeiten. Deren planerische und experimentelle Überwindung brachte zwar eine Fülle von Einsichten und präparativ wertvollen Erfahrungen, führte jedoch zu einem Synthese-Weg für die Komponente **2**,

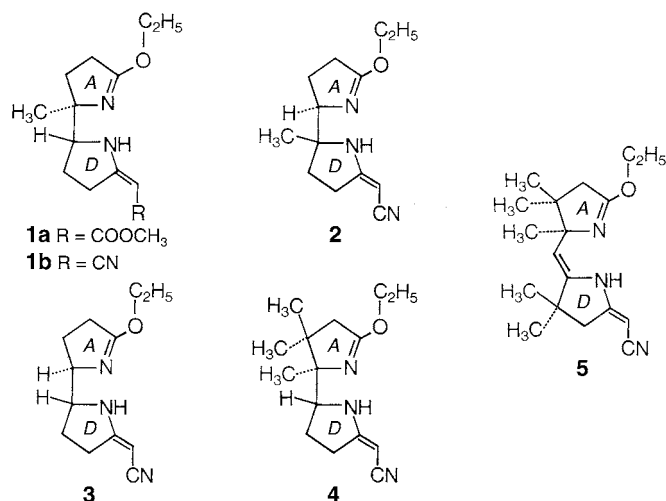


Fig. 1. The structures of the A/D components that were targeted for the synthesis of corrin complexes via A/B-secocorrin \rightarrow corrin cyclization. Structure **1a** was originally envisaged as A/D component, but was not prepared; **1b** was made instead, but not used as A/D component. Compounds **2**, **3**, and **4** were prepared, as well as used as A/D components in corrin syntheses (cf. Part IV). Compound **5** served as ‘quasi-A/D component’ in model imido-ester/enamin condensations joining the A/D component **2** with the B/C component.

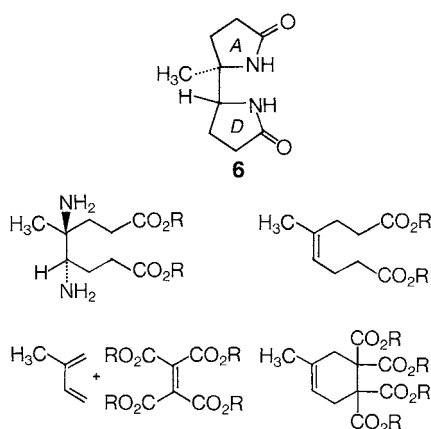
der für eine Nachschubproduktion von synthetischen Corrinen doch zu aufwendig war. Deshalb wurden in der Folge Synthesen für zwei weitere A/D-Komponenten entwickelt; es sind dies die im Kap. B bzw. Kap. C beschriebenen Untersuchungen zur Herstellung der Verbindungen **3** [8] und **4** [9]. Von allen drei A/D-Varianten des ‘alten Weges’ zu synthetischen Corrin-Komplexen erwies sich der Weg über die A/D-Komponente **4** als die präparativ befriedigendste Lösung. Sie stammt aus dem Jahre 1966 [9]; Voraussetzung zu ihrer Entwicklung waren sowohl die Erfahrungen über die Synthese der Verbindungen **1b** und **2**, als auch jene, die inzwischen im Zuge der Herstellung der B/C-Komponente (vgl. Teil II dieser Reihe [2] gemacht worden waren²).

Kap. D dieser Arbeit beschreibt Ergebnisse von Untersuchungen, die nicht unmittelbar die Synthese von A/D-Komponenten für synthetische Corrine betreffen, jedoch mit den Versuchen zu deren Herstellung im Zusammenhang stehen und auch parallel dazu durchgeführt wurden [5]. Die Ergebnisse betreffen vor allem die ‘quasi-A/D-Komponente’ **5**, welche sich aus einem in grossen Mengen verfügbaren

²) Die vier A/D-Komponenten, **1b**, **2**, **3** und **4**, wurden als kristalline Racemate hergestellt; in Lösung liegen sie bezüglich der Konfiguration an der (C=C)-Bindung als (Z/E)-Gemische vor. Die in dieser Arbeit vorkommenden Strukturformeln chiraler Verbindungen stehen für die entsprechenden Racemate (mit Ausnahme von Formeln in Fig. 15).

Zwischenprodukt der Synthese der *B/C*-Komponente sehr leicht herstellen liess (vgl. die Dimerisierung des monocyclischen Enamids **1** im *Teil II* [2], hier Verbindung **39** in *Fig. 16*). Diese Verbindung hatte als leicht zugängliches Modellsystem bei der Entwicklung der Reaktionsbedingungen zur Verknüpfung der *A/D*- und *B/C*-Komponenten wertvolle Dienste geleistet und war Zwischenprodukt einer im Jahre 1964 realisierten Synthese eines Octahydro-nonamethyl-porphyrin-Derivats [10] (vgl. *Teil IV* dieser Reihe). Das der Verbindung **5** entsprechende bicyclische Dilactam war zudem Ausgangsmaterial von Versuchen gewesen, durch Extrusion des Brücken-C-Atoms auf photochemischem Wege einen weiteren Zugang zu einer hemicorrinoiden *A/D*-Komponente zu eröffnen; in einem Anhang zum *Kap. D* wird eine Übersicht auf die dabei gemachten Beobachtungen gegeben.

A. Der (lange, jedoch lehrreiche) Weg zur *A/D*-Komponente **2 [3–7].** – Kurz nachdem anfangs 1960 die Arbeiten zum Aufbau der *B/C*-Komponente angelaufen waren (vgl. *Teil II*), nahm man auch das Problem der Synthese einer *A/D*-Komponente in Angriff. Die Aufgabe schien klar: das dem Gesamtprojekt zugrunde gelegte Imidoester-Konzept für den Chromophor-Aufbau (vgl. *Teil I*) zusammen mit der Festlegung auf den Strukturtyp **1** (*Fig. 1*) für die erste *A/D*-Komponente implizierte beinahe zwingend das Dilactam **6** (*Fig. 2*) als Primärziel des *A/D*-Teilprojekts. Eine Überführung dieses Dilactams in ein entsprechendes Diimidoester-Derivat und eine anschließende regioselektive Imidoester-Kondensation am Ring *D* sollte aus dem



*Fig. 2. Our original plan for the synthesis of the *A/D* component **1a** via dilactam **6**. Intermediate **6** might be obtained by stereoselective diamination of the C=C bond of (*Z*)-4-methyloct-4-enedioic acid. This planning was dictated by the expectation that esters of this olefinic diacid might be *stereoselectively* accessible by a reductive cleavage of the C=C bond connecting the four alkoxy-carbonyl groups in the *Diels–Alder* adduct of isoprene and ethenetetracarboxylic acid tetramethyl ester. Such a process had, at the time, no precedence, but its feasibility was predicted on the basis of the mechanistic reasoning delineated in *Fig. 3*.*

Dilactam die *A/D*-Komponente **1a** liefern; die hierfür erforderliche Regioselektivität wurde im Hinblick auf die unterschiedliche sterische Behinderung der über tetrahedrale Zwischenprodukte verlaufenden Imidoester-Kondensationschritte durch die in β -Stellung zum Kondensationszentrum des Ringes *A* stehende Me-Gruppe erhofft.

Fig. 2 illustriert eine retrosynthetische Analyse des Problems einer *stereoselektiven* Herstellung des Dilactams **6**, so wie sie am Ausgangspunkt unserer Untersuchungen bestanden hatte. Auf Grund dieser Analyse hatte man sich auf die Lösung des Problems einer *trans*-Diaminierung der (C=C)-Bindung der (*Z*)-4-Methyloct-4-endisäure (bzw. eines Derivats davon) fixiert; dies vor allem deshalb, weil sich dabei die Möglichkeit einer äusserst einfachen und perfekt stereospezifischen Herstellung dieser Säure mittels eines damals unseres Wissens noch unbekanntes Reaktionstyps anbot, nämlich der reduktiven Ringöffnung des Diels–Alder-Addukts aus Isopren und einem Ethen-tetracarbonsäure-tetraester (Fig. 3). Die Erwartung der Realisierbarkeit einer solchen reduktiven Spaltung einer (C–C)-Bindung ergab sich einerseits durch konstitutionelle und mechanistische Extrapolation des bekannten Prozesses der reduktiven Elimination von elektrophiler Substituenten (z.B. Halogen, AcO *etc.*) aus der α -Stellung von (C=O)-Gruppen, und andererseits aus den damals gängigen mechanistischen Vorstellungen über den Verlauf von Acyloin-Kondensationen. Dabei war in der Substratwahl von vornherein ein $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Tetraester einem entsprechenden α,β -Diester vorzuziehen, dies sowohl aus mechanistischen Gründen, wie auch auf Grund von Literaturangaben über die Acyloin-Kondensation von *cis*-Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-estern [11].

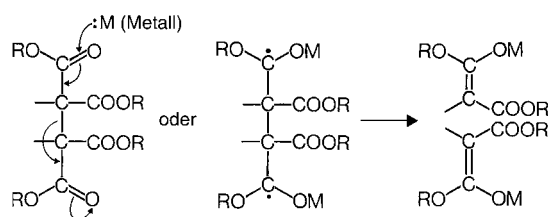


Fig. 3. Given what had been known at that time about the acyloin condensation, a tetra-ester grouping such as the one present in this *Diels–Alder* adduct could be expected to cleave its C–C single bond between the ester groups when receiving two electrons from a strong reductant. One mechanistic version of the process would formally correspond to the reductive elimination of an electrophilic leaving group from the α -position of a C=O group, a type of process for which precedents were known. However, to the best of our knowledge, no precedent of a corresponding reductive C–C fragmentation had been known at the time (1960), when the reaction was carried out (cf. *Footnote 3*).

Attraktiv schien dieser Plan vor allem auch deshalb, weil durch eine solche reduktive Ringspaltung eine neue Art der Verwendung von *Diels–Alder*-Addukten für die Konstruktion acyclischer C-Gerüste aufgezeigt würde. Wie unseres Wissens erstmals um 1950 bei der Cantharidin-Synthese von *Stork et al.* [12] und bei der

Steroid-Synthese von *Woodward et al.* [13] illustriert worden war, kann es bei der Synthese organischer Strukturen unter Umständen lohnend sein, die Bildung einer überschüssigen Ring-(C,C)-Bindung einzuplanen, falls man dadurch das überragende synthetische Potential der *Diels–Alder*-Reaktion nutzen kann. Die in solchen Fällen anschliessend notwendige Ringöffnung wird normalerweise durch eine *oxidative* Spaltung der *Diels–Alder*-Addukt-(C=C)-Bindung erreicht; die *reduktive* Spaltung einer Addukt-(C–C)-Bindung der hier in Frage stehenden Art würde eine Ausweitung der Möglichkeiten in der synthetischen Nutzung der *Diels–Alder*-Reaktion bedeuten. Für das hier relevante Problem der Herstellung corrinoider *A/D*-Komponenten schien zudem dieses Synthesekonzept in struktureller Hinsicht genügend variationsfähig zu sein, um potentiell als Grundlage der Erschliessung eines Zugangs zur *A/D*-Komponente für Vitamin B₁₂ in Frage zu kommen.

Experimentell war dem Plan einer reduktiven Ringöffnung des *Diels–Alder*-Addukts **7** (*Fig. 4*) sozusagen auf Anhieb ein voller Erfolg beschieden³⁾. Umso schwieriger und umfangreicher erwiesen sich anschliessend die Probleme der *trans*-Diaminierung und Dilactam-Bildung. Die experimentellen Befunde dieser Untersuchungen sind im folgenden dargestellt.

Das aus Isopren und Ethentetracarbonsäure-tetramethyl-ester in beinahe quantitativer Ausbeute zugängliche (kristalline) *Diels–Alder*-Addukt **7** verbrauchte in flüssigem NH₃ bei dessen Siedetemperatur in sehr rascher und – infolge Entfärbung der Lösung – leicht verfolgbare Reaktion *ca.* 2,1 Atom-Äquivalente Na⁴⁾. Das in hoher Ausbeute isolierte (flüssige) Produkt war der aliphatische Tetramethylester **8**; seine Konstitution wurde vorab mit seinem ¹H-NMR-Spektrum und später mit seinen Folgereaktionen bestätigt; die Zuordnung der (*Z*)-Konfiguration stützte sich auf die Erfahrung, wonach isolierte, dreifach alkylierte Olefin-(C=C)-Bindungen sich gegenüber Na in NH₃ inert verhalten. Übrigens war der strukturelle Verlauf der reduktiven Ringöffnung vorgängig am unsubstituierten Cyclohexan-1,1,2,2-tetracarbonsäure-tetramethyl-ester als Modellsystem demonstriert worden: das entsprechende, ebenfalls in über 80% Ausbeute isolierte, kristalline Reduktionsprodukt ergab nach alkalischer Hydrolyse und thermischer Decarboxylierung identifizierte Korksäure⁵⁾. Die Überführung des Tetramethylesters **8** in den entsprechenden α,ω -Dimethylester war problemlos; die alkalische Hydrolyse mit 2,0 Mol-Äquiv. KOH und anschliessende

³⁾ Die reduktive Fragmentierung des *Diels–Alder*-Addukts **7** (*Fig. 4*) wurde 1960, d.h. gleich zu Beginn unserer Arbeiten, realisiert; sie wurde erstmals in einem 1963 im Druck erschienenen Vortrag (IUPAC Congress, London) publik gemacht. Um jene Zeit wurden reduktive Spaltungen von (C–C)-Bindungen bei 1,4-Dicarbonyl-Systemen bzw. elektronisch analogen Strukturen bei Naturstoffen beobachtet [14]. Im Jahre 1963 entdeckten *Bloomfield et al.* [15a] einen solchen Prozess als Ausweichreaktion bei der Acyloin-Kondensation von *cis*-Cyclobutan-1,2-dicarbonsäure-diethyl-ester. Zwischen 1967 und 1972 haben verschiedene Autoren auf das präparative Potential solcher Reaktionen hingewiesen [15b–d] (vgl. insbesondere die von *Gassmann* und *Creary* [15d] beschriebene Spaltung von Malein- und Fumarsäure-ester-*Diels–Alder*-Addukten mit Na in flüssigem NH₃).

⁴⁾ Wie *Sheehan et al.* [16] 1953 erstmals gezeigt hatten, induziert Na in flüssigem NH₃ Acyloin-Kondensationen bei substituierten Glutarsäure-diestern.

⁵⁾ Diese Modellversuche und Erfahrungen über andere Reaktionsbedingungen der reduktiven Ringöffnung sind im *Kap. A* des *Exper. Teils* beschrieben; vgl. auch *Fussnote 3*.

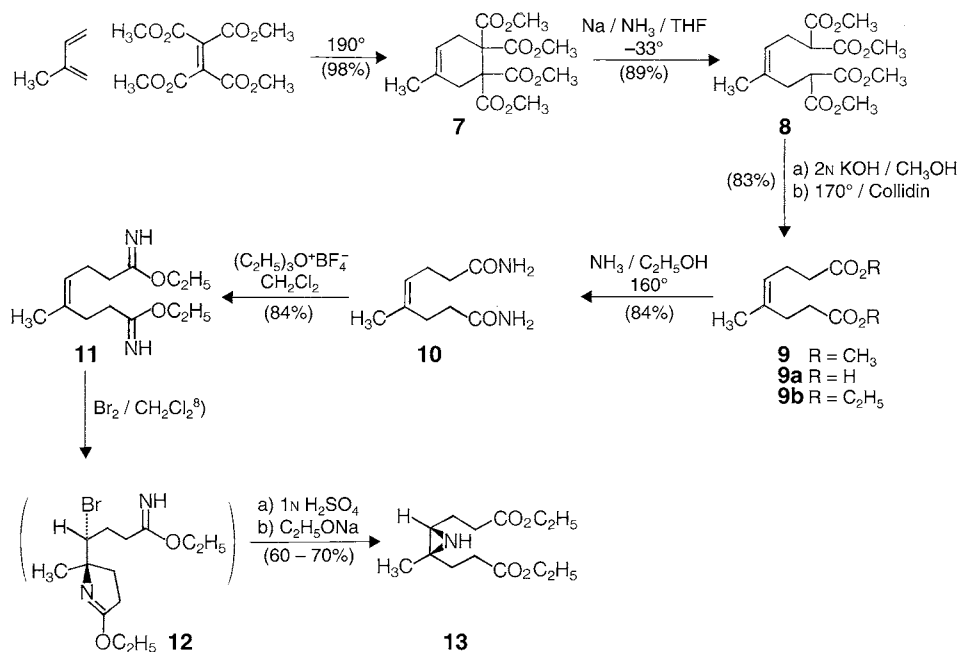


Fig. 4. The critical reductive ring cleavage **7** → **8** proceeded smoothly and very cleanly in liquid NH₃ with Na as the electron donor. The other methodological novelty in the synthesis was the aziridination of the olefinic C=C bond by *intramolecular delivery of the N-atom of an imido-ester group* in a participative halogenation of the olefinic bond (*i.e.*, **11** → **12**), followed by acid-catalyzed imido-ester hydrolysis and aziridin-ring closure by base. To follow this specific pathway in order to achieve the (*E*)-diamination of the olefinic bond of **9** was consequential to the observations made in extensive exploratory experiments summarized in Figs. 5–7.

Decarboxylierung des Rohprodukts in Collidin führte direkt zum flüssigen (*Z*)-Dicarbonsäure-dimethyl-ester **9**. Dieser liess weder spektroskopisch noch gaschromatographisch die Beimengung eines Diastereoisomeren erkennen und ergab nach alkalischer Hydrolyse in 95% Ausbeute die kristalline (*Z*)-Dicarbonsäure **9a**, bei welcher ebenfalls keine Anzeichen von stereochemischer Uneinheitlichkeit festzustellen waren. Mit den drei Reaktionsstufen lag nunmehr ein Verfahren vor, mit welchem sozusagen beliebige Mengen von **9a** oder deren Derivate zugänglich waren.

Unsere ursprünglichen Vorstellungen über eine Lösung des Problems der *trans*-Diaminierung der (C=C)-Bindung in Systemen des Typs **9** hatten sich vor allem auf das Reagenssystem Ag-isocyanat und Iod (Iodo-isocyanat) konzentriert; von diesem war damals bereits bekannt [17], dass es sich im Sinne einer elektrophil iodierend induzierten Addition unter Bildung von β -Iodo-isocyanaten an Olefin-(C=C)-Bind-

ungen anlagert⁶⁾. Die Umsetzung des ungesättigten Dimethylesters **9** mit Ag-isocyanat und Iod [17] unter verschiedenen Reaktionsbedingungen führte jedoch zu keinem bis nur geringem Einbau der Isocyanat-Gruppe; die IR-spektroskopisch nachgewiesene Hauptreaktion war die Bildung einer γ -Lacton-Gruppe. Die für γ -Lactone charakteristische IR-Bande dominierte auch die IR-Spektren sämtlicher Rohprodukte, die unter diversen Reaktionsbedingungen durch Bromierung des Dimethylesters **9**, des Tetramethylesters **8** und auch des cyclischen Tetraesters erhalten worden waren. Dass das dem Dimethylester entsprechende Diamid unter solchen Bedingungen und nachträglicher Hydrolyse zur Bildung einer γ -Lacton-Gruppe führte, entsprach hingegen der Erwartung.

Die leicht erfolgende Bildung von Lactonen bei solchen Additionsreaktionen bedeutete eine Sackgasse auf dem Wege zu Lactamen, und dies verlangte eine Änderung der Synthesetaktik. Aus der Not eine Tugend zu machen, war hier das Gegebene (*Fig. 5*): wenn in diesem System die nukleophile Partizipation des (C=O)-O-Atoms einer Ester-Gruppe so leicht erfolgt, dann müsste das Analoge noch ausgeprägter für den Imino-N-Atom einer entsprechenden Imidoester-Gruppe zutreffen; damit wäre aber das Ziel der Addition einer N-Funktion an die Olefin-(C=C)-Bindung – wenigstens grundsätzlich – ebenfalls erreicht, nämlich auf *intramolekularem* statt *intermolekularem* Wege. Die experimentellen Befunde unterstützten dieses Konzept.

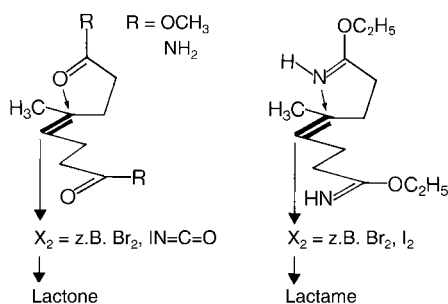


Fig. 5. Attempts to add, *e.g.*, iodo isocyanate – a reagent known at the time for aziridination of a double bond – to the olefinic bond of the dimethyl ester **9** resulted in product mixtures the IR spectrum of which consistently indicated the presence of a γ -lactone grouping. The same was true for simple bromination of dimethyl ester **9**. Not surprisingly, this kind of internal participation of the C=O O-atom in halogenation reactions was even more dominant with diamide **10** as the substrate. These observations taught us to convert diamide **10** to its diimido ester **11** before halogenation, in order to achieve internal N- instead of O-participation in such addition reactions. *O*-Alkylation of an amide group with Et₃O · BF₄ was the method of choice for shifting the center of nucleophilic reactivity at a COO functionality from O to N.

⁶⁾ Vgl. in diesem Zusammenhang die später erschienenen Arbeiten von *Hassner et al.* [18] über die präparative Verwendung der Iodo-isocyanat-Addukte von Olefinen.

Ausgehend vom Dicarbonsäure-dimethyl-ester **9** gelangte man über das kristalline Diamid **10** durch dessen Umsetzung mit dem *Meerwein*'schen Reagens $\text{Et}_3\text{O} \cdot \text{BF}_4$ [19] zum labilen, flüssigen Diimidoester **11** (Fig. 4). In ihm war die Konfiguration aus der Olefin-(C=C)-Bindung nach wie vor intakt, denn die vorsichtige Hydrolyse mit verdünnter Mineralsäure zum Diethylester **9b** und anschliessende alkalische Verseifung ergab einheitlich kristalline (*Z*)-Dicarbonsäure **9a** in über 90% Ausbeute.

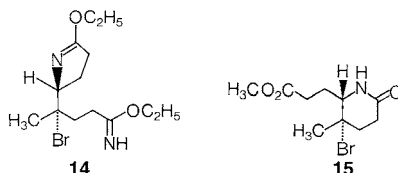
Bromierte man nun den Diimidoester **11** vorsichtig mit 1 Mol.-Äquiv. Br_2 in CH_2Cl_2 , so erhielt man nach milder Hydrolyse des rohen Reaktionsprodukts und Nachbehandlung mit EtONa das in reiner Form isolierbare Aziridin-Derivat **13**. Als Primärhauptprodukt der Bromierung⁷⁾ liess sich – nebst 1 Äquiv. freier Br^- -Ionen – der Bromo-diimidoester **12** spektroskopisch beobachten: die Lage des Br-Atoms am sekundären C-Atom ergab sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($\delta(\text{CHBr})$ 4,1 ppm), die Ringgrösse des Imidoester-Rings im IR-Spektrum, das die charakteristischen Banden eines fünfgliedrigen, und nicht jene eines sechsgliedrigen Imidoester-Rings aufwies (vgl. *Exper. Teil*). Konstitution und Konfiguration dieses Reaktionsprodukts entsprechen einer *Markownikoff*-orientierten, unter Partizipation eines Imidoester-N-Atoms verlaufenden Bromierung der Olefin-(C=C)-Bindung. Dabei partizipiert jene Imidoester-Gruppe, für welche die Ringöffnung des intermediären Bromonium-Ions formal einen *exocyclischen* S_N -Prozess darstellt⁸⁾.

IR-spektroskopisch verfolgte Kontrastversuche mit dem Diamid **10** bestätigten, dass dessen Bromierung erwartungsgemäss unter Teilnahme des (C=O)-O-Atoms einer der beiden Amid-Gruppen verläuft. *Die Reaktionsfolge* $\mathbf{10} \rightarrow \mathbf{11} \rightarrow \mathbf{12} \rightarrow \mathbf{13}$ *war seinerzeit ein Beispiel dafür, wie man bei einer Amid-Gruppe durch Übergang in die entsprechende Imidoester-Gruppe das Zentrum der nukleophilen Reaktivität vom O-Atom auf das N-Atom verschiebt.*

Im Hinblick auf die dem Aziridin-Derivat **13** im weiteren Verlauf der Synthese zugeordneten Umsetzungen war eine von der mechanistischen Interpretation der

7) Die Iodierung verlief analog; die Reaktion war jedoch bezüglich Reproduzierbarkeit bedeutend heikler als die Bromierung.

8) Zur grundsätzlichen Präferenz von *exocyclischen* gegenüber *endocyclischen intramolekularen* S_N -Prozessen vgl. [20a]. Relevant in diesem Zusammenhang ist auch die kinetisch bevorzugte Bildung von γ -Halogeno-propiolactonen bei der Bromo- und Iodo-Lactonisierung von β,γ -ungesättigten Carbonsäuren [20b]. Die Bromierung von **11** verlief übrigens konstitutionell nicht völlig einheitlich; aus dem Neutralteil des Hydrolyse-Schrittes liess sich jeweils in 3–8% Ausbeute das kristalline Sechsring-Lactam **15** isolieren, das vermutlich aus dem isomeren Bromo-diimidoester **14** stammt.



Die Konfiguration von **15** steht auf Grund einer Verknüpfung mit dem Aziridin-Derivat **13** fest (vgl. *Exper. Teil*). Der durch säurekatalysierte Hydrolyse aus **14** hervorgehende Amino-bromodiester cyclisierte – offenbar im Gegensatz zum Isomeren mit tertiär gebundenen Amino-Gruppe – sehr leicht zum Lactam **15**; dies entspricht dem Verhalten der entsprechenden isomeren Azido-amine (vgl. Diskussion zu Fig. 8).

Reaktionsstufen **11** → **12** → **13** unabhängige, experimentelle Bestätigung der Konfiguration am Aziridin-Ring von erheblicher Bedeutung. Als eine für jene Zeit neuartige Möglichkeit bot sich hierzu die nitrosierende Aziridin-Deaminierung an, welche am Beispiel des unsubstituierten Ethen-imins 1961 von *Bumgardner et al.* [21] beobachtet worden war. Vorerst vergewisserten wir uns in Modellversuchen mit *trans*- und *cis*-2,3-Diphenylaziridin, dass der unterhalb 0° erfolgende Zerfall eines Nitroso-aziridins in Olefin und N₂O stereospezifisch unter Erhaltung der Konfiguration erfolgt und dass demzufolge die Reaktion zur eindeutigen Konfigurationsbestimmung von Aziridinen dienen kann (Fig. 6). Die Umsetzung des Aziridin-diesters **13** mit NOCl/Et₃N bei tiefer Temperatur ergab denn auch beinahe quantitativ gaschromatographisch reinen (*Z*)-Diethyldiester **9b**; nach dessen alkalischer Hydrolyse erhielt man einheitlich kristalline (*Z*)-4-Methyloct-4-endisäure **9a** in hoher Ausbeute⁹⁾. Damit war einerseits die Konfiguration des Aziridin-diesters **13** gesichert und zudem eine Methode zur Konfigurationsbestimmung von Aziridinen oder Aziridin-Vorläufern aufgezeigt. Der

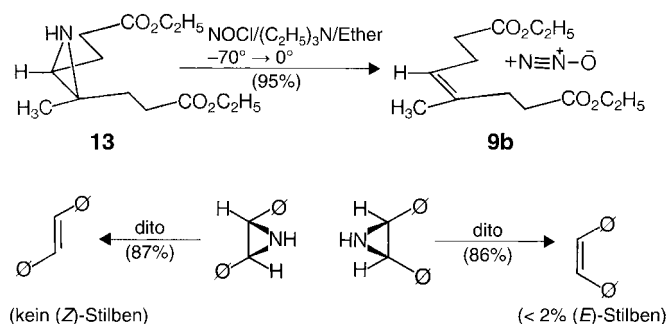


Fig. 6. Just about the time when we had prepared the aziridine derivative **13**, *Bumgardner et al.* [21] described the denitrogenation of etheneimine by nitrosylation to give ethene and N₂O. We hypothesized that this reaction, when applied to our aziridine derivative, would proceed stereoselectively by retention of configuration. We showed this expectation to be correct by demonstrating the expected stereochemistry of the reaction in experiments involving the two diastereoisomeric 2,3-diphenylaziridines as models. Nitrosylation of aziridine **13** led back to the original diethyl ester **9b** in configurationally pure form and in essentially quantitative yield. This result established the configuration of aziridine **13**, independent of the mechanistic reasoning regarding the reaction steps that had led to it, and pointed to the nitrosylation reaction as a general chemical method for the determination of the relative configuration of 2,3-substituted aziridines. Around the time this work was done, *Clark and Helmkamp* [22] independently demonstrated the stereoselectivity of this reaction for the two diastereoisomeric 2,3-dimethylaziridines.

⁹⁾ Die Reaktion hat später im Rahmen der Theorie der chelotropen Reaktionen [23] ihre mechanistische Klassifikation erhalten. Sie ist auch als Schritt einer stereospezifischen Herstellungsmethode für Olefine empfohlen worden [24], und war schliesslich in unserem Laboratorium auch Ausgangspunkt unserer Untersuchungen über die *N*-Aminoaziridin-Version der (Epoxyketon → Alkinon)-Fragmentierung [25].

stereochemische Verlauf und die hohe Stereospezifität der Reaktion sind um jene Zeit unabhängig auch von *Clark* und *Helmkamp* [22] am Beispiel der diastereoisomeren 2,3-Dimethylaziridine nachgewiesen worden.

Bevor wir hier den Weg in Richtung auf das Dilactam **6** über den Aziridin-diester **13** hinaus weiter verfolgen, sollen die Ergebnisse von orientierenden Versuchen eingeschoben werden, durch welche man eine direkte Überführung des Bromo-diimidoesters **12** in das Diimidoester-Derivat **16** des Dilactams **6** angezielt hatte. Zwar blieb der Erfolg aus, doch verdienen es die dabei gemachten Beobachtungen, festgehalten zu werden (Fig. 7).

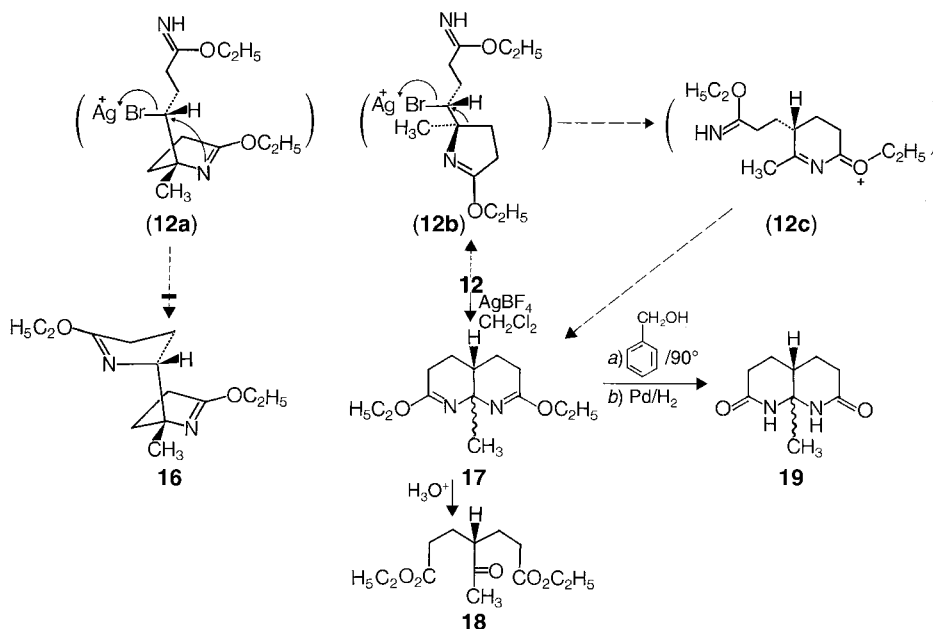


Fig. 7. Expectations vs. observations made in exploratory experiments on the way to aziridine **13**. Formally, the bromo-lactam-imido-ester intermediate **12** (Fig. 4) may seem to be one step away from to the dilactam-diimido ester **16**: Ag^+ -induced dissociation of the C–Br bond (cf. **12a**) assisted by either a π - or σ -electron pair of the adjacent lactam-imido ester N-atom, and attack of the ensuing cationic three-membered ring intermediate by the N-atom of the side-chain imido-ester group – both S_N processes to occur by inversion of configuration – might lead to dilactam-diimido ester **16**. Experiments led in fact to a bicyclic diimido ester with the expected composition as main product which, however, had constitution **17** and not **16**. With hindsight not really surprising, ring expansion by cationic 1,2-rearrangement according to **12b** to form **17** via **12c** prevailed over the more complex process indicated in **12a**. The spectroscopic assignment for the constitution of **17** was supplemented by the chemical conversions $\text{17} \rightarrow \text{18}$ und $\text{17} \rightarrow \text{19}$; the latter illustrating a safe method for converting imido-ester groups into the corresponding amide groups, circumventing the usually prevailing hydrolytic formation of ester groups.

Der strukturelle Abstand zwischen dem Bromo-diimidoester **12** und dem Diimidoester-Derivat **16** des Dilactams **6** ist *formal* gering; er entspricht einer intramolekularen, retentiven Substitution des Br-Atoms durch das N-Atom der acyclischen Imidoester-Gruppe. Gelänge es, eine Dissoziation der (C–Br)-Bindung unter invertierender π -Beteiligung der endocyclischen Imidoester-Gruppe einzuleiten (vgl. **12a**), so läge ein nachfolgend rückinvertierender Ringschluss zum bicyclischen Diimidoester **16** im Bereich des Möglichen. Tatsächlich reagierte der Bromo-diimidoester **12** mit wasserfreiem AgBF_4 in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur, doch das nach schonender Aufarbeitung mit konzentrierter K_2CO_3 -Lösung erhaltene Hauptprodukt war nicht der Diimidoester **16**, sondern ein Diimidoester-Derivat der Konstitution **17**; diese Zuordnung ergab sich vor allem aus der Tatsache, dass das besagte Reaktionsprodukt bei Hydrolyse mit verd. H_2SO_4 einheitlich in den N-freien Oxo-diester **18** überging.

Im Zuge dieser Arbeiten wurde übrigens auch eine präparative Lösung für das Sonderproblem geprüft, cyclische Imidoester-Gruppen unter neutralen Reaktionsbedingungen ohne intermediäre Ringöffnung in die entsprechende Lactam-Formen umzuwandeln; dies kann – wie das Beispiel der Reaktion **17** \rightarrow **19** zeigt – durch thermisch induzierte Umesterung mit PhCH_2OH und anschließende katalytische Hydrierung der Benzyl-imidoester-Gruppe geschehen (vgl. auch die Umwandlung **22a** \rightarrow **22**, Fig. 12).

Die Ag^+ -induzierte Dissoziation der (C–Br)-Bindung im Bromo-diimidoester **12** zieht offenbar im Sinne der Formel **12b** die σ -Partizipation der zuständigen CH_2 -Gruppe einer entsprechenden Beteiligung der Imidoester-Gruppe vor; die als beträchtlich zu betrachtende, konjugative Stabilisierung der ‘carbocationoiden’ Species **12c**, welche dabei durch sigmatrope 1,2-Alkyl-Verschiebung entstehen kann, lässt *a posteriori* den beobachteten Reaktionsverlauf **12** \rightarrow **17** als durchaus plausibel erscheinen. Verschiedene Fragen wurden in diesen doch eher orientierend durchgeführten Versuchen offen gelassen, so z.B. jene nach der Isolierung und Konstitution von Nebenprodukten bei der AgBF_4 -Reaktion, oder die Frage nach der Konfiguration der Produkte **17** und **19**; die Reaktion lässt mechanistisch jedenfalls beide Möglichkeiten offen¹⁰⁾.

Als weitaus wirksamste Methode zur Einführung der zweiten N-Funktion in das Aziridin-Derivat erwies sich dessen Umsetzung mit HN_3 (äquiv. Mengen von NaN_3 und Mineralsäure) in methanolisch-wässriger Lösung bei Raumtemperatur (Fig. 8). Die Hoffnung, dass nach anschließender katalytischer Hydrierung der dabei zu erwartende Diamino-diester direkt zum gewünschten Fünfring-dilactam **6** cyclisieren würde, erwies sich allerdings als krasser Irrtum: hydrierte man nämlich das rohe HN_3 -Umsetzungsprodukt mit Pd-Katalysator in EtOH, so erhielt man als Cyclisierungsprodukt ausschliesslich das Sechsring-Dilactam **22**¹¹⁾. Glücklicherweise verriet das HN_3 -Primärprodukt bei näherem Zusehen¹²⁾ Eigenschaften, die weit interessanter und unserer Zielsetzung entgegenkommender waren, als man auf Grund der anfänglichen Enttäuschung hätte annehmen können. Überliess man nämlich dieses Primärprodukt in Et_2O /Hexan-Lösung bei 0° sich selbst, so kristallisierte innert Stunden in geringer Menge – doch offenbar nahezu vollständig – ein erstes Azido-monolactam aus; dabei handelte es sich um das Sechsring-Lactam **24**, dem Cyclisierungsprodukt des Amino-azido-diesters **21** mit tertiärer Lage der N_3 -Gruppe. Viel langsamer als dieses Nebenprodukt, d.h. innert mehreren Tagen, und in mindestens fünffacher Menge

¹⁰⁾ Von anderen Substitutionsvarianten am Bromo-diimidoester **12** ist die Umsetzung mit EtONa (in siedendem EtOH) geprüft worden. Dabei bildete sich nicht das *cis*-Analogon des bicyclischen Diimidoesters **16**, sondern in ca. 70% Ausbeute das dem Edukt entsprechende Bromo-imidoester-nitril (charakterisiert als Bromo-Fünfring-Lactam-nitril, Schmp. 127° ; IR CHCl_3): 1690 cm^{-1} nach Umesterung mit PhCH_2OH und katalytischer Hydrogenolyse).

¹¹⁾ Die *cis*-Konfiguration dieses Dilactams folgt aus den nachfolgend diskutierten Ergebnissen.

¹²⁾ Dieses ‘nähere Zusehen’ war für den Fortgang der Arbeit entscheidend und war das Verdienst des Postdoktoranden Dr. Mario Pesaro (A. E.).

kristallisierte anschliessend aus der verbliebenen Lösung ein zweites Azido-monolactam: so überraschend wie willkommen war der Befund, dass in diesem Hauptprodukt nicht ein isomeres Sechsring-Monolactam, sondern das Fünfring-Lactam **23** vorlag. Mit ihm war *de facto* unser ursprüngliches Synthese-Ziel erreicht: katalytische Hydrierung der N_3 -Gruppe von **23** und anschliessendes Erhitzen lieferte in hoher Ausbeute das bicyclische Fünfring-Dilactam **6**. Zu guter Letzt liess sich diese Zielverbindung auch noch aus dem Azido-Sechsring-Lactam **24** bereiten, nämlich *via* äquilibrierende Isomerisierung des letzteren mit EtONa zum Fünfring-Azido-lactam **25** (vgl. **24** → **25** → **6** in *Fig. 8*), das Gleichgewicht in EtOH bei Raumtemperatur lag zu 70–75% auf der Seite des Fünfring-Lactams¹³).

Angelpunkt der Konfigurationszuordnung aller in *Fig. 8* formulierten Verbindungen – insbesondere des Fünfring-dilactams **6** – war der Befund, dass die N_3 -Gruppe im Fünfring-Azido-lactam **23** am sekundären C-Atom sitzt¹⁴). Hieraus war zu folgern, dass die Öffnung des protonierten Aziridin-Rings von **13** mit Azid-Ion zum Azidoamin **20** ein unter Inversion ablaufender S_N -Prozess ist, denn von einem entsprechenden S_N1 -Prozess würde man wohl unbedingt einen Eintritt des N_3^- -Ions am tertiären C-Atom erwarten. Das Nebenprodukt **21** mit tertiärer Lage der N_3 -Gruppe war offenbar ebenfalls unter Inversion entstanden, denn aus ihm – ebenso wie aus **20** – ging schliesslich das gleiche Dilactam **6** hervor¹⁵).

Bemerkenswert ist das sowohl konstitutionell wie auch kinetisch so drastisch unterschiedliche Verhalten der beiden konstitutionsisomeren Amino-azide **20** und **21**. Das Phänomen lässt sich indessen befriedigend deuten durch eine Konformationsbetrachtung der beiden monocyclischen Zwischenprodukte **20a** und **21a**, die auf dem Wege zu den entsprechenden Sechsring-Azido-lactamen liegen (*Fig. 9*). Während das Zwischenprodukt **21a** keiner besonderen intramolekularen Behinderung unterliegt, hat im isomeren Zwischenprodukt **20a** das EtO¹⁶) der tetrahedralisierten COOEt-Gruppe bei einer Sessel-Konformation des Ringes keine Möglichkeit, der 1,3-diaxialen Behinderung durch die β -ständige Alkyl-Seitenkette (oder Me-Gruppe im invertierten Sessel) zu entgehen. Die Cyclisierung der Amino-azido-Verbindung **20** zum entsprechenden Sechsring-Lactam kann demnach im Vergleich zum Fünfringschluss des

¹³) Das Gleichgewicht wurde ausgehend von beiden Reaktionspartnern eingestellt. Vermutlich verläuft diese Einstellung *via* Ethanololyse des entsprechenden bicyclischen Azido-dicarboximids.

¹⁴) In den ¹H-NMR-Spektren der beiden Azido-monolactame **23** und **24** in CDCl₃ erschien das tertiäre (CH)-Proton als 'quadruplettoides' Signal um 3,30 ppm. Im Spektrum des aus **23** durch Hydrierung entstehenden Amino-lactams war das entsprechende Proton-Signal gegenüber **23** um ca. 0,8 ppm nach höherem Feld verschoben, nach Protonierung der Amino-Gruppe mit CF₃COOH lag es wieder um 3,3 ppm. Das Sechsring-Azido-lactam **24** konnte nicht die konstitutionell und konfigurativen gleiche Lage der N_3 -Gruppe wie **23** aufweisen (denn sonst hätte das isomerisierte Lactam **25** mit **23** identisch sein müssen), noch konnte es die epimere Sekundärlage der N_3 -Gruppe aufweisen, denn **25** ging nach Hydrierung in das gleiche Fünfring-Dilactam **6** über, das auch aus dem Fünfring-Azido-lactam **23** entstand.

¹⁵) Über Inversionen bei der hydrolytischen Öffnung von Aziridin-Ringen vgl. z.B. die Arbeiten von Lucas und Mitarbeitern [27a] und z.B. jene von Clapp und Mitarbeitern [27b] über den konstitutionellen Verlauf von Ringöffnungsreaktion bei unsymmetrisch substituierten Aziridinen.

¹⁶) Die Platzierung der EtO Gruppe in axialer Lage entspricht der stereoelektronisch optimalen Stellung (antiplanar zum NH-Elektronenpaar) für ihren Abgang bei der Lactam-Bildung; vgl. die Arbeiten von Deslongchamps *et al.* [28].

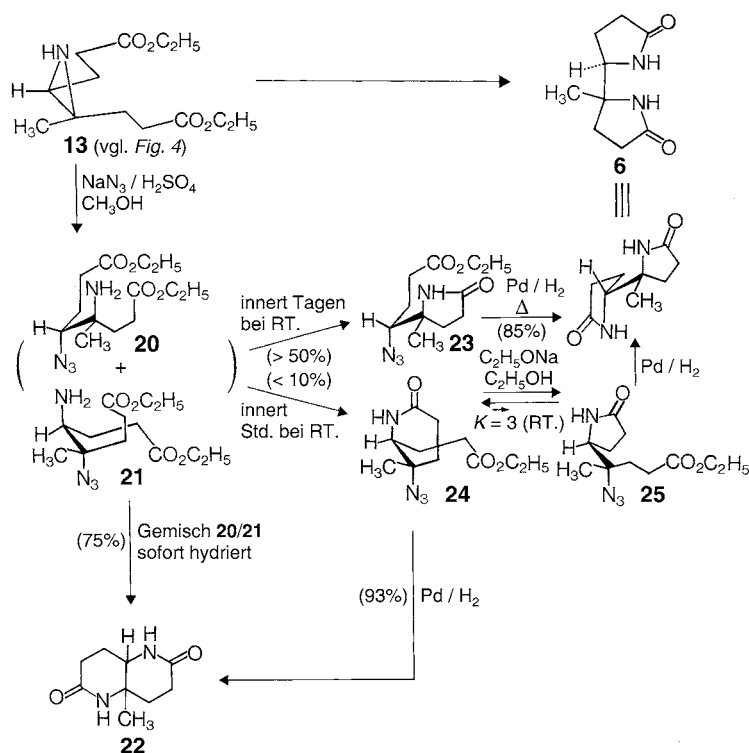


Fig. 8. An efficient method for introducing the second N-atom was found to be the acid-catalyzed opening of the aziridine ring of **13** by N_3^- ions in aqueous MeOH solution at room temperature in the presence of 1 equiv. of acid. This led us to consider – whatever the constitutional course of this ring opening, as long as it occurs under inversion – that direct hydrogenation of the addition product, followed by ring closures, might lead directly to our intermediary target, the five-membered ring dilactam **6**. A dilactam – indicating spontaneity of the ring closure – was indeed formed in high yield, however, it was not dilactam **6**, but the six-membered dilactam **22**. Fortunately, a closer look at the properties of the primary product of the aziridine ring opening put us back on track: in letting the crude reaction product stand *for hours* in Et_2O /hexane at 0° , a small amount of the six-membered azido monolactam **24** crystallized, and then – from the same solution under the same conditions *but within days* – a different azido monolactam crystallized out in an amount that was at least five times that of **24**. Fortunately, the ‘slow’ crystals were the five-membered azido monolactam **23**. Hydrogenation of its N_3 group gave the target dilactam **6**. Hydrogenation of the minor component **24** gave dilactam **22**. The six-membered azido lactam **24** could be equilibrated with its five-membered isomer **25** by EtO^- anions; the equilibrium (at room temperature) found to be on the side of **24** in a ratio of *ca.* 3 : 1. Azido lactam **25**, also giving dilactam **6** after hydrogenation, differed from azido lactam **23** by the position of the N_3 group; NMR spectroscopy indicated **23** to have a secondary N_3 group, and **24** as well as **25** to have a tertiary one. A ring opening

of aziridine **13** that ends up with **20** (the precursor of **23**) and, implicitly, the N_3^- anion entering the secondary and not the tertiary C-atom of the aziridine **13**, can only mean that this S_N process proceeds by inversion at the substitution center; the same must be true for the isomeric process leading to **21**, otherwise **25** could not lead to same dilactam **6** as **23** does. The process **13** \rightarrow **20** proceeding by inversion causes the five-membered dilactam **6** to have the desired ('racemoid') *trans*-configuration. This configurational assignment was eventually confirmed by the X-ray structure of the Ni^{II} -corrinate complex prepared (see *Part IV* of this series) from the *A/D* component **2** [7][26].

Isomeren beträchtlich¹⁷⁾ verzögert sein; offenbar ist sie dies dermassen, dass der entsprechende Fünfringschluss *via* **20b** zum Zuge kommt, der nun aber langsamer als der isomere Sechsringschluss **21** \rightarrow **24** abläuft¹⁸⁾. Damit wird erklärlich, warum die anfänglich direkt an die Aufarbeitung des Azid-amin-Gemisches **20/21** angeschlossene Hydrierung ausschliesslich das bicyclische Sechsring-lactam **22** ergeben hat: die sekundäre Amino-Gruppe im Hydrierungsprodukt (vgl. **22a**) bestimmt den Reaktionsverlauf, indem sie durch ungehinderten Sechsringschluss die Reaktionsfolge irreversibel startet (analog **21** \rightarrow **21a** \rightarrow **24** \rightarrow **22**).

Alle hier erwähnten Ringschlussreaktionen zu Lactamen liefern – von den Reaktionsbedingungen her beurteilt – unter kinetischer Kontrolle ab. Die zumindest in einem Fall, nämlich bei **24/25**, durchgeführte Äquilibrierung illustriert und bestätigt, dass der beobachtete Verlauf der Ringschlussreaktionen keineswegs die relative Stabilität der fünf- bzw. sechsgliedrigen Lactame zu reflektieren braucht. Die Lektion, die wir jedenfalls aus diesen Versuchen entgegen zu nehmen hatten, war die, dass bei diesem Typ von Strukturen sechsgliedrige Lactame tendenziell rascher entstehen als fünfgliedrige¹⁹⁾, und dass es im wesentlichen nur auf Grund eines glücklichen Falls (vermutlich) sterisch bedingter Reaktionsverzögerung möglich gewesen war, präparativ befriedigend in die Fünfring-lactam-Reihe zu gelangen.

Mit dem bicyclischen Dilactam **6**, unserem ursprünglich konzipierten Primärziel, stellte sich nun noch als abschliessende Aufgabe dessen Überführung in eine semicorrinoide *A/D*-Komponente des Typs **1**. Die Umsetzung des schwerlöslichen Dilactams **6** in CH_2Cl_2 -Suspension mit $Et_3O \cdot BF_4$ ergab in hoher Ausbeute den

¹⁷⁾ Als Spannungsbeitrag einer 1,3-Diaxial-Wechselwirkung zwischen einer OH- und einer Me-Gruppe im Cyclohexan-Sessel finden sich in der Literatur Werte von 2,2–2,4 kcal/mol [29a]; für entsprechende OH/H-, bzw. EtO/H-Wechselwirkungen werden 0,4–0,9 kcal/mol [29a] bzw. *ca.* 1,0 kcal/mol [29b] angegeben.

¹⁸⁾ Die Cyclisierung zum Fünfring-Lactam **23** unterliegt ebenfalls einer sterischen Behinderung der 1,3-*cis*-ständigen Substituenten im tetrahedralisierten Zwischenprodukt (vgl. **20b**), doch sind bekanntlich Behinderungen solcher Art in Fünfringen geringer als in entsprechenden Sechsringen (vgl. z.B. *Elie* [30], S. 250).

¹⁹⁾ Dies entsprach auch den Ergebnissen von kinetischen Untersuchungen, die um jene Zeit in der Literatur (vgl. z.B. [31]) erschienen waren; vgl. auch *Fussnote 20* und die in *Fig. 12* erwähnten Beobachtungen, sowie die in [32] beschriebenen Befunde.

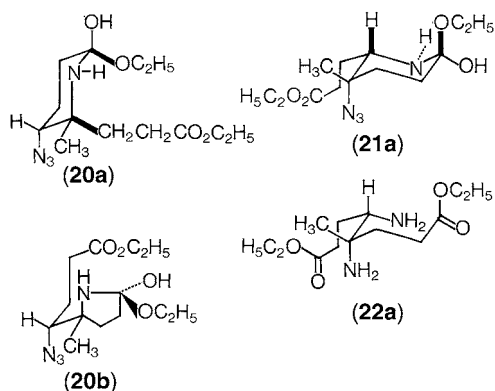


Fig. 9. Commentary referring to the preparatively significant difference in rate by which the isomeric amino azido diesters **20** and **21** undergo cyclizations to azido lactams. Formulae **20a** and **21a** depict – in each case among two possible diastereoisomers – the tetrahedral intermediates along the paths from **20** and **21** to their respective six-membered lactams. The reason for placing the EtO group in the axial position is the stereoelectronic requirement for this group to depart along the axial trajectory on the way to the lactam. In **20a**, the axial EtO group is sterically hindered, in **21a**, it is not. This difference in steric repulsion in a tetrahedral intermediate is a plausible cause of what we observed: amino azido diester **21** is fast in forming six-membered-ring lactam **24** (via unhindered **21a**), while the corresponding cyclization of **20** (via sterically hindered **20a**) is slowed down, and this apparently so efficiently that its isomeric cyclization to the five-membered lactam **23** via **20b** prevails (**20b** is also sterically hindered, but within a five-membered ring). This hierarchy of relative rates also explains why the direct hydrogenation of the amino azido diester mixture **20/21** (forming **22a**) produces *exclusively* the bicyclic six-membered dilactam **22**.

flüssigen Diimidoester **16** (Fig. 10). Verbindungen dieses Typs sind sehr hydrolyseempfindlich²⁰); ihre Aufarbeitung und Isolierung gelingt jedoch – wie wir im Laufe unserer Corrin-Arbeiten an zahlreichen Imidoestern feststellen konnten – ohne Schwierigkeiten dadurch, dass man die Suspension der primär entstehenden, meist kristallinen und in CH₂Cl₂ ungelösten Iminium-tetrafluorborate durch kurzes und heftiges Schütteln mit eisgekühlter hochkonzentrierter K₂CO₃-Lösung neutralisiert [33]. Im Hinblick auf die nächste Synthesestufe, die Imidoester-Kondensation, waren sowohl am Diimidoester **16**, als auch am einfachsten Modell des 2-Oxopyrrolidinylimidoesters (vgl. Teil II, Exper. Teil, Kap. E), eingehende Vorversuche mit diversen Kondensationspartnern durchgeführt worden. Hieraus war vor allem eine wichtige Erfahrung hervorgegangen, nämlich, dass Ester der NCCH₂COOH in Kondensationsreaktionen mit solchen Imidoestern ausserordentlich viel leichter reagieren als entspre-

²⁰⁾ Säurekatalysierte Hydrolyse von **16** führte zu Ringöffnung und ergab ein Gemisch der bicyclischen Dilactame **22** und **6** im Verhältnis von 6:1.

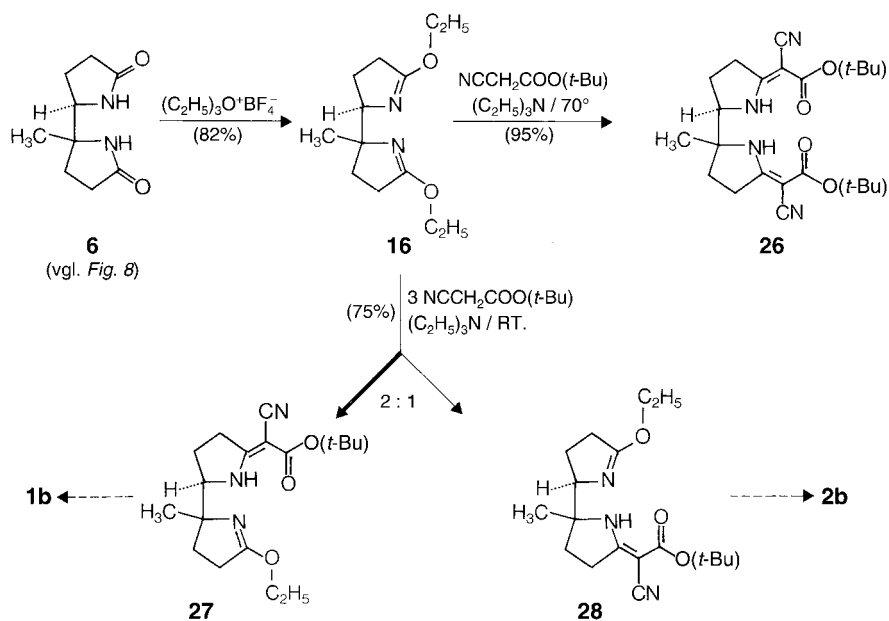


Fig. 10. Exploratory experiments on imido-ester condensations using imido esters of both dilactam **6** and pyrrolidin-1-one had shown that esters of cyano-acetic acid are far more reactive as condensation partners than corresponding esters of malonic acid (*cf. Part II*; this, by the way, is the reason why in most model corrins that have been synthesized in our laboratory bear a CN group at one of their *meso*-positions). The condensation of the bis(imido ester) of bicyclic lactam **6** with 3 mol-equiv. of $\text{NCCH}_2\text{COO}^t\text{Bu}$ at room temperature gave a 2:1 mixture of the isomeric mono-condensation products **27** and **28** in good yield. The constitutional assignment to the two isomers is based on mass spectra in which peaks that correspond to the cleavage of the inter-ring C–C bond dominate. The main product **27** was converted to the target compound **1b**. However, we did not make use of it as an *A/D* component, because, in the mean time, it had become clear that a slight change in the reaction sequence can produce the isomeric *A/D* component **2** (Fig. 11) regioselectively and much more efficiently.

*chende Malonsäure-ester*²¹); diese Erfahrung ist der eigentliche Grund dafür, dass in fast allen später von uns synthetisierten Corrin-Derivaten in Stellung 15 des Corrin-Rings eine CN-Gruppe vorkommt (was sich übrigens aus zumindest zwei anderen Gründen als vorteilhaft erwies [1]). Die Wahl von $\text{NCCH}_2\text{COO}^t\text{Bu}$ ergab sich aus der Notwendigkeit, im Anschluss an den Kondensationsschritt die eingeführte COO-

²¹) Benzyl-methyl- und *tert*-Butyl-methyl-ester der Malonsäure reagierten selbst bei Reaktionstemperaturen über 150° unter verschiedenen Bedingungen nur sehr langsam und präparativ unbefriedigend mit dem Diimidoester **16**; vgl. in diesem Zusammenhang jedoch die von Petersen [34] erwähnten Beobachtungen.

Funktion unter Schonung des chromophoren Systems und der verbleibenden Imidoester-Gruppe wieder zu entfernen. Nahezu quantitativ bildete sich das konfiguratativ einheitliche²²⁾, kristalline Bis-Kondensationsprodukt **26**, wenn man ohne zusätzliches Lösungsmittel den Diimidoester **16** in überschüssigem $\text{NCCH}_2\text{COO}^t\text{Bu}$ in Gegenwart von *ca.* 0,1 Mol-Äquiv. Et_3N während 4 Tagen auf $65\text{--}70^\circ$ erhitzte. Unter milderer Reaktionsbedingungen, d.h. bei Raumtemperatur und mit nur 3 Mol-Äquiv. Cyanoessigsäure-ester, liess sich die gewünschte Teilkondensation in *ca.* 75% Ausbeute herbeiführen. Das Monokondensat erwies sich als Gemisch, dessen Auftrennung in die spektroskopisch eindeutig differenzierbaren²³⁾, jedoch in öligiger Form angefallenen Komponenten **27** und **28** eine sorgfältige und präparativ eher umständliche Chromatographie erforderte. Die beiden Kondensationsprodukte fielen im Verhältnis **27/28** von *ca.* 2:1 an. Dies entsprach zwar der ursprünglichen Erwartung, dass die angulare Me-Gruppe des Diimidoesters **16** die Kondensation in den nicht-methylierten Ring dirigieren würde²⁴⁾, doch konnte offensichtlich das Ausmass dieses Effekts keinesfalls als präparativ befriedigend betrachtet werden und es war klar, dass die Bereitung grösserer Mengen an einheitlicher Verbindung **27** einen beträchtlichen experimentellen Aufwand erfordern würde. Zwar wurde aus der Hauptkomponente **27** durch Behandlung mit CF_3COOH ²⁵⁾ die Verbindung **1b** hergestellt und damit eigentlich das Ziel erreicht, das man sich zu Beginn der Arbeiten über die Herstellung von corrinoiden *A/D*-Komponenten gestellt hatte, doch gelangte – von orientierenden Versuchen abgesehen – dieser erste Vertreter nicht als *A/D*-Komponente zum Einsatz. Der Grund hierfür war einfach der, dass es in der Zwischenzeit gelungen war, durch eine Änderung der Reihenfolge von Reaktionsstufen für die zu **1b** isomere *A/D*-Komponente **2** einen strukturspezifischen und deshalb experimentell viel einfacher begehbaren Weg zu entwickeln. *Fig. 11* illustriert diesen Weg.

Ausgangspunkt der endgültigen Form der Synthese der *A/D*-Komponente **2** war das kristalline Fünfring-Azido-lactam **23** dessen Herstellung man in der Zwischenzeit soweit ausgearbeitet hatte, dass es ausgehend vom kristallinen Diamid **10** (*Fig. 4*) über das Aziridin **13** (*Fig. 8*), ohne Reinherstellung der (flüssigen) Zwischenprodukte in Gesamtausbeuten von *ca.* 45%²⁶⁾ leicht zugänglich wurde. In ihm lagen – im Unterschied zum Fünfring-Dilactam **6** – die beiden N-Funktionen in konstitutionell

22) Die im Formelbild **26** enthaltene Konfigurationszuordnung für die (C=C)-Bindungen (NH (*Z*) zur Ester-Gruppe) entspricht jener, die bei der einfachsten Modellverbindung, dem Cyano(pyrrolidin-2-yliden)essigsäure-*tert*-butyl-ester IR-spektroskopisch belegt worden war (konzentrationsunabhängige IR-Bande einer intramolekular verbrückten NH-Gruppe). Alle in der vorliegenden Arbeit vorbereiteten Vertreter dieses Strukturtyps fielen als konfiguratativ einheitliche Verbindungen an; für sie alle nehmen wir die (NH/COOR)-(*Z*)-Konfiguration an. Im Gegensatz dazu handelte es sich bei entsprechenden (decarboxylierten) Enamin-nitrilen in Lösung immer um Gemische der beiden (konfigurativ labilen) Diastereoisomeren (vgl. [2], dort im *Exper. Teil, Kap. E*).

23) Die Konstitutionszuordnung für die beiden Isomeren **27** und **28** war auf Grund der Massenspektren leicht möglich, denn in beiden Spektren dominierten die Signale der Fragmentierung der ringverknüpfenden (C–C)-Bindung.

24) Vgl. die Diskussion zur *Fig. 9*, jedoch auch *Fussnote 18*. Über Reaktionen solcher Art, die mit höherer Regioselektivität verliefen, vgl. *Fig. 17, 19* und 22.

25) Der Verlauf dieser Decarboxylierungsstufe wird beim analogen Beispiel **31** (*Fig. 11* und 13) näher erläutert.

26) Nach Abtrennung des Nebenprodukts **24** (vgl. *Fig. 8*).

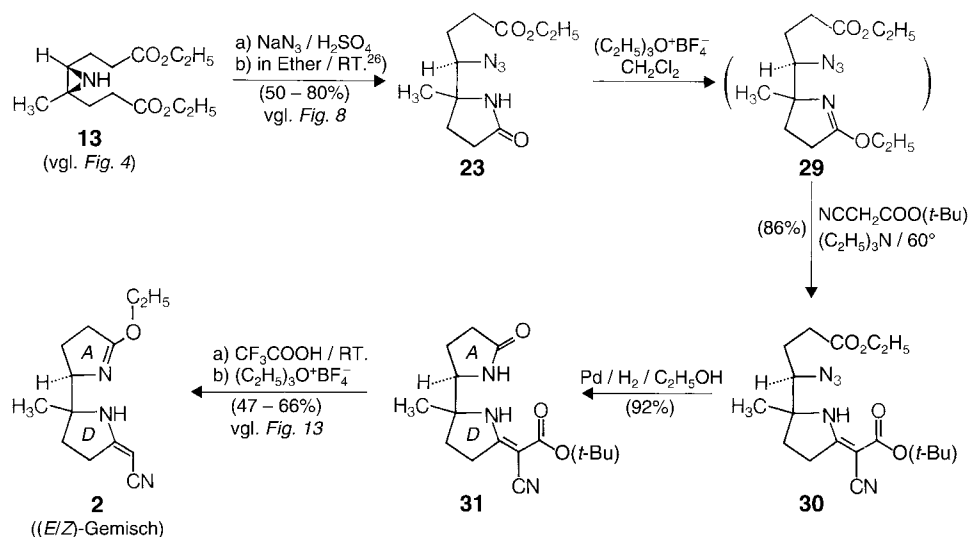


Fig. 11. The five-membered lactam group in the easily obtainable, crystalline intermediate **23** (Fig. 8) was found to be selectively transformable by $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ into its imido-ester derivative **29** from which further reaction with $\text{NCCH}_2\text{COO}^t\text{Bu}$ produced **30** in high overall yield. Selective hydrogenation of the N_3 group, followed by ring closure, afforded the mono-lactam **31**, in which the two N-atoms are now chemically and not just sterically (Fig. 10) differentiated. The final conversion of **31** to the target compound **2** presented some problems which, however, could be overcome (see discussion of Fig. 13). The triple-reaction process **31** \rightarrow **2** (acidolytic ester cleavage, decarboxylation, *O*-alkylation of lactam group) afforded **2** in crystalline form and acceptable yield. Dissolved in CHCl_3 , cyano enamine **2** occurs as two (at room temperature in solution interconverting) diastereoisomeric forms in a ratio of *ca.* 1:1 according to the $^1\text{H-NMR}$ spectrum.

noch klar differenzierter Form vor. Wenn es gelänge, diese Differenzierung bis zum Schluss der *A/D*-Synthese aufrecht zu erhalten, wäre das in der Diimidoester-Monokondensation **16** \rightarrow **27** + **28** infolge ungenügender Differenzierung der beiden N-Funktionen angetroffene Selektivitätsproblem gelöst. Willkommen war deshalb der Befund, dass das Azido-lactam **23** mit $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ sich selektiv²⁷⁾ an der Lactam-(C=O)-Gruppe zum Imidoester-Derivat **29** alkylieren liess (Fig. 11). Anschliessende Umsetzung mit $\text{NCCH}_2\text{COO}^t\text{Bu}$ lieferte in hoher Ausbeute das kristalline Kondensationsprodukt **30**.

²⁷⁾ Nach später bekannt gewordenen Literaturangaben [35] kann $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ mit primärer Alkyl-aziden (unter N_2 -Entwicklung) reagieren. Dass die N_3 -Gruppe von **23** dies nicht tat, ist wohl dadurch zu erklären, dass Alkylierung der benachbarten Lactam-(C=O)-Gruppe rascher erfolgt und das dadurch die Ladung des entstehenden Iminium-Kations die Nachbarschaft gegen eine weitere Alkylierung schützt.

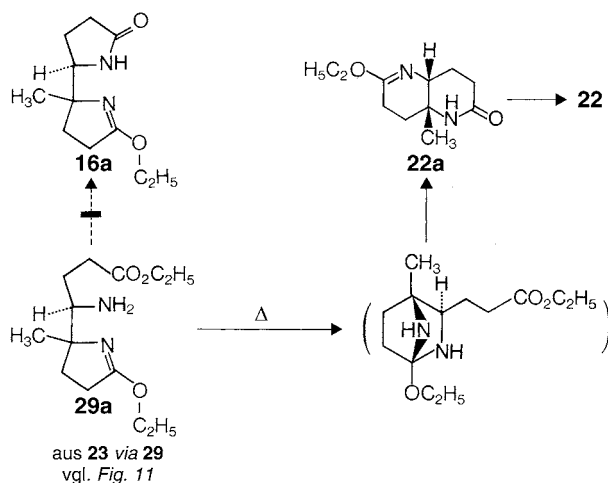


Fig. 12. The observed behavior of the amino ester **29a** under conditions of lactam formation illustrates the pronounced preference for six-membered vs. five-membered-ring lactam formation in this series. The mono-imidoester-mono-lactam **16a** would have been of interest, because, in principle, it could have been transformed to either *A/D* component **2**, or to its isomer **1b**. However, hydrogenation of the N_3 group in **29** (Fig. 11) to give **29a** and trying to close the lactam ring thermally with the expectation of producing **16a** gave as the exclusive reaction product the dilactam mono-imido-ester derivative **22a**. Its constitution was established by *trans*-imidoesterification with PhCH_2OH , followed by hydrogenolysis to give the previously obtained dilactam **22** (Fig. 8).

Es soll hier eine Beobachtung eingeschoben werden, die noch einmal zeigt, wie akut in diesen Fünfring-Lactam-Derivaten die Gefahr eines Übergangs in die entsprechenden Sechsring-Systeme tatsächlich war (Fig. 12). Mit dem Azido-imidoester-Derivat **29** bot sich offensichtlich die Möglichkeit an, durch Hydrierung der N_3 -Gruppe zum bicyclischen Monoimidoester-Derivat **16a** (Fig. 12) zu gelangen; in dieser Verbindung wären die beiden N-Funktionen des Fünfring-Dilactams **6** in solcher Weise differenziert, dass sowohl eine spezifische Umwandlung in die *A/D*-Komponente **2**, wie auch eine solche in den isomeren Strukturtyp **1** möglich schien. Das Azido-imidoester **29** nahm bei der katalytischen Hydrierung mit Pd/Kohle rund 1 Mol H_2 auf. Die thermisch induzierte Cyclisierung des rohen Hydrierungsprodukts (vermutlich **29a**) führte jedoch nicht zum erwarteten Fünfring-Dilactam **16a**, sondern ergab das entsprechende bicyclische Sechsring-Dilactam-Derivat **22a**. Die Konstitution dieser als Überraschung angefallenen Verbindung wurde durch thermische Umesterung mit PhCH_2OH und anschließende katalytische Hydrogenolyse des *O*-Benzyl-imidoesters zum Dilactam **22** (vgl. die analoge Umwandlung **17** → **19**; Fig. 7) bestätigt.

Problemlos – wie dies Fig. 11 zeigt – gelang die Umwandlung des Azido-enamin-Derivats **30** in den bicyclischen Enaminester **31**. Als umso kritischer aber auch interessanter erwies sich die abschliessende Umwandlung dieses Zwischenprodukts in die Zielverbindung **2**. Von den zwei dabei zu erreichenden Strukturänderungen – azidolytische Ester-Spaltung und Decarboxylierung am Enamin-System, sowie Um-

wandlung der Lactam-Gruppe des Ringes **A** in die Imidoester-Gruppierung – war die letztere erwartungsgemäss ziemlich heikel, denn nebst der Lactam-(C=O)-Gruppe bieten Verbindungen des Typs **31** dem Oxonium-Salz eine Reihe von potentiell reaktiven Alkylierungszentren. So erwies sich denn auch die Umsetzung von **31** mit $\text{Et}_3\text{O} \cdot \text{BF}_4$ mit anschliessender azidolytischer Ester-Spaltung als präparativ wenig befriedigend: die Qualität des isolierten Produkts **2** war so mässig wie seine Menge gering, und die IR-spektroskopische Beurteilung des Reaktionsgemisches deutete darauf hin, dass die CN-Gruppe sich nicht inert verhalten hatte. Bei Umkehrung und zudem schrittweiser Durchführung der Reaktionsfolge konnte die erste Stufe, d. h. die azidolytische Ester-Spaltung und Decarboxylierung²⁸⁾ mit CF_3COOH , durch exakte Einhaltung der kritischen Reaktionsbedingungen unter Kontrolle gebracht werden. Das dabei entstandene und in kristalliner Form isolierte Nitril **32** (Fig. 13) liess sich jedoch ebenso wenig wie das Edukt **31** selektiv an der Lactam-(C=O)-Gruppe alkylieren; IR-spektroskopisch konnte konkurrierende Alkylierung sowohl der sekundären Amino-Gruppe wie auch der CN-Funktion vermutet werden. Eine präparative Lösung des Problems wurde schliesslich darin gefunden, dass man diese beiden funktionellen Gruppen durch *selektive Protonierung des Enamin-Systems* gegen den Angriff des Et_3O -Ions intermediär abdeckt. Dies war deshalb möglich, weil das Enamino-nitril-System des Lactams **32** (Fig. 13) die Eigenschaft besitzt, mit CF_3COOH in CH_2Cl_2 vorwiegend am Enamin-C-Atom protoniert zu werden²⁹⁾; in der konjugaten Säure **32a** ist der Enamin-N-Atom gegen Alkylierung geschützt und die CN-Gruppe durch die benachbarte Iminium-Gruppierung offenbar ausreichend gegenüber *N*-Alkylierung deaktiviert. Experimentell ging man so vor (Fig. 13), dass das Edukt **31** mit wasserfreier CF_3COOH umgesetzt (azidolytische Ester-Spaltung und Decarboxylierung), die überschüssige CF_3COOH *in vacuo* aus dem Reaktionsgemisch entfernt, und der Rückstand (vermutlich das Iminium-trifluoracetat **32a** enthaltend) direkt mit $\text{Et}_3\text{O} \cdot \text{BF}_4$ alkyliert wurde. Die Imidoester-Aufarbeitung mit konzentrierter K_2CO_3 -Lösung (vgl. oben) lieferte dann in angemessener Ausbeute die Zielverbindung **2** in kristalliner Form. In Lösung lag die Verbindung als (offenbar leicht äquilibrier-

²⁸⁾ Unter den Bedingungen der azidolytischen Spaltung der *tert*-Butylester-Gruppe erfolgt gleichzeitig auch die Decarboxylierung, was auf die intermediäre Bildung des *C*-Protonierungsprodukts **31a** (vgl. Fig. 13) hinweist. Bei entsprechenden *N*-Acyl-Systemen trifft dies nicht zu, ebenso wenig wie bei der hier im *Kap. D* besprochenen Verbindung **50** (vgl. Fig. 19). Dass *tert*-Butylester von Carbonsäuren durch CF_3COOH leicht zu den Carbonsäuren gespalten werden, war damals in der Peptid-Chemie gerade bekannt geworden [36].

²⁹⁾ Das Enamino-nitril **32** zeigte in CH_2Cl_2 -Lösung ein UV-Absorptionsmaximum bei 263 nm ($\epsilon = 17400$); bei sukzessiver Zugabe von CF_3COOH verschwand dieses Absorptionsmaximum – offenbar als Folge der *C*-Protonierung – fast völlig. Über analoge Fälle von *C*-Protonierung vgl. z. B. β -Amino-crotonsäure-ethyl-ester [37] oder 1,5-Diaza-4-methylcyclohept-3-en-3-on [38]. Für Allgemeines über den Verlauf der Protonierung von α,β -ungesättigten β -Aminocarbonyl-Systemen vgl. [39].

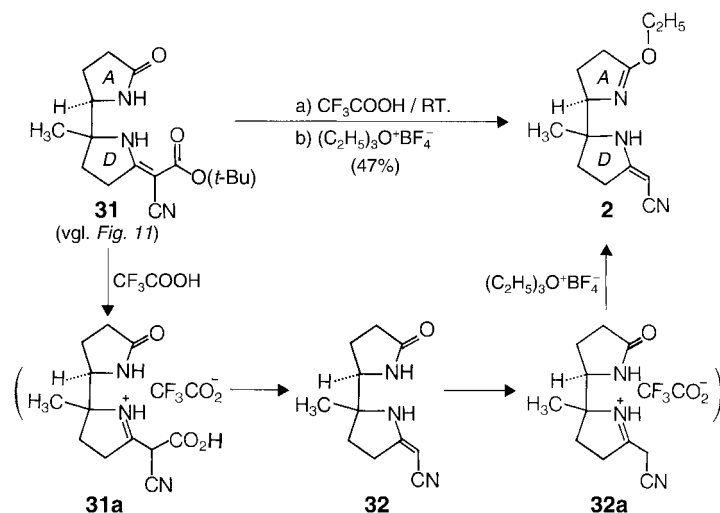


Fig. 13. Supplement to the discussion of steps **31** → **2** in Fig. 11 concerning the conversion of nitrile **32** in the *A/D* component **2**. Attempts to *O*-alkylate the lactam group of **31** with $\text{Et}_3\text{O} \cdot \text{BF}_4$, followed by acidolytic ester cleavage and decarboxylation, produced only small amounts of **2** and these in low quality: too many nucleophilic centers seem to compete with the lactam $\text{C}=\text{O}-\text{O}$ -atom, among them – according to the IR spectrum – also the CN group. To cleave first the ester group of **31** azidolytically in CF_3COOH to form lactam nitrile **32** also posed problems, yet was achieved eventually. Decarboxylation was observed to occur already under the conditions of the acidolytic ester cleavage, clearly *via* **31a**, a behavior that is distinctly different from observations made earlier with analogous systems which, however, were not enamines, but enamides (*cf.* Part II of this series). Attempts to *O*-alkylate neutral **32** with $\text{Et}_3\text{O} \cdot \text{BF}_4$ led to competing *N*-alkylation of both the CN and the non-amidic NH group. The problem's solution consisted in dissolving **31** in CF_3COOH , removing the solvent *in vacuo*, and then directly alkylating, with Meerwein salt, the residue which, according to the UV spectrum, consisted mostly of the *C*-protonated salt **32a**. The configuration of the *A/D* component **2** was confirmed eventually by Dunitz and Meyer's X-ray structure analysis of the Ni^{II} -1,7,7,12,12-pentamethylcorrin complex [7][10][26] (see Part IV), the synthesis of which was based on **2** as the *A/D* component.

The eleven-step synthesis of this first *A/D* component was an endeavor in the course of which strategies had to be adapted to unforeseen behavior of intermediates numerous times. The model synthesis provided a foresight on the extreme difficulties to be expected, should one attempt to synthesize the *A/D* component of the vitamin B_{12} molecule on the basis of the *C,C*-double-diamination concept. Nevertheless, from this first model *A/D* synthesis emerged a variety of methodological novelties, such as the stereoselective synthesis of aliphatic (*Z*)-olefins by ring opening of *Diels–Alder* adducts through reductive *C–C* bond cleavage, the preparation of enamines *via* imino-ester condensation, the stereoselective diamination of a $\text{C}=\text{C}$ bond *via* an

intramolecular participation of imino-ester N-atom, and the determination of the configuration of 2,3-disubstituted aziridines by nitrosylation of the aziridine's NH group.

endes) (1:1)-Gemisch der (*E/Z*)-Diastereoisomeren vor (¹H-NMR-Spektrum), ein Verhalten, das später bei sämtlichen von uns hergestellten Enamin-nitrilen analogen Typs anzutreffen war³⁰).

Zur Zeit der Herstellung der *A/D*-Komponente **2** ruhte die Zuordnung ihrer Konstitution und *A/D*-Ringverknüpfungskonfiguration auf der Summe der analytischen und spektroskopischen Daten der zahlreichen auf dem Wege zur Zielverbindung charakterisierten Zwischenprodukte. Den endgültigen Nachweis für die Richtigkeit dieser Zuordnung lieferte letztendlich die von *Dunitz* und *Meyer* durchgeführte Röntgen-Strukturanalyse [7][26] des *rac*-Nickel(II)-15-cyano-7,7,12,12,19-pentamethylcorrin-chlorids, des ersten, ausgehend von der *A/D*-Komponente **2** synthetisierten Corrin-Derivats (vgl. *Teil IV* dieser Reihe).

Die vorstehend beschriebene Erschliessung des präparativen Zugangs zur *A/D*-Komponente **2** präsentiert sich nachträglich als typisches Beispiel eines Syntheseprojekts, bei welchem im Rahmen einer vorgegebenen Strategie das Vorgehen mehrmals dem unvorhergesehenen Verhalten strukturell neuartiger Zwischenprodukte angepasst werden musste. Dementsprechend war das Ergebnis nicht nur eine stereoselektive elfstufige Reaktionsfolge, welche vorerst einmal der Herstellung der Zielverbindung in hinreichenden Mengen³¹) für die Realisierung der ersten Corrin-Synthese ermöglichte, sondern in dieser Arbeit war darüber hinaus ein Erfahrungsschatz angefallen, welcher für Planung und Realisierung unserer nachfolgenden Unternehmungen auf dem Corrin-Gebiet in verschiedenen Hinsichten äusserst fruchtbar war. Die hier ausgearbeitete Methodik des Enamin-nitril-Aufbaus aus Fünfring-Lactamen durch Imidoester-Kondensation wurde bei allen nachfolgend bearbeiteten *A/D*-Varianten übernommen. Dass andererseits für ein weiteres Eindringen in die Chemie synthetischer Corrine die Ausarbeitung einfacherer Zugänge zu solchen *A/D*-Komponenten wünschbar sein würde, war ebenfalls aus dieser Arbeit klar geworden, vor allem aber auch das Ausmass und die Natur der möglichen Komplikationen, die man bei einem Aufbau einer *A/D*-Komponente für das Vitamin B₁₂ nach dem Konzept der *trans*-Diaminierung entsprechender Olefin-Vorläufer zu gewärtigen haben würde. Über die spezifischen Probleme der synthetischen Corrin-Chemie hinaus hatte die Arbeit schliesslich eine Reihe von Ergebnissen gezeitigt, die seinerzeit als methodische Fortschritte galten. Es waren dies: die Enamin-Synthese durch Imidoester-Kondensation, das Prinzip der

³⁰) Für die Verwendung dieser Nitril-Derivate als *A/D*-Komponenten bei der Synthese von Corrinen (vgl. *Teil IV* dieser Reihe) spielte diese Diastereoisomerie keine nachteilige Rolle. Tiefe Isomerisierungsbarrieren (ca. 13–22 kcal/mol) sind z.B. bei Dialkylamino-methyliden-Derivaten von Malonestern und Acetylaceton nachgewiesen worden [40]; vgl. auch die Studie von *Huisgen et al.* [41] über die Konfiguration und säurekatalysierte (*E/Z*)-Isomerisierung bei diastereoisomeren β -Amino-crotonsäure-estern; s. a. *Fussnote 82* hier im *Exper. Teil*.

³¹) Insgesamt wurden nach diesem Verfahren ca. 20 g der Verbindung **2** hergestellt.

stereospezifischen Herstellung eines aliphatischen (*Z*)-Olefins durch reduktive Ringöffnung eines *Diels–Alder*-Addukts, die stereospezifische Diaminierung einer (C=C)-Bindung durch Imidoester-assistierte Halogenierung und Aziridin-Ringöffnung mit HN_3 , sowie schliesslich der Nachweis des sterischen Verlaufs der nitrosierenden Deaminierung von Aziridinen und die Verwendung dieser Reaktion zur Konfigurationsbestimmung von Aziridinen.

B. Der kurze (jedoch ineffiziente) Weg zur *A/D*-Komponente **3³².** – Bereits zur Zeit, als die Arbeiten zur Synthese der *A/D*-Komponenten **1b** und **2** noch im Gange waren, hatten wir mit Versuchen zur Herstellung des einfachsten der Fünfring-Dilactame des *A/D*-Typs begonnen [4]. Im Gegensatz zu dem im *Kap. A* besprochenen Projekt hatten diese Untersuchungen das ausschliessliche und beschränkte Ziel, auf präparativ möglichst einfache und günstige Art eine semicorrinoide *A/D*-Komponente zugänglich zu machen, die dann zur Herstellung grösserer Nachschubmengen synthetischer Corrin-Komplexe dienen könnte. Das zu lösende Problem sah man im wesentlichen darin, ausgehend von leicht zugänglichen Derivaten des Pyrrolidin-2-ons (oder ausgehend von dieser Stammverbindung selbst) Reaktionen zu finden, die über das 2-Oxopyrrolidin-5-yl-Radikal **33** führen und dessen Dimerisierung ermöglichen würden. Zum Voraus nahm man in Kauf, dass dabei ein Gemisch der entsprechenden diastereoisomeren Dilactame anfallen werde.

Orientierende Versuche zur elektrolitischen Decarboxylierung und *Kolbe*-Dimerisierung der (käuflichen) Pyroglutaminsäure ergaben wenig ermutigende Resultate³³). Intensiver bemühten wir uns in der Folge darum, die Bildung des konjugativ stabilisierten freien Radikals **33** und seine Dimerisierung durch selektive H-Abstraktion aus der 5-Stellung des (ebenfalls käuflichen) Pyrrolidin-2-ons zu erreichen. Dass sekundäre und tertiäre Amide von primären Carbonsäuren H-Atome bevorzugt vom N-tragenden C-Atom auf H-abstrahierende Radikale abzugeben tendieren, war damals bereits bekannt (vgl. z.B. [45])³⁴); so z.B. hatten *Friedman* und *Shechter* [46] die Umsetzung von *N,N*-Dimethylacetamid mit Di(*tert*-butyl)-peroxid zu *N,N'*-Diacetylethan-1,2-diamin beschrieben und russische Autoren [47] hatten gefunden, dass die mit dem gleichen Reagens induzierte Reaktion von Pyrrolidin-2-on mit Hept-1-en nebst dem Hept-3-yl-Derivat vorwiegend 5-Heptylpyrrolidin-2-on ergibt. In der Tat liess sich Pyrrolidin-2-on durch dreitägiges Erhitzen auf ca. 120° mit äquimolaren Mengen Di(*tert*-butyl)-peroxid im gewünschten Sinne dehydrodimerisieren; das in

³²) Vgl. eine vorläufige Mitteilung aus dem Jahre 1965 [8].

³³) Die *Kolbe*-Dimerisierung von *N*-Acetylglycin in alkoholischen Lösungsmitteln war *Linstead et al.* [42] in Ausbeuten von ca. 15% gelungen, Hauptreaktion war dabei die Bildung der entsprechenden Alkoxylierungsprodukte. In unseren Versuchen testeten wir die von *Finkelstein* und *Petersen* [43] für die *Kolbe*-Reaktion von z.B. Ph_2CHCOOH als erfolgreich befundenen Bedingungen DMF als Lösungsmittel, Et_3N als Base; mit beträchtlichen Isolierungsschwierigkeiten gelang es dabei bestenfalls ca. 4% des erwünschten Dilactam-Gemisches **34/35** zu erhalten [4]. Die Hauptursache für den Misserfolg solcher Versuche dürfte darin bestehen, dass bei dem zur Oxidation der Carboxylat-Gruppe notwendigen Potential das Radikal **33** zum entsprechenden Iminium-Ion weiter oxidiert wird (vgl. z.B. eine Arbeit von *Corey et al.* [44]).

³⁴) Zu jenem Zeitpunkt hatten wir bereits auch die leicht und vollständig erfolgende photoinduzierte Decarboxylierung des Bis(5-oxopyrrolidin-2-yl)-ketons **54** (vgl. *Fig. 20*) durchgeführt gehabt.

einer Ausbeute von *ca.* 18% angefallene, infolge seiner Schwerlöslichkeit leicht isolierbare Dilactam-Gemisch enthielt jedoch die Diastereoisomeren *meso*-**34** und *rac*-**35** in dem für unseren Zweck ungünstigen Verhältnis von *ca.* 2:1³⁵). Etwas günstiger lag dieses Verhältnis bei der sensibilisiert-photoinduzierten Dehydromerisierung von Pyrrolidin-in-2-on in Aceton (*Fig. 14*).

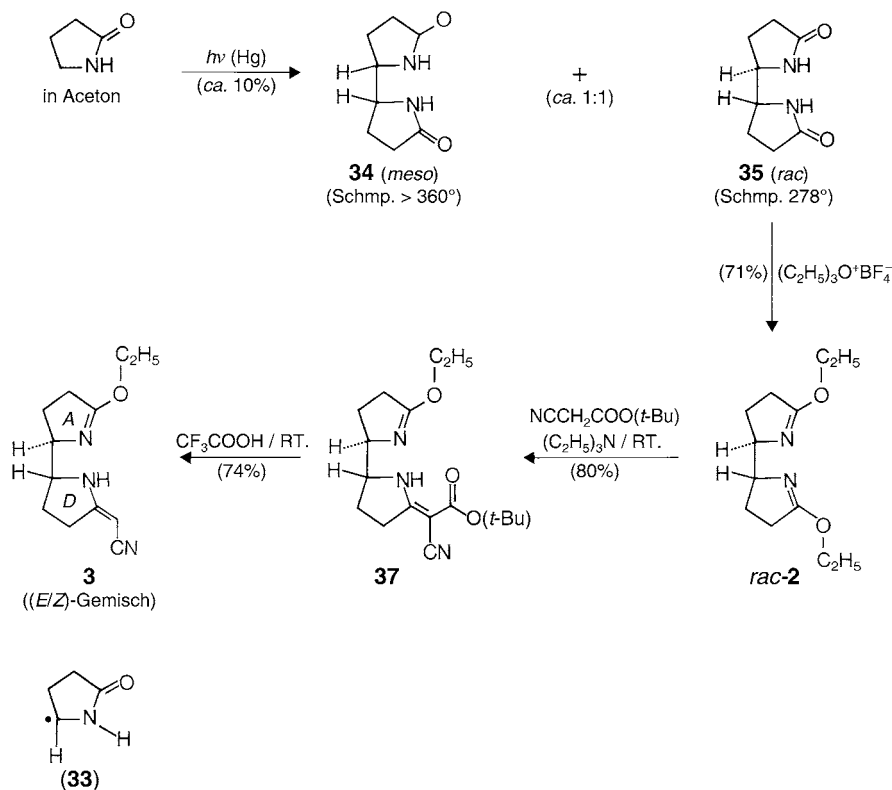


Fig. 14. The access to the *A/D* component **3** is short and formally appealing, but stereochemically unselective and inefficient. Photoinduced dehydro-dimerization of pyrrolidin-2-one in acetone solution afforded – by dimerization of the free radical **33** – a 1:1 mixture of *meso*- and *rac*-dilactam **34** and **35**, respectively. Separating the two diastereoisomers, and applying steps developed earlier to *rac*-**35**, furnished target compound **3**. There are two bottle necks, first, the photosensitized dimer(oid)isation, a step very simple to execute, but which – and this in spite of extensive experimentation – afforded a 1:1 mixture of the two diastereoisomeric dilactams **34/35** in no more than 10% yield, and second, the very tedious separation of the two high-melting diastereoisomers by fractional crystallization. *Fig. 15* shows the assignment of their configuration.

Mehrtägiges Belichten intensiv gerührter und konzentrierter Lösungen von Pyrrolidin-2-on in Aceton³⁶⁾ mit einer Hg-Hochdrucklampe führte zu einem Gemisch der beiden Dilactame *meso*-**34** und *rac*-**35** im Verhältnis 1 : 1. Wenn auch die Ausbeuten nur um 10% lagen³⁷⁾, gestaltete sich dennoch die Vorbereitung auch grosser Mengen des schwerlöslichen Dilactam-Gemisches einfach, da dieses nahezu vollständig und in sowohl dünnschichtchromatographisch, als auch NMR-spektroskopisch einheitlicher Form sukzessive aus der Reaktionslösung ausfiel. Mühsam und verlustreich war indessen die Trennung des Gemisches in die beiden diastereoisomeren Komponenten. Sie gelang durch fraktionierende Kristallisation aus H₂O bzw. H₂O/MeOH, wobei die Zusammensetzung der Kristallisate ¹H-NMR-spektroskopisch verfolgt werden musste; als Leitsignale (in CF₃COOH) dienten dabei die relativ scharfen *Singulette* der (NH)-Protonen bei 8,33 und 8,40 ppm (*meso*-**34** bzw. *rac*-**35**), sowie die um 4,31 (*meso*) bzw. 4,13 (*rac*) ppm zentrierten *Multiplette* der angulären (CH)-Protonen.

Der Beweis, dass man es im etwas leichter löslichen und tiefer schmelzenden Isomeren mit der racemischen Form *rac*-**35** zu tun hatte, wurde durch Enantiomeren-trennung erbracht. Zur Lösung dieser Aufgabe zog man einmal mehr die in unserer Arbeit so oft verwendete aktivierte Form von Amid- bzw. Lactam-Gruppen heran (*Fig. 15*): der aus dem tiefer schmelzenden Dilactam bereitete Diethyl-diimidoester *rac*-**36** ergab bei der thermischen Umesterung mit (–)-Menthol ein Gemisch der diastereoisomeren Derivate **38a** und **38b**³⁸⁾; durch mehrmaliges Chromatographieren an neutralem, deaktiviertem Aluminium-oxid konnte diese Gemisch in die zwar öligen, jedoch durch DC leicht unterscheidbaren Komponenten aufgetrennt werden. Ihre azidolytische Spaltung³⁹⁾ mit CF₃COOH in Benzol ergab dann die optisch (vermutlich) praktisch reinen, enantiomeren Fünfring-Dilactame (–)-**35** und (+)-**35**. Die hier durchgeführte Enantiomeren-trennung *via* Imidoester ist ein Modell für eine möglicherweise allgemein anwendbare Methode der Enantiomeren-trennung bei Lactamen.

Die photoinduzierte Bildung des Dilactam-Gemisches **34/35** aus Pyrrolidin-2-on in Aceton als Lösungsmittel dürfte auf die H-abstrahierende Wirkung des ($n \rightarrow \pi^*$)-angeregten Acetons zurückzuführen sein, wie sie aus anderen Beispielen [49] wohlbekannt ist. Am instruktivsten und unserem Befund am nächsten kommend sind die präparativen Ergebnisse von *Elad et al.* [48] über die photoinduzierte Addition von Amidan an Olefine; dieser Autor hat u.a. gezeigt [48a,b], dass die UV-Bestrahlung von

³⁵⁾ Dieses Verhältnis wurde durch Vergleich des ¹H-NMR-Spektrums mit jenem eines Gemisches der authentifizierten, photochemisch erhaltenen Dilactame *meso*-**34** und *rac*-**35** abgeschätzt. Im Übrigen wurde das Reaktionsprodukt der peroxid-induzierten Dehydrodimerisierung nicht weiter untersucht; insbesondere war nicht abgeklärt worden, ob eventuell geringe Mengen konstitutionell isomerer Dilactame im Gemisch enthalten waren.

³⁶⁾ Aceton als Mediator der photochemischen Auslösung von Radikalreaktionen von Amidan war erstmals von *Elad* und Mitarbeitern [48] verwendet worden.

³⁷⁾ Rund 65% des eingesetzten Pyrrolidin-2-ons liessen sich jeweils aus dem Rückstand der Reaktionslösung durch Destillation wiedergewinnen.

³⁸⁾ Die Formelbilder dieses Schemas sind bezüglich der absoluten Konfiguration willkürlich gewählt.

³⁹⁾ Die Hydrolyse der diastereoisomeren Menthyl-diimidoester durfte nicht mit wässriger Säure durchgeführt werden, da dabei Ringöffnung und Ringschluss zu den entsprechenden Sechsring-Dilactamen stattgefunden hätten; vgl. das Verhalten des Diimidoesters **16** (*Fussnote 20*) sowie die Erfahrungen von *Rapoport* und Mitarbeitern [32].

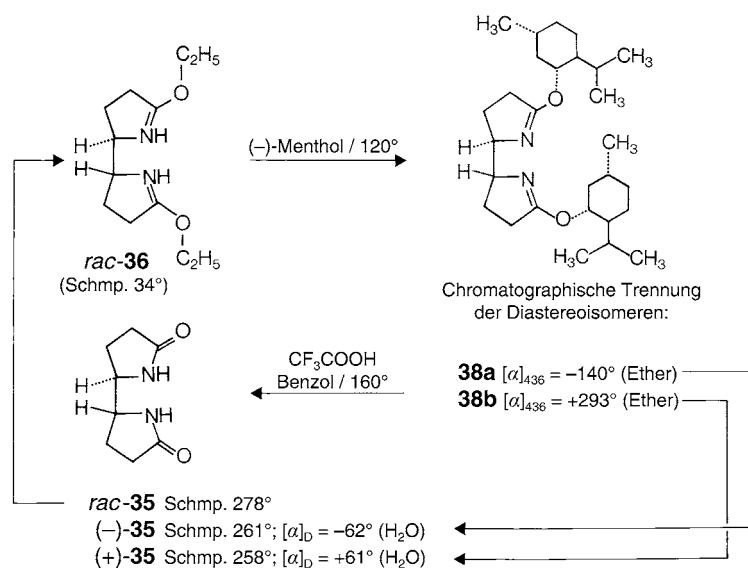


Fig. 15. Assignment of configuration of the two diastereoisomeric dilactams **34** and **35**. Conversion of the lower-melting bicyclic dilactam **rac-35** with Et₃O·BF₄ to diethoxy compound **rac-36**, followed by transesterification with (-)-menthol to the diastereoisomeric mixture of menthyl diimino esters, and separation of the two diastereoisomers by chromatography led to the pure bis(menthyl) derivatives **38a** and **38b**. Azidolytic cleavage of them produced the two enantiomeric dilactams (-) and (+)-**35**.

Pyrrolidin-2-on mit Hept-1-en im Aceton vorwiegend das 5-Heptylpyrrolidin-2-on (nebst dem 3-Heptyl-Isomeren) erzeugt, was der intermediären Bildung des Oxopyrrolidinyl-Radikals **33** und dessen Addition an die Olefin-Bindung des Hept-1-ens entspricht⁴⁰). Den in unserem Reaktionssystem ablaufenden Vorgängen sind wir experimentell nicht weiter nachgegangen; in einer Reihe von tastenden Versuchen war es ohnehin nicht gelungen, die geringe Ausbeute an Dilactam-Gemisch **34/35** zu erhöhen; ebenso blieben Versuche erfolglos, die photoinduzierte Bildung des gewünschten Produkts mit Hilfe anderer H-Abstrahenten anstelle von Aceton zu erreichen (vgl. *Exper. Teil*).

Wie der untere Teil der *Fig. 14* zeigt, erfolgte die Umwandlung des *rac*-Dilactams **35** in die entsprechende *A/D*-Komponente **3** in Anlehnung an die im *Kap. A* (*Fig. 10–12*) beschriebenen Erfahrungen. Im besonderen war es hier – im Gegensatz zu dort beim Diimidoester **16** – ohne weiteres möglich, bei der Umsetzung des Diimidoester-Derivats **rac-36**⁴¹) mit NCCH₂COO'Bu in hoher Ausbeute die partielle Kondensation zu einem einheitlichen Monokondensationsprodukt **37** zu erzielen. Die in kristalliner Form gewonnene Zielverbindung **3** zeigte in Lösung wiederum die spektroskopischen

⁴⁰) In ihrer endgültigen Publikation [48b] erwähnen die Autoren die Bildung geringer Mengen des Dilactam-Gemisches **34/35**.

⁴¹) Über Details der Herstellung des Diethyl-diimidoester-Derivats des *meso*-Dilactams **34** vgl. [3].

Eigenschaften eines (*Z/E*)-Diastereoisomerengemisches. Die auf solche Weise hergestellte *A/D*-Komponente hat in der Folge beim Aufbau des *rac*-Dicyano-cobalt(III)-7,7,12,12-tetramethyl-corrinats als Ausgangsprodukt gedient, und an diesem Co-Komplex sind dann Untersuchungen über die Regioselektivität säure- und basen-induzierter Deuterierungsreaktionen am Ligand-System durchgeführt worden⁴²). Im grösseren Rahmen der Arbeiten über synthetische Corrine sind jedoch die Untersuchungen über die *A/D*-Komponente **3** Episode geblieben, dies nicht nur aus praktischen Gründen, sondern auch deshalb, weil die Bildungsweise des Dilactams *rac*-**35** aus Pyrrolidin-2-on in der von uns erreichten Ausführungsform die Bezeichnung ‘Synthese’ nicht eigentlich verdient.

C. Der (ergiebige) Weg zur *A/D*-Komponente **4**⁴³). – Der Anstoss zur Ausarbeitung der in diesem Kapitel beschriebenen Synthese der *A/D*-Komponente **4** war aus Beobachtungen gekommen, die in der ersten Hälfte des Jahres 1965 bei der nach wie vor und zwar vor allem im Hinblick auf das Vitamin-B₁₂-Projekt laufenden Bearbeitung des Problems ‘*B/C*-Komponente’ gemacht worden waren. Bei Modellversuchen mit dem im *Teil II* [2] beschriebenen Ring-*C*-Vorläufer, dem dort als **1**, und

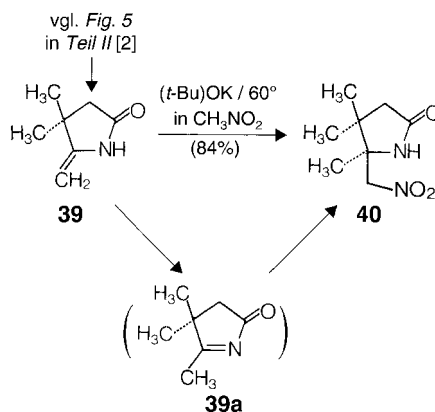


Fig. 16. In the course of our studies on the properties of the monocyclic enamide **39** (cf. Part II [2]; **39** is designated there as **1**), the *potassium salt* of **39**, dissolved in MeNO₂, was observed to react with the solvent. This fortuitous and chemically significant observation led us to further observe that catalytic amounts of *t*BuOK in MeNO₂ as solvent induced the enamide **39** to cleanly add one solvent molecule in high yield, affording **40** by a process that clearly has to proceed *via* the tautomer **39a**. By this result, the project of the synthesis of the *A/D* component **4** (cf. Fig. 1) was born which attracted our attention not least due to the fact that this third *A/D* component (**4**; Fig. 17) with its three Me groups will model the ring-*A* structure of vitamin B₁₂ much more closely than the previously used *A/D* components.

⁴²) Vgl. *Teile IV* und *V* dieser Reihe, sowie [8] und [50].

⁴³) Vgl. die vorläufige Mitteilung aus dem Jahre 1967 [9].

hier in *Fig. 16* als **39** bezeichneten monocyclischen Lactams, war von *Alexander Wick* die zufällige Beobachtung gemacht worden, dass das *K-Salz* dieses Enamids **39**, gelöst in MeNO_2 , mit dem Lösungsmittel reagiert. Die Verfolgung dieser trächtigen Beobachtung zeigte, dass MeNO_2 als Lösungsmittel in Gegenwart katalytischer Mengen tBuOK sich unter milden Reaktionsbedingungen und in hoher Ausbeute (formal) an die $(\text{C}=\text{C})$ -Bindung von **39** anlagert und das monocyclische Nitro-lactam **40** bildet. Damit war grundsätzlich eine neue und zudem strukturell sehr flexible Möglichkeit des Aufbaus von hemicorrinoiden *A/D*-Komponenten aufgedeckt. Sie erweckte vor allem auch deshalb unser Interesse, weil sie offenbar die Gelegenheit in sich schloss, für die Synthese von Modell-Corrin-Komplexen den leicht zugänglichen und damals ohnehin in grossen Mengen dargestellten Ring-*C*-Vorläufer **39** gleichzeitig auch als Vorläufer des Ringes *A* verwenden zu können. Des weiteren würde das sich hieraus ergebende Substitutionsmuster im Ring *A* dem im Vitamin B_{12} vorliegenden Muster eher entsprechen als dies bei den Corrin-Derivaten aus den bisher verwendeten *A/D*-Komponenten **2** und **3** der Fall war. In der Tat hat es sich später in der Endphase der Arbeiten über die Synthese des Vitamins B_{12} als äusserst wertvoll erwiesen, Modellcorrine des *A/D*-Substitutionstyps **4** zur Hand zu haben.

Dem Mechanismus der Umwandlung **39** \rightarrow **40** gebührt ein Kommentar. Zweifellos handelt es sich um eine nukleophile Addition der konjugierten Base von MeNO_2 an die $(\text{C}=\text{C})$ -Bindung des intermediär. auftretenden, offenbar und plausiblerweise hoch-elektrophilen Enamid-Tautomeren **39a**; letzteres kann seinerseits im Gleichgewicht mit **39** *via* *C*-Protonierung des (NH) -deprotonierten Enamids durch die *Brønstedt*-Säure MeNO_2 ($\text{p}K$ *ca.* 10) entstehen. Die MeNO_2 -Addition ist ein Beispiel aus der Vielfalt präparativ potenter Umsetzungen, zu welchen das ungesättigte Lactam **39** auf Grund des amphoterer Charakters seines Enamid-Systems fähig ist; im *Teil II* [2] (dort *Kap. D*) sind andere solcher Reaktionen beschrieben⁴⁴). Von besonderer Bedeutung erwies sich die auf Grund der Erfahrung mit MeNO_2 angeregte basen-induzierte Addition von HCN ; diese hat später als Methode der Wahl für den intermediären Schutz von Enamid-Funktionen sowohl für den 'neuen Weg' zu Corrinen (vgl. *Teil VI*) als auch für der photochemischen Weg zu Vitamin B_{12} eine zentrale Bedeutung erlangt.

Orientierende Versuche zur analogen Addition von höheren Nitroalkan-Derivaten an das ungesättigte Lactam **39** bestätigten die Befürchtung, dass zusätzliche Substituenten dem Angriff auf das ohnehin sterisch abgeschirmte tertiäre Enamid-Additionszentrum Grenzen setzen würden. Während sich EtNO_2 (als Lösungsmittel!) unter ähnlichen Bedingungen wie MeNO_2 (wenn auch viel längerer Reaktionszeit) in ähnlicher Ausbeute an **39** anlagern liess, erwiesen sich Versuche zur Addition von γ -Nitrobutansäure-ester infolge störender Nebenreaktionen unter den notwendigerweise verschärften Reaktionsbedingungen als präparativ wenig ermutigend. Das hierbei angestrebte Ziel liess sich indessen ebenfalls und zudem sehr erfolgreich stufenweise,

⁴⁴) Am Corrin-Symposium in Nottingham (17.7.1967) hatte *J. W. Cornforth* in einem Vortrag über seine Versuche zum Aufbau von Vitamin B_{12} über eine ähnliche (unpublizierte) Reaktion berichtet: ein analoges Enamid wurde mit $\text{NO}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ umgesetzt, wobei die Addition von einer Decarboxylierung begleitet (bzw. ausgelöst) war. Für eine Übersicht über die (unpublizierten) *Cornforth*'schen Arbeiten zum Aufbau von Vitamin B_{12} vgl. den Artikel von *Jackson* und *Smith* in [51], S. 261–268.

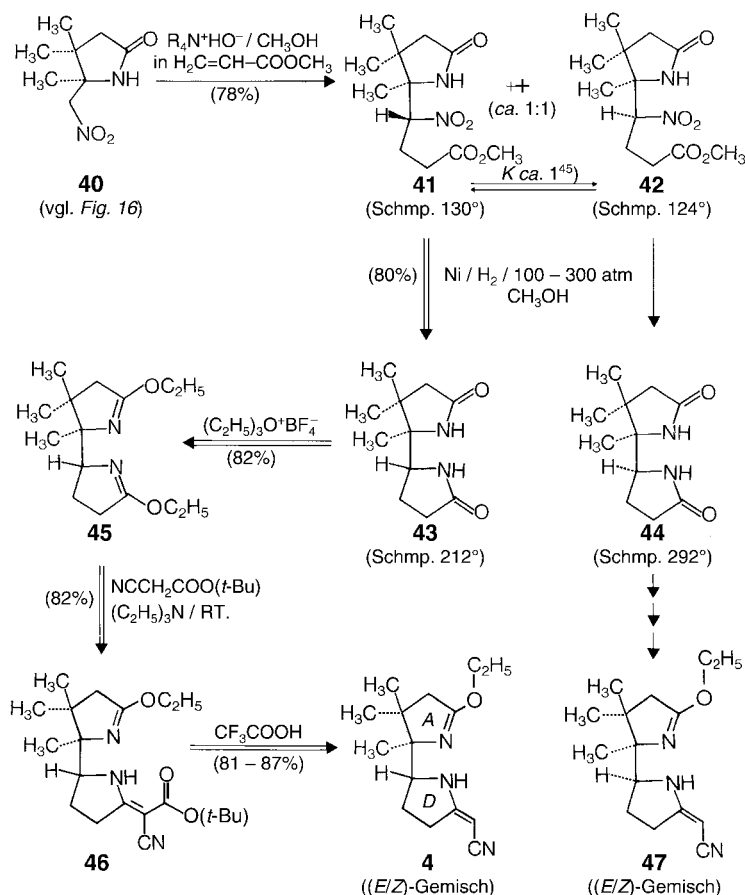


Fig. 17. The efficient synthesis of A/D component **4**. Before embarking on the synthesis depicted in the *Figure*, we explored some of the constitutional limits of the nitroalkane component with regard to its capability of reacting with **39**. Whereas EtNO₂ (again as solvent) behaved similarly to MeNO₂ (requiring, however, much longer reaction time), attempts to add γ -nitrobutanoic acid methyl ester to **39** under correspondingly more stringent conditions were discouraging. However, the very product such a reaction was supposed to provide could be obtained smoothly by *Michael* addition of **40** to methyl acrylate, *i.e.*, using the latter as the solvent and a catalytic amount of methanolic *Triton B* as the base. The two diastereoisomeric adducts **41** and **42** were formed as a 1:1 mixture in high yield. Although the two isomers could be separated by crystallization from CH₂Cl₂/hexane, they conveniently were used as mixture for the next step, because the two corresponding diastereoisomeric dilactams **43** and **44** displayed vastly different solubilities and could, therefore, be separated by crystallization much more easily. A (preliminary) configurational assignment to the two diastereoisomers was based on the comparison of the IR

spectra of **43** and **44** with those of the corresponding diastereoisomeric dilactams *meso*-**34** and *rac*-**35** (Figs. 14 and 15). In both series, the *meso*- (or ‘*mesoid*’-) isomer (each time the less-soluble and higher-melting) showed in the IR spectrum in *nujol* a single, uniform C=O stretching band, whereas the corresponding band for the *rac*-diastereoisomer was split into two. Much later, X-ray structure analyses of corrin derivatives obtained from the ‘*racemoid*’ diastereoisomer **43** corroborated the assignment [52][53]. Conversion of **43** to its diimido ester **45**, mono-condensation of the latter with NCCH₂COO^tBu to give compound **46**, and acidolytic ester cleavage, accompanied by decarboxylation – all three steps carried out under previously optimized conditions – afforded the *A/D* component **4** in excellent yield. The high regioselectivity observed for the process **45** → **46** (no isomeric condensation product observed) is clearly due to the steric impact of three Me groups in the γ -position relative to the condensation center of ring A. It is instructive to compare this reaction with the analogous process discussed in the context of Fig. 10. The ‘*mesoid*’ analog of **4**, compound **47**, prepared from **42**, was also to play a role in the context of corrin synthesis, namely, as potential *A/D* component of a ‘*cis*-corrin’; this will be discussed further in Part IV of the series.

d.h. durch *Michael*-Addition von Acrylsäure-methyl-ester an das MeNO₂-Addukt **40**, erreichen. Mit dieser Möglichkeit waren sowohl die Konstitution der *A/D*-Komponente **4**, als auch der Weg dazu vorgezeichnet. Dass man bei der Schaffung des neu hinzukommenden stereogenen Zentrums kaum Stereoselektivität wird erwarten könne, war ebenfalls klar; die in der Folge erreichte, hohe Effizienz und Einfachheit des Syntheseweges hat diesen Nachteil allerdings in den Hintergrund gedrängt. Überdies war die Möglichkeit nicht ganz unwillkommen, gleichzeitig auch das *syn*-Diastereoisomere der *A/D*-Komponente **4** herstellen zu können, um damit bei Gelegenheit die Frage der Herstellbarkeit von *A/D-cis*-Corrin-Systemen experimentell zu prüfen. Der Syntheseweg zur *A/D*-Komponente **4** (und zu seinem *syn*-Isomeren **47**) ist aus Fig. 17 ersichtlich.

Die in Acrylsäure-methyl-ester als *Lösungsmittel* und mit Triton B⁴⁵) als Katalysator bei Raumtemperatur durchgeführte *Michael*-Addition an **40** lieferte ein (1:1)-Gemisch der diastereoisomeren Addukte **41** und **42**. Äquilibrierungsversuche ausgehend von beiden (durch Kristallisation getrennten) Isomeren zeigten, dass das aus der Reaktion resultierende Isomerenverhältnis dem eingestellten Gleichgewicht entspricht⁴⁶). Vom präparativen Standpunkt aus war vorteilhaft, die beiden Addukte vorerst nicht zu trennen, sondern sie im Gemisch durch katalytische Hydrierung⁴⁷) in das entsprechende Gemisch der Dilactame **43** und **44** überzuführen; diese konnten

⁴⁵) 40-proz. methanolische Lösung von Benzyl(trimethyl)ammonium-hydroxid.

⁴⁶) NMR-spektroskopisch ermittelt ausgehend von beiden Isomeren **41** und **42**; Äquilibrierungsbedingungen identisch mit den Reaktionsbedingungen **40** → **41/42** (bei Raumtemperatur); die analytische Differenzierung der beiden Isomeren im Gemisch war auf Grund der unterschiedlichen Lage der (NH)-Signale im ¹H-NMR-Spektrum leicht möglich.

⁴⁷) Mit Raney-Nickel unter Druck in Anlehnung an die von Moffet und White [54] beschriebene Herstellung des 5,5-Dimethylpyrrolidin-2-ons aus 4-Nitrovaleriansäure-methyl-ester.

dann infolge ihrer drastisch unterschiedlichen Löslichkeiten in CH_2Cl_2 sehr leicht getrennt und in reiner Form gewonnen werden. In dieser Phase der Arbeit musste man sich damit begnügen, eine arbeitshypothetische Konfigurationszuordnung für die beiden Dilactame (und dementsprechend für die beiden Nitrolactam-ester **41** und **42**) vorzunehmen. Das Kriterium hierfür war vor allem die anscheinend charakteristisch unterschiedliche Struktur der Lactam-(C=O)-Banden in den Nujol-IR-Spektren im Vergleich zu den konfiguratив eindeutig zugeordneten unmethylierten Dilactamen *meso*-**34** und *rac*-**35** (vgl. *Fig. 14*); bei beiden Diastereoisomerenpaaren weist das schwerer lösliche und höher schmelzende ('mesoide') Isomere eine einheitliche, das andere ('racemoide') Isomere eine aufgespaltene (C=O)-Streckschwingungsbande auf⁴⁸). Die auf dieser (wackligen) Grundlage getroffene Annahme der 'racemoiden' Konfiguration für das tieferschmelzende Dilactam **43** hat dann vorab den Fortgang der Arbeit bestimmt; der Beweis ihrer Richtigkeit ist später erbracht worden (vgl. unten).

Die Überführung des 'racemoiden' Dilactams **43** in die wiederum kristalline (und in Lösung als (*E/Z*)-Gemisch vorliegende) *A/D*-Komponente **4** geschah unter Anwendung der gleichen Methodik, wie sie ursprünglich für die Komponente **1b** ausgearbeitet (*Fig. 10*) und später für die Komponente **3** (*Fig. 14*) angewandt worden war. Alle drei Stufen verliefen in ausgezeichneten Ausbeuten. Insbesondere war nun hier die Monokondensation des Diimidoesters **45** mit $\text{NCCH}_2\text{COO}^t\text{Bu}$ regioselektiv; die drei Me-Gruppen im Ring *A* scheinen nun jene Art sterischer Hinderung auf den Kondensationsschritt auszuüben, die ursprünglich für die Synthese der *A/D*-Komponente **1b** erwartet, dort aber in präparativ noch ungenügender Masse zum Zuge gekommen war (Reaktion **16** → **27** + **28**; *Fig. 10*). Die Konstitutionszuordnung für das Kondensationsprodukt **46** ist (nebst den übrigen spektroskopischen Daten; vgl. *Exper. Teil*) vor allem durch das Massenspektrum gestützt; in ihm treten Piks jener Massenzahlen mit höchster Intensität auf, die einem Bruch der die beiden Ringe verknüpfenden (C–C)-Bindung entsprechen.

Auf völlig analoge Art wie die 'racemoide' *A/D*-Komponente **4** ist, ausgehend vom 'mesoiden' Dilactam **44**, die entsprechende 'mesoide' Verbindung hergestellt worden⁴⁹).

Die im Laufe von Jahren in beträchtlicher Menge (≥ 50 g) hergestellte *A/D*-Komponente **4** diente uns als '*A/D* workhorse' für die Synthese von Corrinen auf dem 'alten Weg'. Schon die Tatsache, dass aus ihr Corrin-Komplexe entstanden, die nahezu identische UV/VIS-spektroskopische Eigenschaften aufwiesen wie entsprechende Komplexe aus den konfiguratив eindeutigen *A/D*-Komponenten **2** und **3**, konnte als Bestätigung der bis dahin tentativ gebliebenen Konfigurationszuordnung für die Dilactame **43** und **44** und damit die *A/D*-Komponente **4** gewertet werden. Den Beweis haben dann *Röntgen*-Strukturanalysen aus den Laboratorien von *Galen-Lenhert* [52] und *Crowfoot-Hodgkin* [53] erbracht: es waren dies Strukturanalysen des ausgehend

⁴⁸) Im *Exper. Teil* sind die in Nujol aufgenommenen IR-Spektren folgender Dilactame registriert: *rac*-**35** (*Fig. 14*), (*–*)-**35** (*Fig. 15*), **43** (*Fig. 17*) (alle mit aufgespaltenen (C=O)-Banden); ferner *meso*-**35** (*Fig. 14*), **44** (*Fig. 17*) (beide mit tendenziell einheitlicher (C=O)-Bande). Das IR-Spektrum des 'racemoiden' Fünfring-Dilactam **6** (*Fig. 8*) in Nujol weist ebenfalls eine aufgespaltene (C=O)-Bande auf. Analoge Unterschiede fanden sich auch bei den Fünfring-Dilactamen **56** und **57** (*Fig. 21*); sie sind dort zur (tentativen) Konfigurationszuordnung benützt worden.

⁴⁹) Über die damit angestellten Versuche zur Herstellung von *A/D-cis*-Corrin-Komplexen vgl. *Teil IV* dieser Reihe.

von **4** hergestellten Dicyano-cobalt(III)-Komplexes des *rac*-15-Cyano-1,2,2,7,7,12,12-heptamethylcorrins (vgl. [9] und *Teil IV* dieser Reihe) sowie des Hydrobromids des metallfreien, sich aus **4** ableitenden Corrin-Liganden ([55a] und Fig. 18 in [55b], sowie *Teil V* dieser Reihe).

D. Quasi-A/D-Komponenten⁵⁰). – Die im *Teil II* dieser Reihe [2] beschriebenen Arbeiten zur Synthese der *B/C*-Komponente hatten im Jahre 1961 zur Herstellung des monocyclischen Lactams **39** und zum Einsatz dieser Verbindung als Vorläufer des Ringes *C* beim Aufbau der *B/C*-Komponente geführt. Dabei wurde im Zuge unserer Bemühungen, eine Übersicht über die Reaktivität der damals noch wenig bekannten Substanzklasse der Enamide zu gewinnen, überraschend festgestellt, dass dieses ungesättigte Lactam sich unter dem Einfluss von Säuren *quantitativ* zum bicyclischen Dilactam **48** dimerisieren lässt (Fig. 18). Ausgelöst durch die konstitutionelle Ähnlichkeit des Produkts dieser bemerkenswerten Reaktion mit dem Strukturtyp einer *A/D*-Komponente kam damals erstmals die Frage auf, *ob und wie es möglich sein könnte, sämtliche vier Ringe eines synthetischen Corrin-Derivats aus einem einzigen gemeinsamen Ring-Vorläufer aufzubauen*. Diese Zielvorstellung hatte uns in der Folge nicht mehr verlassen; sie löste vorerst die hier zu besprechenden Versuche aus, trat dann angesichts der im vorangegangenen Kapitel dargestellten Arbeiten über den Aufbau der *A/D*-Komponente **4** aus dem Ring-*C*-Vorläufer **39** zeitweilig in den Hintergrund, wurde dann aber um das Jahr 1967 wieder akut im Zusammenhang mit der Entwicklung des ‘neuen Weges’ zu Corrinen (vgl. *Teil VI*), und hat schliesslich im Jahre 1972 in der Realisierung der photochemischen Variante der Synthese des Vitamins B₁₂ ihr ‘Traumziel’ erreicht.

Zur Zeit als die säurekatalysierte Dimerisierung von **39** erstmals beobachtet, und dadurch das ‘quasi-hemicorrinoide’ Dilactam **48** leicht zugänglich wurde, waren die Arbeiten zur Synthese der *A/D*-Komponente **2** noch längst nicht abgeschlossen. Da schien es aus verschiedenen Gründen lohnend, aus dem Dilactam **48** die ‘quasi-*A/D*-Komponente’ **5** herzustellen, und zwar aus folgenden Gründen: einerseits als Möglichkeit der Beschaffung zusätzlicher Erfahrungen über die Regioselektivität von Imidoester-Kondensationen bei Diimidoester-Derivaten von Dilactamen, und dann vor allem deshalb, weil sich mit der Verbindung **5** ein in grossen Mengen leicht zugängliches *A/D*-Modell anbot, mit dessen Hilfe man das für die geplante Corrin-Synthese zentrale Problem der Verknüpfung einer *A/D*- mit einer *B/C*-Komponente experimentell exploratorisch untersuchen könnte. Darüber hinaus erwuchs aus der Struktur des Dilactams **48** die Herausforderung, nach Möglichkeiten einer Entfernung seines *meso-C*-Atoms zu suchen, um auf solche Art – der oben angedeuteten Zielvorstellung entsprechend – einen weiteren Zugang zu einer eigentlichen *A/D*-Komponente zu eröffnen. Wieweit diese Pläne im Laboratorium realisiert wurden, ist in den Fig. 18–21 zusammengefasst.

Fig. 18 zeigt den Aufbau der quasi-*A/D*-Komponente **5**. Diese in zeitlicher Hinsicht parallel zur Synthese der ursprünglichen *A/D*-Komponente **2** bearbeitete Reaktionsfolge wiederholt hier nun bereits mehrfach Beschriebenes. Hervorzuheben ist der

⁵⁰) Bisher unveröffentlichte Ergebnisse aus [5]. Über die Nutzung einiger dieser Ergebnisse wurde in den Jahren 1963 [6] und 1965 [10] berichtet.

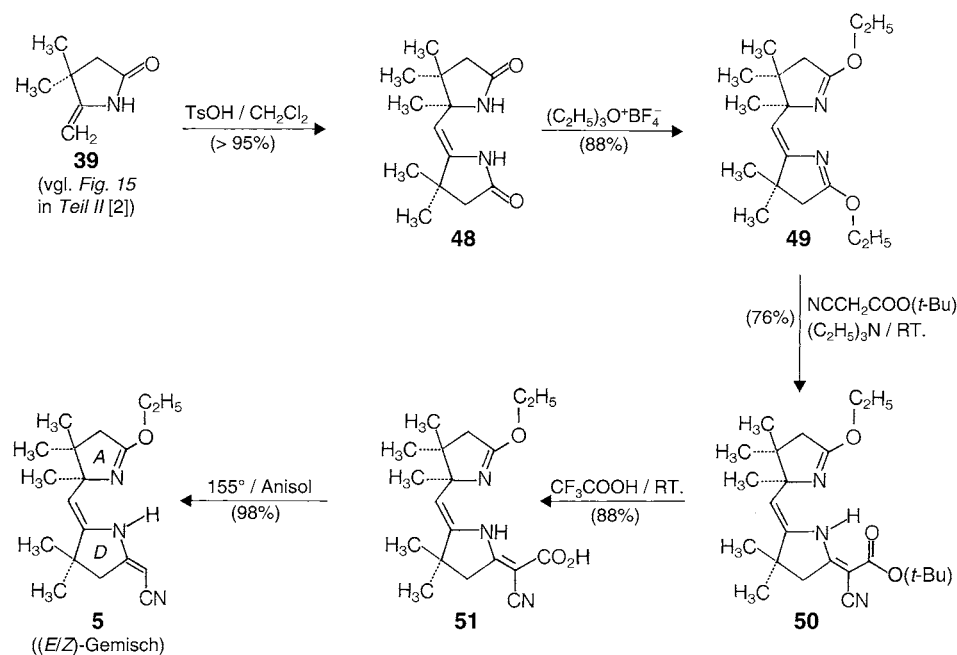


Fig. 18. The monocyclic methylidene-lactam **39** served as a ring precursor in the preparation of the *B/C* component (*cf.* Part II of the series, **39** is labeled there as **1**), it served as the ring-*A* precursor of the *A/D* component **4** as discussed above, and finally became the one common precursor of rings *A*, *B*, and *C* in the ‘new way’ to corrins developed in 1968 (*cf.* Part VI of this series). Besides all this, one of the many remarkable reactions that **39** was found to undergo is the acid-catalyzed dimerization **39** → **48** (*cf.* Part II [2]). The close constitutional similarity of dilactam **48** and dilactam **6** (*cf.* Fig. 2) had led us convert the very easily accessible compound **48** to the quasi-*A/D* component **5**, and this at a time, when the synthesis of the *A/D* components **2** had not yet been accomplished. We had expected that observations made in a preparation of **5** from **48** could be of assistance in the synthesis of proper *A/D* components, and quasi-*A/D* component **5** – if rapidly accessible – could serve as a model compound in exploring the problems to be expected in joining *A/D* and *B/C* components. As it turned out, the availability of **5** was indeed very helpful, how and to what extent is reported in Part IV of this series. The path that led from **48** to the quasi-*A/D* component **5** is similar to that already discussed in detail in the context of *A/D* components **3** and **4**. Worth mentioning is the high regioselectivity of reaction **49** → **50**, as well as the fact that acidolytic ester cleavage of **50** was *not* accompanied by concomitant decarboxylation. This is in sharp contrast to the spontaneous decarboxylation that takes place in the analogous reaction of **46** (Fig. 17), **37** (Fig. 14), and **31** (Figs. 11 and 13); the discrepancy is intelligible in view of the potential of the carboxylic acid **51** (and of its ester) to become *C*-protonated at the *meso*-position between the two rings under the conditions of the acidolytic ester cleavage, thereby suppressing the isomeric *C*-protonation of **51** which would be required for spontaneous decarboxylation.

Befund, dass die Bedingungen der azidolytischen *tert*-Butylester-Spaltung beim Ester **50** keine direkte Decarboxylierung auslösten, wie dies bei den analogen Fällen **31** (Fig. 11 und 13), **37** (Fig. 14) und **46** (Fig. 17) beobachtet wurde; es war die Cyano-carbonsäure **51**, die nach Azidolyse von **50** in hoher Ausbeute isoliert wurde. Der Grund für das unterschiedliche Verhalten liegt offenbar in der im Vergleich zu allen erwähnten analogen Fällen zusätzlich vorhandenen Enamid-(C=C)-Bindung: in CF₃COOH kann die Protonierung dieser (C=C)-Bindung jener der mit der CN-Gruppe konjugierten Doppelbindung zuvorkommen und damit die Protonierung der letzteren verhindern, womit auch die Möglichkeit der spontanen Decarboxylierung entfällt (vgl. Fig. 13 und Fussnote 28). Die UV/VIS-Spektren des Cyano-*tert*-butylesters **50** und seines decarboxylierten Derivats **5** zeigen gegenüber den oben erwähnten analogen Fällen (bzw. ihrem decarboxylierten Derivaten) eine Verschiebung um 30 nm; dies bezeugt den strukturellen Verlauf der regioselektiv erfolgten Monokondensation **48** → **50**. Ferner zeigen beide Derivate in ihren IR-Spektren konzentrationsunabhängige, einheitliche Banden einer intramolekularen (NH)-Gruppierung; die im Formelbild **5** wiedergegebene Konstitutionszuordnung der H-Brücke schliesst gleichzeitig die Zuordnung der (sterisch an sich plausiblen) (*Z*)-Konfiguration an der ringverbrückenden Enamid-(C=C)-Bindung ein⁵¹).

Die quasi-*A/D*-Komponente **5** hergestellt zu haben, hat sich seinerzeit tatsächlich als lohnend erwiesen, denn im Zuge der Untersuchungen über die Vereinigung von **5** mit der hemiacorrinoiden *B/C*-Komponente war die experimentelle Methodik des Macroringschlusses durch Imidoester-Kondensation zwischen den Ringen *A* und *B* entwickelt worden (vgl. Teil IV):

Der zweiten, durch die leichte Zugänglichkeit des bicyclischen Dilactams **48** angestossenen Versuchsreihe lag ursprünglich das Konzept zugrunde, durch Oxidation der Enamid-(C=C)-Bindung von **48** zu Oxodilactamen des Konstitutionstyps **54** (Fig. 19) zu gelangen und an diesen die Frage des konstitutionellen und konfigurativen Verlaufs der photochemischen Decarboxylierung zu prüfen. Aus Beobachtungen verschiedener Autoren [56], insbesondere von Quinkert *et al.* [57]⁵²), war bereits damals erkennbar, dass die Kontraktion einer Carbonyl-C-Kette durch lichtinduzierte Decarboxylierung dann eine präparative Relevanz aufweist, wenn zumindest eines der dabei (potentiell) involvierten Alkyl-Radikale konjugativ stabilisiert, und zudem eine Einflussnahme dieser Stabilisierung auf (vor allem) den ersten Bindungsdissoziationsschritt konformationell begünstigt ist. Dass α -Amidoyl-Radikale des hier in Frage stehenden Typs die erste Voraussetzung erfüllen würden, konnte vermutet werden (vgl. Kap. B und [45]); die zweite der Voraussetzungen erschien für flexible Ketone der Konstitution **54** an sich nicht kritisch. Von vornherein war allerdings klar, dass, wenn schon, dann kaum ein konstitutionell oder konfigurativ einheitlicher Reaktionsverlauf erwartet werden könne. Wichtig war jedoch vorab die Frage der Realisierbarkeit einer solchen Decarboxylierung an sich; Einheitlichkeit des Reaktionsverlaufs würde gegebenenfalls in entsprechenden Versuchen mit fixierten, d.h. metall-komplexierten Derivaten des Ligand-Systems zu suchen sein.

⁵¹) Das durch partielle Hydrolyse des Diimidoesters **49** zugängliche Monolactam **49a** (vgl. *Exper. Teil*, Kap. D) besitzt nach IR-Spektrum ebenfalls eine intramolekulare H-Brücke.

⁵²) Wir danken Gerhard Quinkert (damals TH Braunschweig) für die Mitteilung seiner zu jener Zeit noch unpublizierten Resultate.

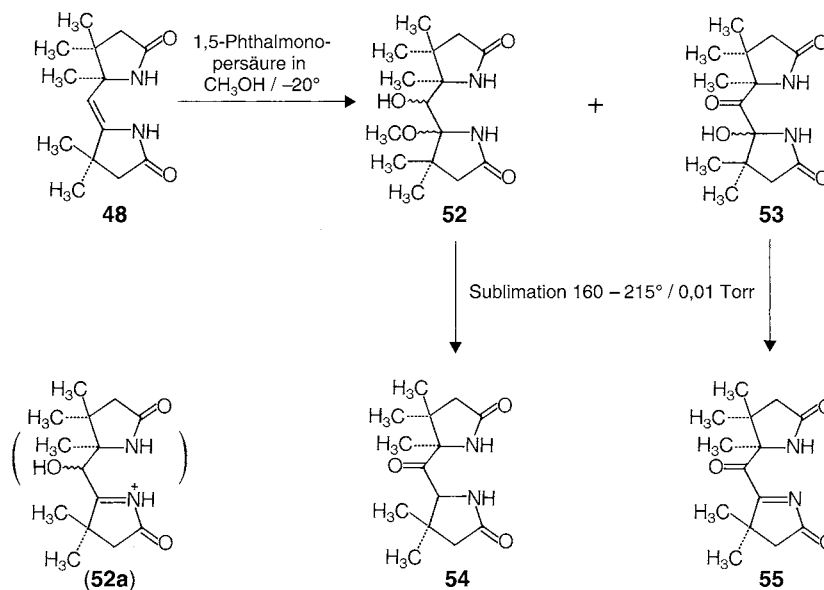


Fig. 19. The special structure of the dilactam **48**, the exceptional ease of its generation through dimerization of the monocyclic enamide **39**, and the established role of the latter to act as precursor of ring *C* in the original preparation of the *B/C* component are all findings at the roots of the ‘dream’ of a corrin synthesis in which *all four* peripheral rings of the macrocyclic ligand would be derived from one single precursor. It was under the influence of such thinking that an effort was made to convert dilactam **48** to the oxo-dilactam **54** which would have the potential of being convertible to a proper *A/D* component by decarbonylation. The envisaged oxidative conversion $48 \rightarrow 54$ proved to be far from simple; OsO_4 did not react (steric hindrance?), KMnO_4 led to oxidative fission of the double bond, peracids in unpolar solvents to overoxidation, and only very cautious oxidation of **48** with monophtallic acid at -20° in MeOH as solvent (which participates as nucleophile in the process by catching the intermediate **52a**) led to a reaction mixture **52**, from which, after dehydration by sublimation, the ketone **54** (single diastereoisomer, but configuration unknown) could be obtained (besides α,α -dimethylsuccinimid and the dehydro derivative **55**).

Die Umwandlung des ungesättigten Dilactams **48** in das benötigte Oxo-dilactam **54** erwies sich als überraschend schwierig. So z. B. fand mit OsO_4 – zweifellos als Folge sterischer Hinderung – keine Reaktion statt, und KMnO_4 führte unter zahlreich versuchten Reaktionsbedingungen zur Spaltung der (C=C)-Bindung. Gleiches Verhalten zeigte Perbenzoesäure in apolaren Lösungsmitteln⁵³); ein zweiter Oxidations-

⁵³⁾ Ruschig *et al.* [58] hatten die erfolgreiche Epoxidierung einer analogen (jedoch tetrasubstituierten) Enamid-(C=C)-Bindung in der Steroid-Reihe beschrieben.

schritt schien rascher zu verlaufen als der erste, indem 2 Äquiv. Persäure verbraucht, und bei partieller Oxidation Edukt und einzig α,α -Dimethylsuccinimid als eines der Überoxidationsprodukte gefasst wurden. Ausgehend von der arbeitshypothetischen Annahme, dass die unerwünschte Molekülsplaltung von einer Addition des Persäure-Anions an das hoch-elektrophile *N*-Acyl-iminium-Ion **52a** ihren Ausgang nimmt, wurde eine breitangelegte Versuchsreihe in hydroxy-haltigen Lösungsmitteln durchgeführt mit dem Ziel, dieses Iminium-Ion durch ein nukleophiles Lösungsmittel-Molekül abzufangen. Das nach wie vor wenig Befriedigende, aber dennoch Beste, was wir in diesen Versuchen erreichten, war die Oxidation des Dilactams mit Monoperphthalsäure in wasserfreiem MeOH bei -20° . Sublimative Auftrennung solcher Reaktionsgemische lieferte das gewünschte Oxo-dilactam **54** (konfigurativ unbestimmt, jedoch einheitlich) nebst dem Dehydro-Derivat **55**⁵⁴). Vorläufer dieser beiden Produkte waren ein OH-Derivat der Konstitution **52** (in 33% Ausbeute kristallin isolierbar) und ein Gemisch zweier diastereoisomerer Hydroxy-ketone **53**; letztere dürften durch Epoxidierung des intermediär gebildeten *C*-Hydroxy-enamids (aus *C*-Deprotonierung von **52a**) entstanden sein.

Orientierende Versuche zur photochemischen Decarboxylierung des Oxo-dilactams **54** ergaben folgendes (Fig. 20): UV-Belichtung in 0,14-proz. Dioxan-Lösung bei Raumtemperatur entwickelte rasch und genau 1 Mol-Äquiv. CO. Das Reaktionsprodukt enthielt nicht weniger als *acht* durch DC nachweisbare Komponenten. Der 55% ausmachende, bicyclisch gebliebene Anteil waren die Diastereoisomerenpaare **56a/56b** und **57a/57b**, beide aus je einem ‘mesoiden’ und einem ‘racemoiden’ Diastereoisomeren bestehend. Drei dieser Dilactame wurden in reiner Form isoliert, ihre Konstitutionszuordnung ergab sich schlüssig aus den spektroskopischen und analytischen Daten, insbesondere aus den Massenspektren; tentativ blieb die auf Grund der (C=O)-Banden-Struktur im IR-Spektrum vorgenommene Zuordnung der Konfiguration⁵⁵). Den monomeren Komponenten wurde keine Beachtung geschenkt; als Ausnahme stand die Verbindung **58**, die durch ihr leichtes Kristallisieren auffiel⁵⁶). Das Reaktionsbild entspricht pauschal der Vorstellung, dass die beiden dem Edukt entsprechenden Amidoyl-Radikale sich freisetzen und – soweit sie nicht disproportionalisieren oder mit dem Lösungsmittel reagieren – sich statistisch wieder vereinigen. Dass dabei Tetramethyl-dilactame auftreten, ist aus sterischen Gründen nicht verwunderlich. Das hier angetroffene Verhalten entspricht völlig jenem, das *Quinkert et al.* [57] ursprünglich bei der photochemischen Decarboxylierung des 1,1,3-Triphenylacetons in Lösung beobachtet hatten⁵⁷).

Dieses Decarboxylierungsexperiment am Oxo-dilactam **54** zeigte eindeutig, dass hierin kein präparativ akzeptabler Weg zu einer *A/D*-Komponente *via* ein Dilactam

⁵⁴) Dies ist ein Vertreter eines seltenen Strukturtyps; IR (CHCl₃): 1783, 1700, 1590 cm⁻¹ (C=O/C=N, inkl. Fünfring-lactam-(C=O)).

⁵⁵) Vgl. die Konfigurationszuordnung der Dilactame **43/45** in Kap. C (Fig. 17) und Fussnote 48.

⁵⁶) Sie dürfte durch eine Photo-Fries-Umlagerung aus dem monocyclischen Enamid **39** entstanden sein; vgl. ein analoges, im Teil II [2], Kap. B (Fig. 8) beschriebenes Photo-Nebenprodukt.

⁵⁷) Später haben *Quinkert et al.* die interessante und wichtige Beobachtung gemacht, dass eine gekreuzte Dimerisierung der entsprechenden Radikale völlig entfällt, wenn 1,1,3-Triphenylacetone in kristalliner Phase belichtet wird [59]. Leider war 1962 eine solche Möglichkeit beim Oxo-dilactam **54** nicht in Betracht gezogen worden.

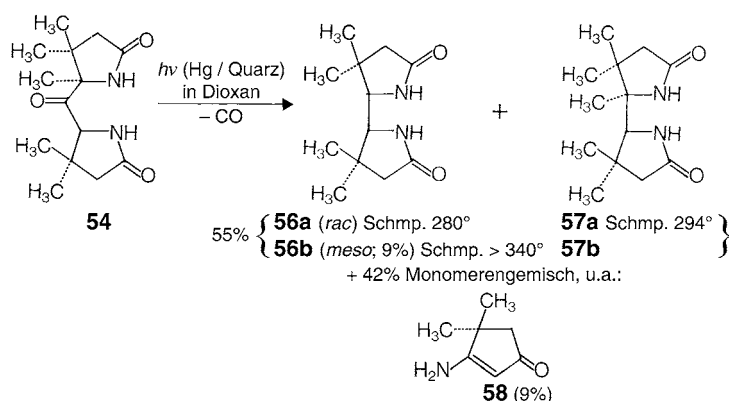


Fig. 20. What, at that time, was known from the work of *Quinkert et al.* [57] augured well for such a reaction to succeed in the case of **54**, considering the conjugative stabilization of both C radicals expected to be formed in the process. Not unexpectedly, the product mixture resulting from an exploratory UV irradiation (mainly 366 and 312 nm, 10°, 0.14% solution of **54** in dry dioxane under N₂, workup after the evolution of *ca.* 1 mol-equiv. of CO) proved to be quite complex. TLC revealed not less than eight components; fractionating sublimation separated in *ca.* 55% yield – besides a crystalline side-product **58** and other (unknown) monomeric components – a high-melting mixture of the two pairs of diastereoisomeric dilactams **56a/56b** and **57a/57b**. Small amounts ($\leq 10\%$) of three of them could be isolated and characterized in pure form, the constitutional assignment based primarily on the mass spectra, and the configurational assignment on the criterion that *meso*- and ‘mesoid’-dilactams show in their IR spectrum (in nujol) one single C=O band, and ‘racemoid’ dilactams one that is split (*cf.* caption to *Fig. 17*). These observations made clear that UV light-induced decarbonylation of oxodilactam **54** can hardly offer a preparative way for the synthesis of an *A/D* component in which both rings are derived from enamide **39**; the recombination of the free radicals involved is neither constitutionally, nor configurationally selective. However, the outcome of such a decarbonylation could radically change, if the structural elements of **54** were part of a tetracyclic ligand system of a precorrinoid metal complex. This aspect motivated the conversion of the dilactam **54** to its corresponding quasi-*A/D* component **62** (*Fig. 21*).

des Typs **56** oder **57** liegt. Doch war die aus diesen Beobachtungen zu ziehende Konsequenz die, dass eine quasi-*A/D*-Komponente **62** mit der (C=O)-Brücke zwischen den beiden Ringen (*Fig. 21*) und ihr Einbau zusammen mit der *B/C*-Komponente in präcorrinoide-tetrakoordinierte Metall-Komplexe die Möglichkeit einer konstitutionell und vielleicht auch konfiguratив einheitlich verlaufenden Photodecarboxylierung schaffen könnten. *Fig. 21* zeigt den Aufbau der quasi-*A/D*-Komponente **62** und illustriert abschliessend nochmals jenes Kondensationsprinzip, das die Grundlage aller hier beschriebenen Synthesen von *A/D*-Komponenten darstellt.

instruktiv, das hier gefundene Produktverhältnis von *ca.* 10 : 1 mit jenem zu vergleichen, das zu Beginn der Untersuchungen beim monomethylierten Diimidoester **16** (*Fig. 10*) so enttäuschend niedrig (2 : 1) ausgefallen war; dort entschied formal eine einzige anguläre Me-Gruppe über die Regioselektivität des Reaktionsverlaufs. Der Unterschied überrascht nicht; das hier beobachtete Produktverhältnis bedeutete eine nachträgliche Rechtfertigung der Erwartung, welche man bei der ursprünglichen Planung der Synthese der *A/D*-Komponenten des Typs **1** in eine anguläre Me-Gruppe gesetzt hatte.

Von der Oxo-*A/D*-Komponente **62** ausgehend baute man durch Kondensation mit der im *Teil II* [2] beschriebenen hemicorrinoiden *B/C*-Komponente einen tetracyclisch-tetrakoordinierten Pd^{II}-Komplex auf, um den Einfluss der koordinativen Fixierung des *A/D*-Ligandteils auf den Verlauf der Photodecarbonylierung zu prüfen. Die dabei gemachten Beobachtungen sind im *Teil IV* dieser Reihe beschrieben.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Organisation des experimentellen Teils entspricht der Reihenfolge der Kapitel und Reaktionsschemata im theoretischen Teil. Für Reaktionsstufen, die im *theoretischen Teil* nicht formuliert sind, hier jedoch beschrieben werden, sind Formelbilder beigelegt. Im übrigen gelten die gleichen *allgemeinen Angaben* (inkl. Abkürzungen), wie sie zu Beginn des *Exper. Teils* des *Teils II* dieser Reihe [2] angegeben sind. Insbesondere gilt: UV-Spektren sind generell in EtOH, IR-Spektren in CHCl₃, und ¹H-NMR-Spektren in CDCl₃ aufgenommen, sofern jeweils nichts anderes vermerkt.

A. *A/D*-Komponenten **1b und **2**⁵⁸). Reaktionen in *Fig. 4*. Diels–Alder-Reaktion: Isopren + Ethentetracarbonsäure-tetramethyl-ester zum Additionsprodukt **7**.** Zur Herstellung grösserer Mengen des Ausgangsmaterials (Tetramethyl-ester; vgl. [60]) bewährte sich folgende, in [60] für den entsprechenden Tetraethyl-ester beschriebene Methode: Einer Lsg. von 264 g (2,0 mol) Malonsäure-dimethyl-ester (*Fluka AG*) in 300 ml CCl₄ wurden bei gelindem Sieden während 2,5 Std. insgesamt 110 ml (2,1 mol) Br₂ zutropft (Entwicklung von HBr) und anschliessend das braunrote Gemisch bis zur Beendigung der HBr-Entwicklung *ca.* 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Waschen der abgekühlten Lsg. (5mal mit je *ca.* 100 ml 5-proz. Na₂CO₃-Lsg. und 2mal mit je *ca.* 100 ml H₂O) und Entfernung des Lsgm. destillierte man den Rückstand (395 g) und erhielt nebst einem geringen Vorlauf 367 g (87%) einer farblosen, zwischen 105–112°/14 Torr siedenden Fraktion von Brommalonsäure-dimethyl-ester (*n*_D²³ = 1,4607). 75,0 g (0,35 mol) dieses Materials wurden mit 55,5 g (0,52 mol) fester, H₂O-freier Na₂CO₃ gut vermischt und während 3 Std. auf 150° erhitzt. Das noch warme Gemisch wurde in Benzol aufgeschlämmt und der Festkörper durch Zugabe von H₂O gelöst. Die Kristallisation des aus der benzolischen Lsg. gewonnenen Rohprodukts (52,5 g) aus CH₂Cl₂/(wenig) MeOH lieferte nebst tieferschmelzendem Mutterlaugen-Material 25,8 g (56%) Ethentetracarbonsäure-tetramethyl-ester als farblose Nadeln. Schmp. 119–121° (Schmp. unverändert nach nochmaligem Umkristallisieren aus CH₂Cl₂/Ether; Lit. [61] 120°). Aus fünf mit je 1 kg Brommalonsäure-dimethyl-ester durchgeführten Ansätzen wurden insgesamt 1,5 kg (48%) 3mal abwechslungsweise aus CH₂Cl₂/Et₂O und CH₂Cl₂/MeOH umkristallisierter Tetramethyl-ester vom Schmp. 119–121° erhalten.

Diels–Alder-Reaktion. 7,0 g (26,9 mmol) Tetramethyl-ester und 9,0 ml (6,12 g; 90 mmol) Isopren (*Fluka AG*) wurden in einem geschlossenen Autoklaven 7,5 Std. auf 185–190° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in CH₂Cl₂ gelöst, von gallertigem Material durch Filtration durch *Celite* befreit und aus CH₂Cl₂/Et₂O/Hexan kristallisiert: 8,70 g (98,5%) *Diels–Alder*-Addukt **7** als farbloses Kristallinat. Schmp. 101–102°, nebst 0,10 g bei 96–99° schmelzendem Mutterlaugen-Material. Nach Umkristallisation der Hauptmenge: 8,35 g (94%). Schmp. 102–103°. Zur Analyse gelangte eine 2mal umkristallisierte und

⁵⁸) Versuche durchgeführt in den Jahren 1960 und 1961; zu Beginn waren noch keine Massenspektren zugänglich.

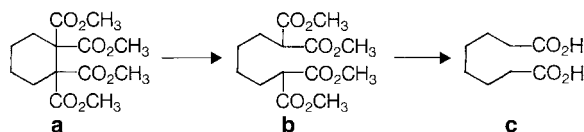
anschliessend einmal bei 0,001 Torr sublimierte Probe vom gleichen Schmp. IR: 1732. ¹H-NMR: 1,72 (*d*-artiges *m*, 3 H); 2,15–2,40 (*m*, 4 H); 3,76 (*s*, 12 H); 5,37 (*br. m*, 1 H). Anal. ber. für C₁₅H₂₀O₈: C 54,87, H 6,14; gef.: C 54,90, H 6,10. Die Reaktion wurde mehrmals auf analoge Weise in Grossansätzen (300–500 g Tetramethyl-ester; Rührautoklav) ausgeführt, wobei Ausbeuten von 80–90% erzielt wurden.

7 → **8**: *Reduktive Ringspaltung von 7 mit Na/NH₃*. Zu einer Lsg. von 40,0 g (122 mmol) **7** in 750 ml H₂O-freiem THF (je einmal destilliert über CuCl und Na) wurde nach Spülung mit N₂ bei *ca.* –70° 1,4 l über Na abgedampft NH₃ hinzukondensiert (Dreihalskolben mit Magnetrührer). Nach Zugabe von 6,35 g Na (276 mg At) wurde die Kühlung des Reaktionsgefässes entfernt und das Gemisch unter einem dauernden leichten N₂-Strom gerührt. Der an der obersten Phase des Gemisches erkennbare Verbrauch von Na erfolgte anfangs nur langsam, war jedoch, nachdem die Siedetemp. von NH₃ erreicht war, sehr rasch beendet. Zugabe von weiteren 137 mg (1,6 mg At, insgesamt 13,5% Überschuss) Na erzeugte eine gerade bleibende Blau-Färbung, die durch Zugabe einer Spatelspitze Tetraester **7** rückgängig gemacht werden konnte. Man liess über Nacht unter weiterem Rühren das NH₃ verdampfen, erwärmte anschliessend kurz auf *ca.* 50° (Entfernung von restlichem NH₃), gab unter Kühlung mit Eiswasser 30 ml Eisessig, dann 50 ml Eiswasser zu, entfernte den Hauptteil des THF im RV. und arbeitete den Rückstand mit 2 l CH₂Cl₂/Et₂O auf Neutralteil auf (Waschen mit 2proz. Na₂CO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg.). Die Destillation des Rohprodukts (40 g) bei 0,15 Torr lieferte nebst 1,4 g Vorlauf 35,64 g (89%) einer konstant um 160° siedenden, farblosen Fraktion (*n*_D²⁵ = 1,4632) von **8**. Die anal. und spekt. Daten stammen aus einem Voransatz: IR: 1728/1748 (Sch.). ¹H-NMR: 1,20 (*d*-artiges *s*, 3 H); 2,47–2,80 (*m*, 4 H); 3,22–3,62 (*m*, 2 H); 3,75 (*s*, 12 H); 5,21 (*t*-artiges *m*, *J* ~ 7, 1 H). Anal. ber. für C₁₅H₂₂O₈: C 54,54, H 6,71; gef.: C 54,73, H 6,61.

In mehreren grösseren Ansätzen (bis 150 g Edukt) wurde analog verfahren, jedoch das NH₃ direkt aus der Bombe in das Reaktionsgefäss kondensiert, Ausbeuten 75–85%.

Modellversuche: Reduktive Ringspaltung beim Cyclohexan-1,1,2,2-tetracarbonsäure-tetramethyl-ester (a → b → c).

Das Edukt **a** wurde hergestellt durch *Diels–Alder*-Addition von Buta-1,3-dien an Ethentetracarbonsäure-tetramethyl-ester (16 Std., 180°; Schmp. des Addukts 107°, Ausb. *ca.* 90%) und anschliessende Hydrierung des Addukts mit Pd/C in AcOEt⁵⁹⁾; Schmp. 88° (aus Cyclohexan/Et₂O). IR: 1735. ¹H-NMR (CCl₄): 2*m* zentriert um 1,5 und 2,2 (8 H); 3,65 (*s*, 12 H). Anal. ber. für C₁₄H₂₀O₈: C 53,16, H 6,37; gef.: C 53,22, H 6,33.



a → **b**: In einen 250-ml-Dreihalskolben, in welchem ein Magnetrührer und 475 mg (1,5 mmol) **a** vorgelegt waren, wurde unter Durchleiten von N₂ und Kühlung mit einer *i*-PrOH/Trockeneis-Mischung (*ca.* –70°) *ca.* 200 ml trockenes (über Na abdestilliertes) NH₃ eindestilliert. Nach Entfernung des Kältebades brachte man den Tetraester durch magnetisches Rühren in Lsg. Hierauf gab man 0,5 g (*ca.* 15 mg) Na zu und liess das NH₃ unter ständigem Durchleiten eines schwachen N₂-Stroms verdampfen (*ca.* 2,5 Std.).

Durch Zugabe einer Lsg. von 2,5 ml Eisessig in 150 ml H₂O-freiem Et₂O wurde das Gemisch (überschüssiges Na) im Eisbad zersetzt; hierauf gab man 50 ml Eiswasser zu und extrahierte 3mal mit je *ca.* 130 ml eines Et₂O/CH₂Cl₂-Gemisches. Nach Waschen mit eiskalter 2proz. Na₂CO₃-Lsg. und anschliessend mit ges. NaCl-Lsg. wurden 440 mg (93%) spontan kristallisierendes Produkt **b** erhalten; nach Umkristallisation aus Et₂O/Hexan: 384 mg (81%) farblose Kristalle. Schmp. 64–65°. IR: 1735*s*, 1755*m* (Sch.). ¹H-NMR (CCl₄): 2*m* zentriert um 1,40 und 1,86 (8 H); 3,24 (*t*, *J* = 7, 2 H); 3,70 (*s*, 12 H). Anal. ber. für C₁₄H₂₂O₈: C 52,60, H 7,07; gef.: C 52,82, H 6,97.

⁵⁹⁾ Vgl. die in [62] beschriebene, mit dem entsprechenden Tetraethyl-ester durchgeführte Reaktionsfolge.

b → **c**: 200 mg **b** wurden während 16 Std. unter N₂ in 25 ml 15proz. methanolischer KOH (MeOH/H₂O 1 : 1) erhitzt. Hierauf saugte man das MeOH i.V. ab, säuerte mit konz. HCl an, verdampfte i.V. zur Trockne und erhitzte den Rückstand 1 Std. in *sym*-Collidin bei 130–170°. Nach Entfernung des Collidins i.V. und Isolierung des sauren Anteils (Extraktion aus saurer wässr. Lsg. mit Et₂O/CH₂Cl₂ 2 : 1 während 16 Std.): 104 mg kristallisiertes Rohprodukt, Schmp. 134–137°; nach Behandlung mit wenig Aktivkohle und Umkristallisation aus AcOEt: 79 mg (72%) farblose Kristalle von **c**. Schmp. 140–142°. Nach Verbrennungsanalyse (C₈H₁₄O₄; ber.: C 55,16, H 8,10; gef.: C 55,28, H 8,33), Mischschmp., pK-Bestimmung (pK (MCS) [63] = 6,9, 8,0), IR-Spektrum (KBr) und Papierchromatogramm (PrOH/NH₃/H₂O) identisch mit denjenigen von authentischer Korksäure (*Fluka*).

Beobachtungen aus Vorversuchen zur reduktiven Spaltung von a: Das System K in fl. NH₃ bewährte sich ebenfalls, Li ergab unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen Gemische von Spaltprodukt und Ausgangsprodukt. Die Durchführung der Spaltung bei höheren Reaktionstemp. führte im allgemeinen zu mehr sauren (offenkettigen) Anteilen im Reaktionsprodukt. Behandlung von **a** mit Na oder K in siedendem Xylol (Reaktionsbedingungen einer Acyloin-Kondensation, vgl. [11]) hatte hauptsächlich Ausgangsmaterial ergeben⁶⁰).

8 → **9**: (*Z*)-4-Methyloct-4-endicarbonsäure-dimethyl-ester (**9**). Eine Lsg. von 372 g (112,5 mmol) **8** in 35 ml MeOH wurde mit 176 ml einer 1,28N Lsg. von KOH in MeOH (225 mmol; 2,0 Mol-Äquiv.) versetzt, das Gemisch 2 Std. bei RT. stehen gelassen und anschliessend 4,5 Std. unter N₂ am Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung von MeOH im RV. nahm man in Et₂O auf und extrahierte den sauren Anteil mit 10proz. Na₂CO₃-Lsg.⁶¹). Nach vorsichtigem Ansäuern mit HCl (1 : 1) unter Zugabe von Eis und Sättigung mit NaCl wurde mit AcOEt erschöpfend rückextrahiert, die Extrakt-Lsg. 4mal mit ges. NaCl-Lsg. neutral gewaschen und nach Entfernung des Lsgm. i.V. der Rückstand ohne weitere Reinigung direkt decarboxyliert. Hierzu erhitzte man das Produkt in 110 ml *sym*-Collidin in schwachem N₂-Strom 40 Min. unter Rückfluss (Sdp. 172°); nach dieser Zeit war die CO₂-Entwicklung beendet. Nach Aufnahme in Et₂O/CH₂Cl₂ 3 : 1, Waschen der Lsg. (3mal mit 2N HCl, 2mal mit ges. NaHCO₃-Lsg., einmal mit ges. NaCl-Lsg.) und Entfernung des Lsgm. wurden 26,1 g eines braungefärbten Rohproduktes erhalten, dessen fraktionierte Destillation neben einem geringen Vor- und Nachlauf 20,19 g (83,6%) einer bei 108–109°/0,6 Torr siedenden Fraktion von **9** lieferte (*n*_D²⁵ = 1,4525). In einem analog durchgeführten Ansatz gelangte eine einmal destillierte Probe zur Charakterisierung: *n*_D²⁵ = 1,4527. Sdp. 95–97°/0,4 Torr. GC einheitlich (Silicon, 150°). IR: 1723. ¹H-NMR (CCl₄): 1,67 (*d*-artiges s, 3 H); 2,17–2,35 (*m*, 8 H); 3,56 (*s*, 6 H); 4,96 (*t*-artiges *m*, 1 H). Anal. ber. für C₁₁H₁₈O₄: C 61,66, H 8,47; gef.: C 61,80, H 8,66.

9 → **9a**: (*Z*)-4-Methyloct-4-endicarbonsäure (**9a**). 865 mg (4,04 mmol) **9** wurden in einem Gemisch von 20 ml 2N KOH und 40 ml MeOH 4,5 Std. unter N₂ am Rückfluss erhitzt. Man versetzte mit Eis, schüttelte 2mal mit Et₂O aus, säuerte die wässr. Phase mit 2N HCl unter Eiskühlung auf pH 4 an, sättigte mit NaCl. und extrahierte 3mal mit AcOEt: 747 mg kristallisiertes Rohprodukt (Schmp. 90–92°); 715 mg (95,6%) farblose Kristalle nach einmaligem Umkristallisieren aus CH₂Cl₂/Hexan: Schmp. 92–93°; keine Erhöhung des Schmp. nach nochmaligem Umkristallisieren. Zur Charakterisierung gelangte in einem analogen Ansatz eine 4mal aus Et₂O/Hexan umkristallisierte Probe. Schmp. 95°⁶²). IR: 1745_w (Sch.), 1710_s. ¹H-NMR: 1,70 (*d*, *J* ~ 1, 3 H); 2,30–2,50 (*m*, 8 H); 5,22 (*t*-artiges *m*, 1 H), 11,1 (*s*, 2 H). Anal. ber. für C₉H₁₄O₄: C 58,05, H 7,58; gef.: C 58,06, H 7,69.

9 → **10**: (*Z*)-4-Methyloct-4-endiamid (**10**). 38,5 g (179,5 mmol) **9** in einem Gemisch von 50 ml EtOH (ca. 4% H₂O enthaltend) und ca. 100 ml (ca. 45 mol) fl. NH₃ wurden in einem Bombenrohr 17 Std. auf 155–160° erhitzt. Nach dem Verdampfen von NH₃ (Magnetrührer) und Entfernung des restlichen Lsgm. im RV. kristallisierte man den festen Rückstand aus MeOH/Et₂O⁶³): 27,9 (84,5%) schwach gelbliches Kristallinat. Schmp. 170–171°. In einem Voransatz wurde eine bis zum konstanten Schmp. 173–174° aus

⁶⁰) Über Reaktionsbedingungen der reduktiven Spaltung von 1,2-Dicarbonsäure-estern vgl. auch die in [15b–d] publizierte neueren Arbeiten, sowie *Fussnote 3*.

⁶¹) Die Aufarbeitung des Neutralteils ergab 0,164 g (0,5%) gelbes Öl, bei dem es sich nach dem IR-Spektrum um Ausgangsmaterial handelte.

⁶²) Anderer Schmp.-Apparat.

⁶³) In Nachschubansätzen wurde das gelbliche Rohprodukt zuerst mit Aktivkohle in warmen MeOH behandelt und erst anschliessend kristallisiert.

MeOH/Et₂O umkristallisierte und anschliessend bei 160°/0,01 Torr sublimierte, farblose Probe (Schmp. 174–175°) charakterisiert: schwerlöslich in apolaren Lsgm., löslich in H₂O. IR (Nujol): 3320/3130, 1670/1625 (br.). ¹H-NMR (D₂O): 1,72 (*s*-artiges *m*, 3 H); 2,20–2,55 (*m*, 8 H); 5,27 (*t*-artiges *m*, 1 H). Anal. ber. für C₉H₁₆N₂O₂: C 58,67, H 8,75, N 15,21; gef.: C 58,62, H 8,79, N 14,99.

Orientierende Versuche über den Verlauf elektrophiler Additionsreaktionen an die (C=C)-Bindung von 9 und 10. a) 107 mg (0,50 mmol) **9** in einem Gemisch von 1,5 ml CCl₄ und 1 ml CHCl₃ bei –15° mit 80 mg (0,025 ml; 0,5 mmol) Br₂ versetzt; nach 15-min. Rühren bei –10° Lsgm. i.V. bei RT. entfernt: 156 mg farbloses Öl. IR: int. Banden bei 1725/1765 (γ -Lacton-(C=O)).

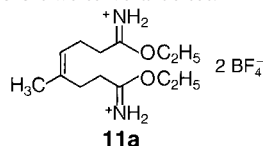
b) Zu einem Gemisch von 107 mg (0,50 mmol) **9** und 85 mg (0,55 mmol) Ag-isocyanat in 0,6 ml H₂O-freiem Et₂O bei –20° unter Lichtausschluss und Rühren während 2 Std. eine Lsg. von 130 mg (0,5 mmol) I₂ in 2 ml H₂O-freiem Et₂O zugetropft und das Gemisch weitere 3 Std. bei –20° gerührt, das farblose Gemisch durch *Celite* filtriert und das Lsgm. bei RT. entfernt: 140 mg gelbliches Öl. IR: keine Bande um 2250, Bande mittlerer Intensität bei 1767 neben intensiver Bande bei 1730. Analog bei 0° und 25° durchgeführte Ansätze führten zu Rohprodukten, in deren IR eine Isocyanat-Bande bei 2250 mit geringer Intensität, und die γ -Lacton-Bande um 1765 mit mittlerer Intensität auftraten.

c) Zu einer Lsg. von 93 mg (0,50 mmol) **10** in 5 ml Eisessig unter Rühren bei RT. 1,0 ml (0,5 mmol) einer Lsg. von 0,25 ml Br₂ in 10 ml Eisessig getropft, das Gemisch während 50 Min. gerührt (bleibende Gelb-Färbung), nach Entfernung des Lsgm. i.V. (*ca.* 30°) in H₂O aufgenommen und 4mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Das IR-Spektrum des Rohprodukts (50 mg) zeigte nebst den Banden der primären Amid-Gruppierung (3480/3370_w, 1680_s, 1580_m) eine γ -Lacton-Bande bei 1760 deren Intensität nahezu gleich wie jene der Amid-(C=O)-Bande war (*Infracord*, approx. Werte).

d) 100 mg (0,54 mmol) **10** durch Erwärmen in 60 ml H₂O-freiem Dioxan gelöst, bei RT. unter Rühren tropfenweise mit 3,35 ml (0,54 mmol) einer 0,163_N Lsg. von Br₂ in CH₂Cl₂ versetzt (Bildung eines farblosen Niederschlags), nach 1 Std. Weiterrühren mit H₂O versetzt und das Produkt 3mal mit CH₂Cl₂ extrahiert: 131 mg leicht gelbliches Öl; das IR-Spektrum zeigte neben den unter *c* erwähnten Banden der primären Amid-Gruppierung die γ -Lacton-Bande in hoher Intensität. Ein Rohprodukt mit ähnlichem IR-Spektrum (1768_s, 1678_s), 1590_m) ergab die Bromierung von **10** in H₂O bei *ca.* 5°.

10 → **11**: (Z)-4-Methyloct-4-endiimidsäure-diethylester **11**. 10,0 g (54,3 mmol) **10** wurden in *ca.* 400 ml CH₂Cl₂ (einmal destilliert über CaCl₂, einmal über P₂O₅) suspendiert und unter kräftigem Rühren mit 76,6 ml (125 mmol) einer frisch hergestellten, 1,63_N Lsg. von Et₃O · BF₄⁶⁴) in CH₂Cl₂ versetzt. Nach 1 Std. Rühren bei RT. war alles gelöst und nach weiteren 10–15 Min. begann das Reaktionsprodukt auszukristallisieren. Man rührte weitere 2–3 Std. bei RT., belies über Nacht bei –20° und nutschte hierauf das Kristallinat nach Aufwärmung auf RT. durch eine Glasfilternutsche ab. Nach Waschen mit Et₂O und Trocknung an der Luft während 10 Min. erhielt man 19,4 g (86%) **11a** als farblose Kristalle. Schmp. 117–118°. IR (Nujol): 3360, 3200, 1700_s, 1595_m.

Das Salz wurde normalerweise sofort weiterverarbeitet.



Zur Freisetzung von **11** wurden 19,45 g (46,8 mmol) in 800 ml CH₂Cl₂ suspendiert, bei 0° mit 28 ml einer eiskalten 5_N wässr. K₂CO₃ Lsg. (140 mmol) versetzt und das Gemisch unter äusserer Eiskühlung während 6–7 Min. kräftig geschüttelt, wobei sich das KBF₄ als gallertige Masse an der Kolbenwand festsetzte. Man dekantierte die Lsg. ab und wusch sie 2mal mit Eiswasser; die wässr. Phasen schüttelte man 2mal mit dem gleichen CH₂Cl₂, mit welchem man zuvor den gallertigen KBF₄-Rückstand wusch. Nach Trocknung der CH₂Cl₂-Lsg. (Na₂SO₄), Entfernung des Lsgm. im RV. (Badtemp. <40°) und anschliessend während 1 Std. i. HV. wurden 11,02 g (98% bezüglich **11a**) **11** als farbloses Öl erhalten. IR: 3330_w (NH), 1642_s, 1100_s (Imidoester-Gruppe). ¹H-NMR (CCl₄): 1,23 (*t*, *J* = 7, 6 H); 1,68 (*s*-artiges *m*,

⁶⁴) Zweimal aus CH₂Cl₂ durch Et₂O umgefälltes, i. HV. 0,5 Std. bei 65° getrocknetes, kristallines Material, hergestellt nach [19a].

3 H); 2,08–2,30 (*m*, 8 H); 4,02 (*q*, *J* = 7, 4 H); 5,08 (*t*-artiges *m*, 1 H); 6,3–7,2 (br. *m*, 2 H); keine Signale von Verunreinigungen.

Beim Versuch, den Diimidoester i. HV. zu destillieren, fand teilweise Zersetzung statt. Wie IR-Tests zeigten, veränderte sich die Verbindung auch beim Aufbewahren ohne Lsgm.; hingegen blieben verdünnte Lsg. in CH₂Cl₂ oder CHCl₃ beim Aufbewahren bei 0° bis zu 3 Wochen nahezu unverändert.

11a → **9b** → **9a**: *Stufenweise Hydrolyse von 11a*. 3,49 g **11a** (Schmp. 117°) löste man bei RT. in einem Gemisch von 60 ml H₂O und 3 ml 0,1N HCl. Nach bereits ca. 5 Min. erschien eine Trübung, die man durch Zugabe von 30 ml Dioxan zum Verschwinden brachte. Bei neuerlicher Trübung wurde wieder Dioxan zugegeben, bis schliesslich nach 1,5 Std. und Verwendung von insgesamt 90 ml Dioxan die Lsg. klar blieb. Nach insgesamt 8stündiger Reaktionsdauer bei RT. entfernte man den Hauptteil des Dioxans im RV. (Badtemp. ca. 35°), nahm hierauf in Et₂O auf und erhielt nach Waschen mit ges. NaHCO₃-Lsg. und NaCl-Lsg. 1,980 g (97%) eines farblosen, flüssigen Rohprodukts, dessen IR-Spektrum sich als nahezu identisch mit jenem des nachfolgend destillierten Materials erwies, insbesondere keine Anzeichen einer Amid-(C=O)-Gruppe zeigte. Nach Destillation des Rohprodukts in einem Vigreux-Kolben (Sdp. 91–92°/0,05 Torr): 1,486 g (73%) von **9b** als farbloses Öl. *n*_D²⁰ = 1,4505; GC-einheitlich (Silicon, 190°, ca. 1200 theor. Böden). Stimmende C,H-Analysenwerte. IR: einheitliche (C=O)-Bande bei 1723.

1,0 g (4,13 mmol) dieses Materials wurden in einem Gemisch von 24 ml 2N KOH und 47 ml MeOH 5 Std. unter N₂ am Rückfluss erhitzt. Nach gleicher Aufarbeitung wie bei der oben beschriebenen Hydrolyse **9** → **9a**: 764 mg Rohprodukt (Schmp. 92–93°); nach Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Hexan 706 mg (92,5%).

Zur Charakterisierung gelangte eine 4mal umkristallisierte Probe. Schmp. 95°. Stimmende C,H-Analysenwerte, nach Schmp., Mischschmp., IR- und NMR-Spektrum identisch mit der aus **9** gewonnenen Disäure **9a**.

11 → (**12**) → **13**: (*Z*)-4,5-Epiminooctandisäure-diethyl-ester (Aziridin-Derivat **13**). a) *Bromierung*. Zu 11,9 g (49,5 mmol) **11** in 410 ml CH₂Cl₂ wurden innert 75 Min. im Eisbad unter starkem Rühren 271 ml einer 0,182N Lsg. von Br₂ (49,4 mmol) in CH₂Cl₂ getropft; dabei blieb erst gegen Ende des Zutropfens eine schwache Gelb-Färbung bestehen⁶⁵). Hierauf wurde das Eisbad entfernt und weitere 45 Min. gerührt, wobei die Lsg. leicht gelblich blieb (in einigen Ansätzen nahezu farblos). Man kühlte die Lsg. auf 0° und schüttelte sie kräftig mit 15 ml einer auf 0° vorgekühlten 5N K₂CO₃-Lsg. (75 mmol) während 7 Min., wobei sich gallertiges K₂CO₃ abschied. Man dekantierte in einen Scheidetrichter, wusch die Lsg. 2mal mit eiskaltem destilliertem H₂O, anschliessend das Waschwasser 2mal mit jenem CH₂Cl₂, mit welchem man vorher die gallertige K₂CO₃-Masse nachextrahierte. Nach Trocknung der CH₂Cl₂-Lsg. und Entfernung des Lsgm. im RV. blieben 16,0 g rohes Bromierungsprodukt **12** (+**14**) (vgl. Formelbilder in *Fussnote 8*) als gelbgefärbtes Öl, welches (nach IR-Kontrolle) sofort in dem unten beschriebenen Hydrolyse-Ansatz eingesetzt wurde.

*Daten des rohen Bromierungsprodukts 12 (+14)*⁶⁶) aus einem analog verlaufenen Ansatz: IR⁶⁶): 3300w (NH), intensive, einheitliche Fünfring-Imidoester-Bande bei 1638, schwache Ester-(C=O)-Bande um 1720 (wechselnde, aber durchwegs schwache Intensität bei anderen Ansätzen), charakteristisches

⁶⁵) Dieses Verhalten erwies sich in einer grossen Anzahl von Ansätzen als zuverlässiges Kriterium für das gute Gelingen der kritischen Reaktion. Aus Ansätzen, bei denen die Färbung der Reaktionslg. bereits in der ersten Phase des Zutropfens bestehen blieb und die Reaktionslg. am Ende tief gelb gefärbt war, konnten jeweils nur geringe Mengen des Aziridin-Derivats **13** gewonnen werden. Eine Voraussetzung für das Gelingen der Reaktion schien eine gute Qualität des in der Alkylierungsstufe **10** → **11** verwendeten Et₃O · BF₄ zu sein.

⁶⁶) Zum Vergleich: *O*-Ethyl-imidoester aus Pyrrolidin-2-on (Fünfring-Imidoester): IR (CHCl₃): 1645s (C=N), charakteristisches scharfes Bandenpaar bei 1377*m*/1335s, 1030*m* (C–O). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,31 (*t*, *J* = 7, Me); 1,66–2,65 (*m*, 2 CH₂); 3,68 (*t*-oides' *m*, *J* ≈ 7, CH₂N); 4,20 (*q*, *J* = 7, CH₂O). *O*-Ethyl-imidoester aus δ-Valerolactam (Sechsring-Imidoester): IR (CHCl₃): 1675s (C=N), 1370s/1337*m*/1325*m* (Intensität in dieser Reihenfolge abnehmend), 1035s (C–O). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,24 (*t*, *J* = 7, Me); 1,40–1,90 (*m*, CH₂CH₂); 2,0–2,30 (*m*, CH₂C=N); 3,47 (*t*-oides' *m*, *J* ~ 5, CH₂N); 4,02 (*q*, *J* = 7, CH₂O). Der Unterschied in der Lage der (C=N)-IR-Bande ist diagnostisch zuverlässig, vgl. die IR-Spektren sämtlicher in dieser Arbeit hergestellten Fünfring- und Sechsring-Imidoester-Derivate.

scharfes Bandenpaar bei 1380*m*, 1339*s*, Imidoester-(C=O)-Banden bei 1100*s* (aliph.) und 1035*m* (cyclische Imidoester-Gruppe). ¹H-NMR (CCl₄): 1,26 (*t*, *J* = 7, Me), 1,30 (*t*, *J* = 7, Me), 1,34 (*s*, Me) (alle Me-Signale: 8,1 H); (CH₂)-Signalhaufen bei 1,53–2,70 (8,8 H); 4,05 (*q*, *J* = 7, CH₂O) überlagert durch *q* bei 4,16 (*J* = 7, CH₂O) und *m* (CHBr) um 4,1 (5,2 H); 6,2–7,1 (br. *m*, NH, ca. 1,2 H); CH₂Cl₂-*s* bei 5,30 (ca. 0,2 H). In CH₂Cl₂ gelöst, hielt sich **12** bei –20° während 4 Wochen unverändert (IR).

b) *Hydrolyse und Ringschluss zum Aziridin-Derivat 13*. 17,2 g⁶⁷) (ca. 54 mmol) rohes **12** wurden in einem Gemisch von 200 ml Dioxan, 20 ml H₂O und 160 ml 1*N* H₂SO₄ bei RT. 3 1/4 Std. gerührt. Durch 2maliges Ausschütteln mit je 0,5 l Et₂O trennte man vorerst den Neutralteil ab (vgl. *a* und *d*), wobei man die etherischen Lsgn. einmal mit 1*N* H₂SO₄ wusch, die Waschlg. mit der wässr. Reaktionslg. wieder vereinigte und letztere dann auf basischen Anteil aufarbeitete. Hierzu sättigte man die saure Lsg. mit festem Na₂CO₃, liess 5 Min. bei RT. stehen und extrahierte die basischen Reaktionsprodukte durch 4maliges Ausschütteln mit CHCl₃. Nach einmaligem Waschen mit H₂O und Entfernung des Lsgm. i.V. erhielt man 10,4 g (ca. 75% bez. auf rohes **11**) gelbbraun gefärbtes Öl, dessen IR- und NMR-Spektrum nahezu identisch waren mit den Spektren des nachfolgend beschriebenen, reinen Aziridin-Derivats.

9,4 g dieses Materials wurden zwecks Befreiung von eventuell vorhandenen, restlichen Bromid-Komponenten⁶⁸) in 90 ml H₂O-freiem MeCN mit 1,4 g EtONa bei RT. 45 Min. gerührt. Man nahm in Et₂O/CH₂Cl₂ 2:1 auf, wusch 4mal mit Eiswasser und entfernte das Lsgm. i.V. Die Destillation des Rohprodukts (7,8 g) aus einem *Hickman*-Kolben unter N₂ lieferte 7,237 g (58% bez. auf rohes **11**) **13** als farbloses Öl. Sdp. 110–102°/0,01 Torr⁶⁹). *n*_D²² = 1,4567. IR: identisch mit jenem der in einem Voransatz zur Charakterisierung gelangten, DC⁷⁰)-einheitlichen Analysenprobe. IR: 3300*sw*, 1722*s*, 860*m*. ¹H-NMR (CCl₄): 0,40 (*s*, NH); 1,22 (*s*, 3 H); 1,26 (*t*, *J* = 7, 6 H); 1,45–1,90 (*m*, 4 H); 2,17–2,52 (*m*, 4 H); 4,08 (*q*, *J* = 7, 4 H). Anal. ber. für C₁₃H₂₃NO₄: C 60,68, H 9,01, N 5,44; gef.: C 60,39, H 9,12, N 5,42.

c) *Bestimmung der bei der Bromierungsstufe freigesetzten Bromid-Ionen*. In zwei Bromierungsansätzen, die analog dem oben beschriebenen Ansatz durchgeführt wurden, löste man die gallertige K₂CO₃-Phase mit den beiden Waschwasser-Portionen, säuerte mit HNO₃ an, versetzte mit wässr. AgNO₃-Lsg. und bestimmte den AgBr-Niederschlag nach Trocknung zur Gewichtskonstanz gravimetrisch. Bei einem von 11,620 g (48,3 mmol) **11** und 48,3 mmol Br₂ ausgegangenen Ansatz erhielt man 7,784 g (41,5 mmol, 85,7%) AgBr. In einem zweiten Ansatz wurde 85,0% der theoretischen Menge AgBr isoliert.

d) *Isolierung des Bromolactam-esters 15* (Formelbild in *Fussnote* 8). Die Aufarbeitung des oben unter *b* erwähnten Neutralteils (etherische Extrakt-Lsg.) lieferte 4,6 g eines gelbbraun gefärbten Öls, aus dem sich nach Zusatz von Et₂O 0,780 g (ca. 5% bez. auf **11**) farblose Kristalle von **15**, Schmp. 104–105°, gewinnen liessen; eine 3mal aus CH₂Cl₂/Et₂O umkristallisierte Probe zeigte: Schmp. 112–113°. IR: 3400*w* (scharf), 3320–3200*w* (br.), 1726*s*, 1664*s* (Sechsring-Lactam⁷¹). ¹H-NMR: 1,27 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,60–2,80 (*m*, 11 H inkl. Me-*s* bei 1,86); 3,08 (*dd*, *J* = 7, 11, 1 H); 4,16 (*q*, *J* = 7, 2 H); 7,1 (br. *s*, 1 H). Anal. ber. für C₁₁H₁₈BrNO₃: C 45,22, H 6,21, Br 27,35, N 4,79; gef.: C 45,06, H 6,07, Br 27,41, N 4,86.

Die Mutterlauge des Neutralteils zeigte in der (C=O)-Region des IR-Spektrums eine intensive Bande um 1730, nebst schwachen Sch. um 1770 (*γ*-Lacton?) und 1660 (*δ*-Lactam?). Versuche zur Destillation i. HV. führten zu Zersetzung. Das Material wurde nicht weiter untersucht. Die Umsetzung

⁶⁷) 16,0 g aus dem oben beschriebenen Bromierungsansatz und 1,2 g aus einem analog durchgeführten Voransatz.

⁶⁸) Direkte Destillation des Aziridin-Derivats in Voransätzen führte zu einem Material, dessen IR-Spektrum eine zusätzliche Fremdbande bei 1680 cm⁻¹ aufwies (Lactam-Bildung unter dem Einfluss von HBr-Spuren?).

⁶⁹) In späteren Ansätzen wurde festgestellt, dass eine Destillation über wenig fester KOH am wenigsten Zersetzungsprodukte erzeugt.

⁷⁰) Silicagel, AcOEt/MeOH 4:1, Bromphenolblau/AcOH.

⁷¹) Alle in dieser Arbeit angetroffenen Sechsring-Lactame haben ihre IR-(C=O)-Bande um 1660 cm⁻¹, die Fünfring-Lactame um 1700 cm⁻¹ (in CHCl₃ oder Nujol); vgl. z. B. [64].

von **15** mit $\text{Et}_3\text{O} \cdot \text{BF}_4$ führte zu einem öligen Imidoester-Derivat (IR: keine NH-Bande; 1725 (Ester), 1680 (Sechsring-Imidoester⁶⁶)), dessen säurekatalysierte Hydrolyse (gleiche Bedingungen wie unter *b* bei der Hydrolyse des rohen Bromierungsproduktes) 35–40% kristallisierten Neutralteil ergab (Schmp. 112°), der mit **15** identisch war. Die Aufarbeitung des basischen Anteils aus der sauren wässr. Lsg. mit Na_2CO_3 (wie oben) lieferte ein Öl, aus welchem sich nach Stehenlassen bei RT. weitere 30–35% von **15** (insgesamt ca. 65–75%) abtrennen liessen. Behandelte man indessen diesen basischen Anteil nach der Aufarbeitung mit Na_2CO_3 gesamthaft sofort mit EtONa in MeCN (gleiche Bedingungen wie bei der Darstellung von **13** aus **12**), so liessen sich durch direkte Kristallisation ca. 20% **12** und nach Destillation der Mutterlauge ca. 10–15% **13** gewinnen.

Reaktionen in Fig. 6. 13 → 9b. Konfigurationsnachweis für 13 durch Nitrosierung. Zu einer Lsg. von 1,219 g (4,76 mmol) über einer Spur fester KOH destilliertem **13** und 475 mg (4,66 mmol) Et_3N in 30 ml H_2O -freiem Et_2O wurden bei ca. -70° unter Ausschluss von Licht und unter Rühren 32,2 ml einer 0,146M Lsg. von NOCl in Et_2O (4,66 mmol) getropft. Nach weiterem 5 Min. Rühren bei ca. -70° entfernte man die Kühlung und liess die Temp. der gelben Lsg., die einen Niederschlag von $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ enthielt, unter Rühren auf RT. ansteigen. Dabei trat bei ca. -10° bis 0° Entfärbung ein. Nach Entfernung des Niederschlags durch Filtration über *Celite* wusch man die etherische Lsg. einmal mit 1N HCl (Eiskühlung) und anschliessend mit H_2O . Als Rohprodukt wurden 1,08 g (94,8%) gelbliches Öl erhalten, das nach GC (sowohl *Apiezon-L*-, als auch *Emulphor-O*-Kolonnen, ca. 1200 theor. Böden, 190°) einheitlich war. Zur Charakterisierung wurde im Kugelrohr ($100^\circ/0,001$ Torr) destilliert. $n_D^{20} = 1,4503$. Nach IR- und NMR-Spektrum identisch mit dem durch Hydrolyse von **11** gewonnenen **9b**. $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): 1,24 (*t*, $J = 7, 6$ H); 1,68 (*d*, $J = 1, 3$ H); 2,10–2,40 (*m*, 8 H); 4,05 (*q*, $J = 7, 4$ H); 5,08 (*t*-artiges *m*, 1 H). Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C 64,44, H 9,15; gef.: C 64,58, H 9,08. Die NMR-Spektren von Rohprodukt und Destillat waren identisch. Bei der alkalischen Hydrolyse von 822 mg dieses Diethyl-esters (Verfahren vgl. oben) wurden 537 mg (85%) kristallisierte rohe Disäure (Schmp. $91-93^\circ$) erhalten. Nach 2maligem Umkristallisieren aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$: 500 mg (79%) farblose Kristalle. Schmp. $94-96^\circ$. Nach Schmp., Mischschmp., IR- und NMR-Spektrum identisch mit der durch Hydrolyse des Dimethyl-esters gewonnenen Disäure **9a**.

Modellversuche über den sterischen Verlauf der nitrosylierenden Deaminierung von Aziridinen (vgl. auch [22]). *trans-2,3-Diphenylaziridin*. Hergestellt aus *rac-erythro-2-Amino-1,2-diphenylethanol* [65] mit H_2SO_4 und anschliessend mit wässr. KOH [66], Ausb. 29% (Details vgl. [3]). Schmp. 46° [67]. Charakterisiert durch Verbrennungsanalyse, IR- und NMR-Spektrum; DC-einheitlich.

cis-2,3-Diphenylaziridin. Hergestellt aus *rac-erythro-2-Amino-1,2-diphenylethanol* [65] durch Umsetzung mit PCl_5 [67] und anschliessend mit Hydrazin [68]. Schmp. 84° [67]. Charakterisiert durch Verbrennungsanalyse, IR- und NMR-Spektrum, DC-einheitlich.

Die Umsetzung der beiden diastereoisomeren Diphenylaziridine mit NOCl wurde analog durchgeführt wie die oben beschriebene Nitrosylierung **13** → **9b**: 195 mg (1,0 mmol) *trans*- bzw. *cis*-2,3-Diphenylaziridin, 101 mg (1,0 mmol) Et_3N in 20 ml Et_2O und 6,85 ml (1,0 mmol) einer 0,146M Lsg. von NOCl in Et_2O .

a) *Aus trans-2,3-Diphenylaziridin*: 162 mg (92%) kristallisiertes Rohprodukt. Schmp. $119-122^\circ$. 3mal umkristallisiert aus EtOH: 156 mg (87%) gaschromatographisch und verbrennungsanalytisch reines *trans*-1,2-Diphenylethen. Schmp. $123-124^\circ$. Identifiziert durch IR- und NMR-Spektrum; NMR-*Singulett* der Vinyl-Protonen bei 7,00 ppm in CDCl_3 . Die Rohprodukte zweier analog durchgeführter Ansätze enthielten keine im NMR-Spektrum und GC erkennbaren Mengen des *cis*-Isomeren.

b) *Aus cis-2,3-Diphenylaziridin*: 155 mg (86%) schwach-gelbliches, öliges Rohprodukt, das im anal. GC neben einem einheitlichen Hauptpik einen dem *trans*-Stilben entsprechenden Nebenpik höherer Retention aufwies, dessen Intensität weniger als 2% des Hauptpiks betrug. Das Produkt war nach Destillation im Kugelrohr (Sdp. $65-70^\circ/0,001$ Torr) analytisch rein (stimmende Verbr.-Analyse) und erwies sich nach IR- und NMR-Spektrum als einheitliches *cis*-1,2-Diphenylethen (NMR-*Singulett* der Vinyl-Protonen bei 6,58 ppm in CDCl_3 ; das entsprechende Signal des *trans*-Stilbens war nicht erkennbar).

Reaktionen in Fig. 7. Umsetzungen ausgehend von 12 (12 → 17 → 18 und 19). Die in einem von 11,6 g (48,3 mmol) **11** ausgehenden Bromierungsansatz gewonnene CH_2Cl_2 -Lsg. von rohem **12** wurde im RV.

auf ca. 300 ml eingeengt und unter Lichtausschluss und starkem Rühren mit 180 ml einer 0,83M Lsg. von AgBF_4 in $\text{Benzol}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ⁷²⁾ (149,5 mmol; 3,1 Äquiv.) versetzt, wobei sofort ein AgBr -Niederschlag ausfiel. Nach ca. 1 Std. Rühren bei RT. wurde auf 0° gekühlt, mit 22,5 ml vorgekühlter 5N K_2CO_3 -Lsg. während 6 Min. bei 0° kräftig geschüttelt, abdekantiert und analog der Aufarbeitung der Bromierung von **11** gewaschen. Da sich in Vorversuchen gezeigt hatte, dass nach solcher Behandlung das Material noch bromidhaltig war, wurde die Behandlung mit 100 ml 0,83M AgBF_4 -Lsg. analog wie oben wiederholt, wobei noch ein deutlicher AgBr -Niederschlag resultierte. Nach gleicher Aufarbeitung wurden 11,04 g eines dunkel gefärbten Öls erhalten; dieses wurde 2mal aus einem *Claisen*-Kolben rasch destilliert (7,46 g gelbliches Öl; Sdp. 110–120°/0,1–0,5 Torr) und anschliessend aus einem *Vigreux*-Kolben fraktioniert.

Fraktion A: 5,245 g (45%). Sdp. 90–95°/0,05 Torr. Nach GC (Silicon, 190°) zu ca. 85–90% aus der Hauptkomponente **17** bestehend (5 Nebenkompenten). IR: 1655s, Sch. bei ca. 1675m und ca. 1715w, keine Bande in der NH-Region. ¹H-NMR: 1,23 (t, J = 7, 2 Me); 1,37 (s, Me); 1,5–1,9, 2,0–2,4(2 unaufgelöste Signalhaufen); 4,15 (q, J = 7, CH_2O); schwache Untergrundsignale um 4,1 und 0,8–1,5 ppm, Int.-Verhältnis der Me-, CH_2 - und CH_2O -Signalbereiche 9,03 : 9,04 : 3,94.

Fraktion B: 1,2 g. Sdp. 100–112°/0,05 Torr. Nach GC ein Gemisch aus 30–40% **17** und 5 weiteren Komponenten höherer Retention.

17 → **18**: Eine Lsg. von 181 mg der oben beschriebenen *Fraktion A* (= **17**) in 4 ml Dioxan und 4 ml 1N H_2SO_4 liess man 5,5 Std. bei RT. stehen, entfernte hierauf den Hauptteil des Dioxans i.V. und arbeitete auf übliche Weise den Neutralteil auf: 178 mg farbloses Öl, nach wiederholter Destillation im Kugelrohr (Sdp. ca. 130°/0,1 Torr): 140 mg (71%) **18** als farbloses, dünnflüssiges Öl, nach GC zu ca. 98% einheitlich (Silicon; 190°). IR: einheitliche (C=O)-Bande bei 1725. ¹H-NMR (CCl_4): 1,25 (t, J = 7, 6 H); 1,60–2,80 (m inkl. scharfes Me-s⁷³⁾ bei 2,20, 12 H); 4,14 (q, J = 7, 4 H). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C 60,44, H 8,58; gef.: C 60,47, H 8,57.

17 → **19**: Eine Lsg. von 373 mg der oben beschriebenen *Fraktion A* (entsprechend ca. 1,4 mmol **17**) in 11 ml frisch destilliertem PhCH_2OH wurde 3 Std. auf 90° erwärmt, hierauf das Lsgm. im RV. bei ca. 100° entfernt und der Rückstand ca. 3 Std. bei 70–75°/0,4 Torr belassen: 511 mg Benzyl-diimidoester als gelbliches Öl: IR: 1660s, Sch. bei 1680m und 1725w, keine NH-Bande.

Das Rohprodukt wurde in 27 ml AcOEt in Gegenwart von 511 mg vorhydrierter 10proz. Pd-Kohle bei RT. hydriert; nach 25 Min. waren ca. 70%, nach 2 Std. ca. 80% (57 ml) H_2 aufgenommen. Nach Abfiltrieren vom Katalysator digerierte man letzteren in ca. 25 ml warmem MeOH und isolierte aus der methanolischen Lsg. 139 mg kristallisiertes Rohprodukt, welches nach Abtrennung CHCl_3 -unlöslicher Anteile durch Kristallisation aus $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$ 92 mg (36%) farblose Kristalle von **19** vom Schmp. 203–205° lieferte. Der Rückstand der AcOEt -Lsg. (142 mg) war ölig und ergab durch Kristallisation aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ weitere 27 mg (10%) bräunlich gefärbtes **19**. Schmp. 194–203°. Zur Charakterisierung gelangte eine 4mal umkristallisierte und anschliessend bei 160°/0,05 Torr sublimierte Probe. Schmp. 211–212° (identische IR-Spektren vor und nach der Sublimation). IR (Substanz schwerlöslich): 1670m, 1645s. IR (Nujol): 3140m, 1670m, 1640s. MS (240°, 70 eV): 182 (6, M^+), 124 (100). Anal. ber. für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C 59,32, H 7,74, N 15,37; gef.: C 59,08, H 7,83, N 15,32.

Reaktionen in Fig. 8. **13** → (**20** + **21**) → **23** + **24**: *Umsetzung von 13 mit NaN_3* . Zu einer Lsg. von 5,20 g (ca. 20 mmol) undestilliertem **13** in 80 ml MeOH gab man eine Lsg. von 17,0 g (262 mmol) NaN_3 in 60 ml H_2O , tropfte zur klaren Lsg. langsam 26 ml 1N H_2SO_4 und rührte das Gemisch anschliessend 14 Std. bei RT. (Niederschlag von Na_2SO_4 nach ca. 5 Min.). Die Aufarbeitung mit CH_2Cl_2 und H_2O ergab 5,0 g gelblich gefärbtes Öl; dieses wurde in wenig $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$ gelöst und die Lsg. ca. 2 Std. bei ca. 0° belassen, wobei sich 0,58 g (11%) des Nebenprodukts **24** in Form farbloser Nadeln, Schmp. 107–110°, ausschieden (nach Umkristallisation aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$: 0,52 g; Schmp. 110–112°; Charakterisierung vgl. unten). Das verbliebene Material der Mutterlauge belies man in CH_2Cl_2 2 Tage bei RT. und anschliessend 16 Tage bei ca. 0° und kristallisierte hierauf das Reaktionsprodukt aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}/$

⁷²⁾ Hergestellt in Anlehnung an die Vorschrift von *Meerwein et al.* [69], jedoch unter Verwendung von Benzol statt MeNO_2 als Lsgm., vgl. Fussnote 21 in [70].

⁷³⁾ Das entsprechende Me-s des Epoxids aus Diethyl-ester **9b** liegt bei 1,28 ppm.

Hexan: 2,90 g (56%) von **23**. Schmp. 93–95°. Zur Charakterisierung gelangte eine mehrmals umkristallisierte Probe vom Schmp. 98–99°. IR: 3430w/3180 (NH), 2110s (N₃), 1722s (Ester), 1690s (Fünfring-Lactam). ¹H-NMR: 1,30 (t, *J* = 7, Hauptsignal enthält Me-s, 6 H); 1,47–2,70 (m, 8 H); 3,29 (dd, *J* = 10 und 2, CHN₃); 4,18 (q, *J* = 7, CH₂O); 7,42 (br. s, NH). Anal. ber. für C₁₁H₁₈N₄O₃: C 51,95, H 7,14, N 22,03; gef.: C 52,18, H 7,17, N 22,05.

Zur Charakterisierung des Nebenprodukts (Sechsring-Lactam **24**) gelangte eine 3mal umkristallisierte Probe. Schmp. 112–113°. IR: 3410w, 3310w, 3230m (NH); 2105s (N₃); 1725s (Ester); 1662s (Sechsring-Lactam). ¹H-NMR: 1,27 (t, *J* = 7, 3 H); 1,50 (s, 3 H); 1,65–2,70 (m, 8 H); 3,26 (br. dd, *J* ≈ 9, 3, CHN); 4,17 (q, *J* = 7, CH₂O); 7,0 (br., NH). Anal. ber. für C₁₁H₁₈N₄O₃: C 51,95, H 7,14, N 22,03; gef.: C 52,00, H 7,12, N 22,04.

Zum Vorgehen bei der Vorbereitung von Nachschubmengen von **23** vgl. oben.

13 → (**20** + **21**) → **22**: *Direkte Hydrierung des Gemisches der Amino-azido-diester 20/21*. 208 mg des bei der Umsetzung von **13** mit NaN₃ erhaltenen, öligen Rohprodukts, **20/21**, wurden *sofort* nach Aufarbeitung in 5 ml EtOH in Gegenwart von 68 mg 10proz. Pd-Kohle während 4 Std. bei RT. hydriert (keine N₃-Bande im IR-Spektrum des rohen Hydrierungsprodukts). Nach Entfernung des Katalysators durch Filtration über Na₂SO₄/Celite, wusch man 3mal mit heissem EtOH nach und saugte das Lsgm. ab: 170 mg farbloses Öl, aus dessen Lsg. in wenig CH₂Cl₂ über Nacht 60 mg farblose Kristalle ausschieden. Das Material der Mutterlauge erhitze man in 20 ml Anisol 70 Min. am Rückfluss; nach Entfernung des Lsgm. i.V. fielen weitere 52 mg Kristallite an. Nach Sublimation der vereinigten Kristallite bei 260°/0,02 Torr: 93 mg (ca. 75% bezogen auf **20/21**) farblose Kristalle. Schmp. 317⁷⁴). Nach IR (Nujol) und Mischschmp. identisch mit dem aus **24** gewonnenen Sechsring-dilactam **22** (vgl. unten).

24 → **22**: 1,016 g (4,0 mmol) von **24** (Schmp. 110°) wurde in 25 ml EtOH in Gegenwart von 350 mg 10proz. Pd-Kohle bei RT. 2,3 Std. hydriert, wobei man das Hydriergefäß jede halbe Std. 5 Min. mit H₂ spülte (Entfernung des bei der Reaktion gebildeten N₂; Kriterium für Vollständigkeit der Hydrierung: keine N₃-Bande in IR). Nach Entfernung des Katalysators durch Abnutschen über Celite und nochmaligem Nachwaschen mit EtOH wurde sofort das Lsgm. eines kleinen Anteils des Filtrats i. HV. bei RT. abgesaugt (ca. 10 Min.) und unmittelbar darauf das NMR aufgenommen. ¹H-NMR: 1,22 (s, Me); 1,26 (t, *J* = 7, Me); 1,46–2,75 (m, 10 H, 4 CH₂ + NH₂); 3,14 (d-artiges m, *J* = 5, CHNCO); 4,15 (q, *J* = 7, CH₂O); 7,30 (br. s, NHCO); Signale von EtOH (ca. 0,5 Mol.-Äquiv.) bei 1,20 (t) und 3,68 (q). Das Spektrum entspricht den Erwartungen des (dem Edukt **24** entsprechenden) Aminolactam-esters. Das Lsgm. des Hauptanteils des Filtrats wurde nach 3 Std. abgesaugt und der teilweise unlösliche (d.h. teilweise bereits cyclisierte) Rückstand in CH₂Cl₂ 2 Tage bei RT. stehen gelassen: 677 mg (93%) farbloser Niederschlag. Schmp. 311–313⁷⁴). 100 mg dieses Materials sublimierte man bei 245°/0,003 Torr: 98 mg farblose Kristalle **22**. Schmp. 312–313⁷⁴), unverändert nach nochmaliger Sublimation. Die Substanz war in H₂O leicht löslich, hingegen nahezu unlöslich in unpolaren org. Lsgm. IR (Nujol): 3200s, 3260w (Sch.); 1675s, 1655s, 1620m. ¹H-NMR (D₂O): 1,40 (s, 3 H); 1,75–2,60 (m, 8 H); 3,66–3,72 (m, 1 H). MS (240°, 70 eV): 182 (18, M⁺), 98 (100). Anal. ber. für C₉H₁₄N₂O₂: C 59,32, H 7,74, N 15,37; gef.: C 59,27, H 7,82, N 15,17.

23 → **6**: *Fünfring-Dilactam 6*. 200 mg von **23** wurden in 7,2 ml Feinsprit in Gegenwart von 60 mg vorhydrierter 10proz. Pd-Kohle 1,5 Std. bei RT. hydriert (H₂-Aufnahme infolge Bildung von N₂ nicht registrierbar). Das nach Abfiltrieren vom Katalysator (mit heissem Feinsprit nachgewaschen) und Absaugen des Lsgm. gewonnene, farblose Öl (170 mg; keine N₃-Bande im IR, Doppelbande bei 1720/1690) erhitze man 70 Min. am Rückfluss unter N₂ in 12 ml Anisol; nach Entfernung des Lsgm. i.V.: 140 mg kristallisiertes, farbloses Rohprodukt, nach Kristallisation aus (viel) CH₂Cl₂/Et₂O: 108 mg (75%) **6**. Schmp. 231–232°. Nach 3maligem Umkristallisieren Schmp. konstant bei 232–232,5°. Zur Charakterisierung gelangte eine 5mal aus MeOH/CH₂Cl₂/Et₂O umkristallisierte Probe vom gleichen Schmp. IR (Nujol): 3350s (scharf), 3160m (br.); 1710m/1685s ((C=O)-Doppelbande, 'racemoide' Konfiguration⁴⁸). ¹H-NMR (CF₃COOH): 1,51 (s, Me); 2,0–2,1 (Signalhaufen zentriert um 2,3 und 2,7, 8 H); 4,20 (t-artiges m, *J* = 7, 1 H); 8,33 (s, NH); 8,41 (s, NH). MS (240°, 70 eV): 99 (10), 98 (100, C₅H₈NO), 84 (9). Anal. ber. für C₉H₁₄N₂O₂: C 59,32, H 7,74, N 15,37; gef.: C 59,15, H 7,91, N 15,19.

⁷⁴) Im evakuierten Schmp.-Röhrchen.

Das Dilactam **6** ist gut löslich in H₂O, MeOH und CF₃COOH, schwerlöslich in CHCl₃. Bei analogen Ansätzen in grösserem Massstab wurden Ausbeuten von 80–85% erzielt. Anstelle des Erhitzens im Lsgm. konnte die Ringschlussstufe mit gleichem Erfolg auch durch 3tägiges Stehenlassen des rohen Hydrierungsproduktes bei RT. durchgeführt werden.

NMR-Spektrum des intermediären Hydrierungsprodukts (vgl. Fussnote 14). Bei einem von 50 mg **23** ausgegangenen Ansatz saugte man unmittelbar nach der Abtrennung des Hydrierungskatalysators das Lsgm. schonend ab, belies das ölige Produkt (45 mg; im IR keine N₃-Bande, jedoch (C=O)-Doppelbande bei 1720/1690) während 15 Min. i. HV. bei RT. und nahm sofort NMR-Spektren auf. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,20 (s, Me); 1,28 (t, J = 7, Me); 1,52 (s, NH₂)⁷⁵; *m*-Untergrund bis 2,20, isolierte CH₂, 11,9 H; 2,23–2,75 (*m*, 5 H, CH₂CO und CHN); 4,14 (*q*, J = 7, CH₂O); 7,61 (br. s, 1 H); kein *q* um 3,7, d.h. die Probe enthielt kein EtOH. ¹H-NMR (CDCl₃ nach Zusatz von 2 Tropfen CF₃COOH): 1,25 (t, Me); 1,37 (s, Me); 1,70–2,90 (*m*, 8 H); 3,32 (br. *m*, 1 H, CHN⁺); 4,14 (*q*, CH₂); 7,5–9,5 (*m*, mit br. *s* bei 8,3, 3,4 H).

24 → **25**: *Äquilibrierung von 24 und 25*. Eine Lsg. von 2,540 g (10 mmol) **24** in einem Gemisch von 70 ml H₂O-freiem EtOH und 5,7 ml einer 0,352M EtONa-Lsg. (2,0 mmol) wurde 20 Min. unter N₂ bei RT. gerührt. Hierauf goss man auf Eis, extrahierte 3mal mit CH₂Cl₂ und wusch die org. Phasen je 2mal mit Eiswasser: 2,44 g (96%) langsam kristallisierendes Rohprodukt, nach NMR (vgl. unten) ein binäres Gemisch von 70% **25** und 30% **24**. 1,06 g dieses Gemisches wurden an 200 g Alox (neutral, Akt.II) chromatographiert. Die ersten, mit AcOEt eluierten Fraktionen (334 mg) enthielten einheitliches **25**⁷⁶: 275 mg farblose Nadeln nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/Hexan. Schmp. 72–73°, unverändert nach nochmaligem Umkristallisieren. IR: 3430*m*, 3340*w*, 3200*w* (NH), 2105*s* (N₃), 1725*s* (Ester), 1695*s* (Fünfring-Lactam-(C=O)). ¹H-NMR: 1,26 (s), 1,29 (t, J = 7, 6 H); 1,75–2,68 (*m*, 8 H); 3,50–3,83 (*t*-artiges *m*, 1 H); 4,20 (*q*, J = 7, 2 H); 7,1 (br. s, 1 H). Anal. ber. für C₁₁H₁₈N₄O₃: C 51,95, H 7,14, N 22,04; gef.: C 52,24, H 7,36, N 21,93.

Für die Bestimmung der Zusammensetzung des Äquilibrierungsgemisches (vgl. oben) dienen folgende, im Vergleich zu **24** unterschiedlich liegende Signale: *s* der tertiär gebundenen Me-Gruppe bei 1,26 ppm (1,50 bei **24**) und *m* des tertiär gebundenen H-Atoms um 3,6 ppm (um 3,3 bei **24**). Das Rohprodukt (47 mg) eines Rückäquilibrierungsansatzes ausgehend von 51 mg (0,20 mmol) reinem **25** (in 1 ml H₂O-freiem EtOH, 0,02 mmol EtONa enthaltend; 1 Std. bei RT.) enthielt nach NMR 76% **25** und 24% **24**.

25 → **6**: 71 mg (0,28 mmol) **25** (Schmp. 72°) wurden in 2 ml EtOH unter Zusatz von 25 mg 10proz. Pd-Kohle bei RT. hydriert (vgl. **23** → **6**). Das ölige Rohprodukt (55 mg; IR: 1720*s*, 1685*s*) liess man in wenig CH₂Cl₂ 4 Tage bei RT. stehen. Nach Zugabe von Hexan kristallisierten 36 mg (70%) Produkt vom Schmp. 228–230°⁷⁴); nach Sublimation bei 185°/0,001 Torr: 30 mg (59%) farblose Kristalle. Schmp. 230–232°. Nach Mischschmp., IR (Nujol) und DC (Silicagel, AcOEt/MeOH 1:1) identisch mit einer aus **23** gewonnenen Probe von **6**.

Reaktionen in Fig. 10. 6 → **16**: *Umsetzungen des Diimidoesters 16*. Eine Suspension von 3,63 g (20 mmol) **6** (Schmp. 233°) in 150 ml H₂O-freiem CH₂Cl₂ wurde mit 33 ml einer 1,485M Lsg. von Et₃O · BF₄⁶⁴) (49 mmol) versetzt und bei RT. 3,5 Std. gerührt. Dabei ging **6** langsam in Lsg., und anschliessend bildete sich ein kristalliner Niederschlag des Diiminium-Salzes von **16**. Nach Stehenlassen über Nacht bei –20° wurde letzteres abgenutscht: 7,18 g (87%) farblores Pulver⁷⁷). Freisetzung des Diimidoesters durch Schütteln einer Suspension des Salzes in 200 ml CH₂Cl₂ mit 10,4 ml 5M K₂CO₃-Lsg. bei 0–5° während 10 Min. (wie Aufarbeitung von **11**; vgl. **10** → **11**) lieferte 4,4 g farbloses Öl, welches aus einem Hickman-Kolben destilliert wurde: 3,92 g (82,5%). Sdp. 68–70°/0,1 Torr. *n*_D²⁵ = 1,4693. Zur Charakter-

⁷⁵) Vgl. Allylamin in CDCl₃: δ(NH₂) 1,53 ppm (Varian NMR Spectra Catalog I, Nr. 38).

⁷⁶) Nachfolgende AcOEt-Fractionen (112 mg) sowie die anschliessend mit AcOEt/EtOH 10:1 eluierten Fractionen (259 mg) waren Gemische der beiden Lactame (IR). Aus Schlussfractionen (14 mg) wurden durch Kristallisation aus CH₂Cl₂/Hexan 4 mg durch Mischschmp. identifiziertes Edukt (Schmp. 109–111°) isoliert.

⁷⁷) Daten solchen Materials aus einem Voransatz: Schmp. 148–150°. IR (Nujol): 3200*s* (NH), 1655*s* (C=N).

isierung wurde eine Probe im Kugelrohr (70°/0,02 Torr) redestilliert. IR: keine Bande im NH-Bereich, 1643s (Fünfring-Imidoester-(C=N)⁶⁶), 1375m/1336s, 1035m (Fünfring-Imidoester-(C=O)⁶⁶). ¹H-NMR: 1,28 (t, J = 7), 1,31 (s) (3 Me); 1,45–2,78 (m, 8 H); 4,16, 4,18 (2q, J = 7, 2 CH₂O), zum Teil überlagert mit t-artigem m bei 3,92 (J ≈ 6, CHN). MS (240°, 70 eV): 239 (ca. 0,2, [M + 1]⁺), 126 (100), 98 (90). Anal. ber. für C₁₃H₂₂N₂O₂: C 65,51, H 9,31, N 11,76; gef.: C 65,44, H 9,40, N 11,53. pK*(MCS) [63] = 5,24, Titration mit 0,1N HCl; Äquiv.-Gew.: gef.: 237; nach Stehenlassen der titrierten Lsg. 12 Std. bei pH 2,5 (RT.) und Rücktitration mit Me₄NOH: pK*(MCS) = 7,3; Äquiv.-Gew.: gef.: 229 (Hydrolyseprodukt⁷⁸). Mikrotitration in 99,85proz. AcOH [72] mit 0,1N HClO₄: pK*(AcOH) = 9,2 und > 10; Äquiv.-Gew. über beide Titrationsstufen: gef.: 105 (ber.: 119).

In einem orientierenden Versuch ergab die Hydrolyse von **16** in 1N H₂SO₄/Dioxan 1:1 bei RT. (2 Std.) nach Neutralisation der Lsg. und Extraktion im *Kutscher–Stuedel*-Apparat ein kristallisiertes Rohprodukt vom Schmp. 297–307°, das nach NMR-Spektrum (D₂O) ca. 85% **22** und ca. 15% **6** enthielt (vgl. [4], S. 61).

16 → **26**: Ein Gemisch von 1,50 g (6,3 mmol) **16**, 4,90 g (34,7 mmol) NCCH₂COO'Bu und 66 mg (0,65 mmol) Et₃N wurde 88 Std. unter N₂ bei 65–70° belassen. Direkte Kristallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O lieferte 2,57 g (95%) farblos kristallisiertes **26** (Schmp. 229–230°/Zers.), nach Umkristallisation 2,45 g (91%) mit gleichem Schmp. In einem Voransatz war eine 3mal aus CH₂Cl₂/Et₂O umkristallisierte, bei RT./HV. getrocknete Probe (Schmp. 230°/Zers.) zur Analyse gelangt: UV: 268 (4,33), 286 (Sch., 4,19). IR: 2310m (scharfe NH-Bande²³), 2215s (CN), 1665s, 1600s, 1585s (C=O, C=C). ¹H-NMR: 1,40 (s, 3 H); 1,52 (s, 18H); 1,75–2,30 (m, 4 H); 2,80–3,20 (m, 4 H); 3,90–4,22 (m, 1 H); 9,0, 9,2 (2 br. s, je 1 H); zusätzlich enthielt das Spektrum die Signale von CH₂Cl₂ (ca. 0,2 H) bei 5,33 und von Et₂O bei 3,50 (q, ca. 0,3 H) und 1,20 (t). Anal. ber. für C₂₃H₃₂N₄O₄ · 0,1 CH₂Cl₂ · 0,1 C₄H₁₀O (Et₂O): C 63,51, H 7,53, N 12,61; gef.: C 63,59, H 7,70, N 12,60.

16 → **27** + **28**: Bei der Umsetzung von **16** mit 3,0 Mol.-Äquiv. NCCH₂COO'Bu und ca. 0,1 Mol.-Äquiv. Et₃N bei RT. während 72 Std. wurde in mehreren Ansätzen in ca. 75% Ausbeute ein Gemisch von **27** und **28** als farbloses, bei der Destillation im Kugelrohr um 150–170°/0,01 Torr siedendes Destillat erhalten. Die Auftrennung des Gemisches in die IR-, NMR- und massenspektroskopisch eindeutig differenzierten und analytisch reinen, jedoch öligen Komponenten gelang durch sorgfältige Eluierung aus einer Silicagel-Säule (200fache Menge) mit AcOEt/Benzol 5:1. Die beiden Isomeren **28** (schwächer absorbiert) und **27** eluierten in einem Gewichtsverhältnis von ca. 1:2. Über die experimentellen Details dieser Versuche, die spektroskopische und anal. Charakterisierung der beiden Produkte, sowie die azidolytische Esterspaltung und Decarboxylierung von **27** + **28**⁷⁹ zu **1b** und **2** vgl. [4], S. 33–39 und 62–66. Die für diese Umsetzungen verwendete Methodik ist am Beispiel **36** → **37** → **3** (vgl. unten) detailliert beschrieben.

Reaktionen in Fig 11. 13 → **23**: *Nachschubproduktion von 23*. Die Herstellung grösserer Mengen von **23** erfolgte in zahlreichen Nachschubansätzen, die jeweils von 10 g kristallisiertem **10** ausgingen und die ohne Reinigung der Zwischenprodukte **11** und **12** das rohe, jeweils IR-spektroskopisch kontrollierte Aziridin-Derivat **13** in Ausbeuten bis zu 50–55% (bez. auf **10**) lieferten. Die ohne Destillation dieses Zwischenprodukts vorgenommene Umsetzung mit NaN₃ lieferte **23** in durchschnittlicher Ausbeute von ca. 45% (bez. auf **10**), die entsprechenden Ausbeuten von **24** lagen um 5%. Zur Cyclisierung **20** → **23** (Fig. 8) beliess man jeweils das von kristallisiertem **24** abgetrennte Material in Et₂O Lsg. während 2–4 Wochen bei RT., wobei das **23** langsam und vollständig auskristallisierte.

23 → (**29**) → **30**: Eine Lsg. von 10,67 g (42 mmol) **23** (Schmp. 99°) in 50 ml H₂O-freiem CH₂Cl₂ wurde mit 35 ml einer frisch hergestellten 1,51M Lsg. von Et₃O · BF₄⁶⁴ (ca. 52 mmol) in CH₂Cl₂ versetzt und das Gemisch bei RT. und Feuchtigkeitsausschluss 3 Std. gerührt. Nach Zugabe einer weiteren Menge CH₂Cl₂ isolierte man den rohen Imidoester **29** durch energisches Schütteln der Lsg. mit 15 ml 5N wässr. K₂CO₃-Lsg. während 8 Min. bei 0° (vgl. die Aufarbeitung von **11**): 11,8 g gelblich gefärbtes Öl (IR: 2110s,

⁷⁸) Zum Vergleich: pK*(MCS) von Ethan-1,2-diamin 6,41 und 9,52 [71].

⁷⁹) Die aus den getrennten Produkten **27** und **28** bereiteten A/D-Komponenten **1b** bzw **2** waren hier nicht in kristalliner Form erhalten worden.

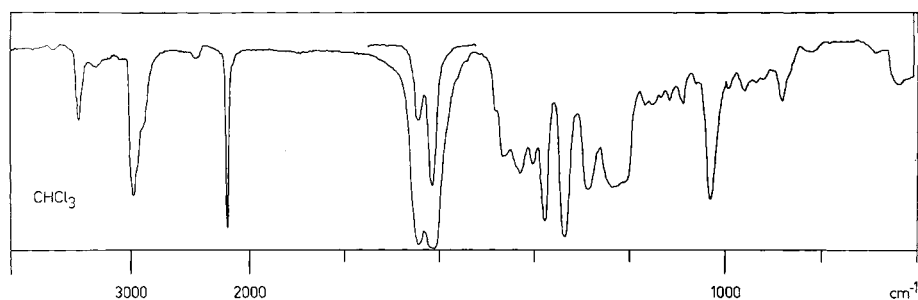
1725s, 1640s, 1370m, 1330s, 1030m⁶⁶), welches direkt zur Kondensation mit NCCH₂COO^tBu verwendet wurde. Hierzu mischte man das Produkt mit 11,5 g (82 mmol) NCCH₂COO^tBu⁸⁰) und 0,45 g (4,4 mmol) Et₃N und belies das Gemisch unter N₂ im geschlossenen Gefäss während 9 Tagen bei ca. 60°. Direkte Kristallisation aus 50 ml Et₂O/Hexan (1:1) lieferte 13,67 g (86% aus **23**) **30** als gelbliche Kristalle. Schmp. 117–119°. Zur Charakterisierung gelangte in einem Voransatz eine 4mal aus CH₂Cl₂/Et₂O umkristallisierte, farblose Probe. Schmp. 119–120°. UV: λ_{\max} 278 (4,32), λ_{\min} 235 (3,07). IR: 3315w (NH), 2208m (CN), 2110s (N₃), 1725s (Ester, isoliert), 1665s (Ester, konj.), 1590s (C=C). ¹H-NMR: 1,28 (t, J = 7, Me); 1,33 (s, Me); 1,50 (s, 3 Me); 1,60–3,50 (m, 9 H); 4,19 (q, J = 7, 2 H); 8,5 (br. s, NH). Anal. ber. für C₁₈H₂₇N₅O₄: C 57,28, H 7,21, N 18,56; gef.: C 57,22, H 7,27, N 18,43.

30 → **31**: 15,10 g **30** (Schmp. 118°) wurden in 450 ml Feinsprit in Gegenwart von 4,7 g 10proz. Pd-Kohle bei RT. 5,5 Std. hydriert, wobei man während dieser Zeit das Hydriergefäss insgesamt 5mal mit H₂ spülte (bei der Reaktion bildet sich N₂). Man filtrierte über Na₂SO₄/Celite und wusch den Katalysator mit heissem EtOH und anschliessend mit CH₂Cl₂. Das nach Absaugen des Lsgm. erhaltene Öl (15,0 g; IR: keine N₃-Bande, Gemisch von monocyclischem Amino-ester- und bicyclischem Lactam) wurde zwecks Vervollständigung der Cyclisierung in 90 ml Anisol 70 Min. unter N₂ am Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Anisols i.V. behandelte man das Rohprodukt mit Aktivkohle in CH₂Cl₂ und kristallisierte aus CH₂Cl₂/Et₂O: 11,03 g schwach gelblich gefärbtes **31**, Schmp. 120–126° (Zers.), aus der Mutterlauge weitere 0,240 g, Schmp. 122–126° (Zers.) (Ausb. 92%). In einem Voransatz kristallisierte man eine bei 119–123° schmelzende Probe 4mal aus CH₂Cl₂/Et₂O um. Schmp. 124–128° (Zers.). Da die Substanz unter Gasentwicklung schmolz, wurde zur Analyse bei RT. getrocknet (24 Std./ca. 0,01 Torr). Nach Analyse und NMR-Spektrum enthielt die Probe ca. 0,1 mol CH₂Cl₂ und ca. 0,1 mol Et₂O. UV: 278 (4,38). IR: 3280m, 3430w (Sch.), 3200m (Sch.), 2200s (CN), 1690s (Fünfring-Lactam⁷¹), 1660s (Ester, konj.), 1587s (C=C). ¹H-NMR: 1,37 (s, 3 H); 1,50 (s, 9 H); 1,70–3,20 (m, 8 H); 3,75 (m, 1 H); 8,40 (br. s, 1 H); 9,00 (br. s, 1 H); zusätzliche Signale von Et₂O bei 1,20 (t, J = 7) und 3,48 (q, J = 7; Intensitäten entsprechend 0,1–0,15 Mol.-Äquiv.) und des CH₂Cl₂ bei 5,32 (≤ 0,1 Mol.-Äquiv.). Anal. ber. für C₁₆H₂₃N₃O₃ · 0,1 CH₂Cl₂ · 0,1 C₄H₁₀O: C 61,68, H 7,59, Cl 2,21, N 13,08; gef.: C 61,83, H 7,85, Cl 2,20 (2,07), N 12,97.

Isolierung der A/D-Komponente 2: 31 → **2**: 1,00 g (3,28 mmol) **31** gab man unter Schütteln zu 6 ml H₂O-freier CF₃COOH (Feuchtigkeitsausschluss). Nach insgesamt 8 Min. bei RT. wurde die CF₃COOH direkt i. HV. abgesaugt (Badtemp. ca. 30°, insgesamt 15 Min.): 1,78 g⁸¹) farbloser, harziger Rückstand. Diesen gab man unverzüglich in 15 ml einer 1,505M Lsg.von Et₃O · BF₄⁶⁴) (ca. 22 mmol) in CH₂Cl₂, belies diese 3,5 Std. bei RT. und anschliessend 1 Std. bei 0°. Die Freisetzung des Imidoesters erfolgte nach Verdünnen mit CH₂Cl₂ durch 7minütiges Schütteln mit 10 ml 5M K₂CO₃ Lsg. bei 0° (vgl. die Freisetzung von **11**); nach Destillation des Rohprodukts (0,78 g) im Kugelrohr bei 140–150°/0,002 Torr erhielt man 0,504 g (66%) gelblich gefärbtes Destillat, das langsam durchkristallisierte. Die Kristallisation aus Et₂O/Pentan lieferte 360 mg (47%) **2** als farblose Kristalle. Schmp. 94–97⁸¹). In einem Voransatz gelangte eine 4mal aus Et₂O/Pentan umkristallisierte (Schmp. wechselnd zwischen 88° und 95°) und anschliessend bei 85°/0,005 Torr sublimierte Probe. Schmp. 96–98°: UV: 266 (4,35). IR: 3435w (NH), 2185s (CN), 1645s (Fünfring-Imidoester⁶⁶), 1615s (C=C), 1378m/1335s⁶⁶), 1032m; vgl. Fig. 22. ¹H-NMR: 1,08, 1,12 (2s, 3 H, Me der (E,Z)-Diastereoisomeren); 1,29 (t, J = 7, 3 H); 1,45–3,0 (m, 8 H);

⁸⁰) Hergestellt nach [73].

⁸¹) Unter der Annahme, dass die theoretische Menge (3,28 mmol) von **32** (Fig. 13) vorlag, entspricht dies einem Gehalt von ca. 9 mmol CF₃COOH (Mol-Verhältnis **32**/CF₃COOH ca. 3). In einem analogen, von 53 mg **31** ausgehenden Ansatz wurde vom entsprechenden Rückstand (91 mg; Mol-Verhältnis **32**/CF₃COOH ca. 1:2,7) das UV-Spektrum in H₂O-freiem CH₂Cl₂ aufgenommen (c = 2,86⁻⁴ g/10 ml): λ_{\max} 263 nm (3,6); dies entspricht – bez. auf einen log-ε-Wert für **32** von 4,24 (vgl. unten) – einer ca. 50proz. C-Protonierung des Decarboxylierungsprodukts in dieser Lsg.; vgl. auch Fussnote 29. Die Verbindung **2** ist in Et₂O sehr leicht löslich. Das Mutterlauge-Material solcher Kristallisationen wurde jeweils separat bei Kondensationen mit der B/C-Komponente eingesetzt (vgl. Teil IV dieser Reihe).

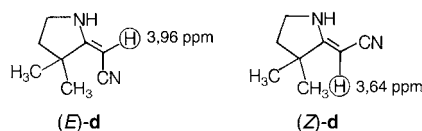
Fig. 22. IR-Spektrum von **2** in CHCl_3

3,56 (*s*, Vinyl-H-Atom, (*Z*)-Isomer⁸²), *ca.* 0,5 H); 3,87 (Vinyl-H-Atom, (*E*)-Isomer⁸²); überlagert durch (CH)-*m* bei 3,66–4,0; 4,17 (*q*, $J=7, 2$, CH_2O); 5,73, 5,82 (NH-*m* der Diastereoisomeren); vgl. Fig. 23. MS: 234 (2,7), 233 (4, M^+), 123 (12), 122 (45), 121 (70, $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2$ /Enamin-Ring), 113 (28), 112 (27) ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}$, Imidoester-Ring), 85 (15), 84 (100, $\text{C}_4\text{H}_6\text{NO}$ /5-Oxopyrrolidin-2-yl). Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$: C 66,92, H 8,21, N 18,01; gef.: C 66,89, H 8,20, N 18,01. $\text{p}K^*(\text{MCS})^{61}=3,9$; Äquiv.-Gew.: gef.: 234.

Nach dem NMR-Spektrum liegt die Verbindung in CHCl_3 -Lsg. als *ca.* (1:1)-Gemisch der (*E/Z*)-Diastereoisomeren vor⁸².

Reaktionen in Fig. 12. **29** → (**29a**) → **22a** → **22**: *Erfolgloser Versuch zur Herstellung von 16a aus 29* via **29a**. 2,90 g roher **29** (hergestellt wie oben beschrieben aus 2,54 g **23**) wurden in 100 ml Feinsprit in Gegenwart von 0,90 g 10proz. Pd-Kohle 6,5 Std. bei RT. hydriert. Das nach Entfernung von Katalysator und Lsgm. erhaltene farblose Öl (keine N_3 -Bande im IR) erhitze man 1 Std. in 95 ml Anisol am Rückfluss. Das nach Absaugen des Lsgm. erhaltene Rohprodukt kristallisierte aus Et_2O /Hexan: 0,91 g (43%) gelbliche Kristalle von **22a**. Schmp. 145–148°. Nach abwechslungsweise je 2maliger Umkristallisation aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ und Sublimation bei 105°/0,01 Torr: farblose Kristalle. Schmp. 153–154°. IR: 3370*w* 3190*w* 1670*s* (Sechsring-Imidoester⁶⁶), 1650*s* (Sechsring-Lactam⁷¹), 1375*s*, 1342*m* (Intensitätsverteilung entspricht Sechsring-Imidoester⁶⁶), 1048*m*. $^1\text{H-NMR}$: 1,25 (*t*, $J=7$), 1,33 (*s*) (6 H); 1,55–2,50 (*m*, 8 H); 3,53 (*m* nicht aufgelöst, 1 H); 4,08 (*q*, $J=7, 2$ H); 7,00 (*br. s*, 1 H). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C 62,83, H 8,63, N 13,32; gef.: C 62,77, H 8,78, N 13,13.

⁸²) Die (*E/Z*)-Diastereoisomerengemische der in dieser Arbeit erhaltenen Cyano-enamine des Typs **2** zeigten alle (ausgenommen **5**) in CHCl_3 -Lsg. ein (*E/Z*)-Verhältnis um 1:1. Eine instruktive und aus sterischen Gründen plausible Ausnahme stellt das monocyclische Diastereoisomerenpaar (*E*)-**d** und (*Z*)-**d** dar (vgl. Formelbilder, sowie Kap. D im Teil II und [74], S. 71–72). Das Isomerenverhältnis lag hier bei 1:9; dabei ist wohl für die Hauptkomponente aus sterischen Gründen die (*Z*)-Konfiguration anzunehmen.



Die bei diesem Isomerenpaar beobachteten δ -Werte der Vinyl-H-Atomen (in CDCl_3) dienen als Grundlage der Konfigurationszuordnung der hier beschriebenen Cyano-enamin-Derivate (vgl. auch Fussnote 99). Diese Annahme entspricht der für diastereoisomere β -(Alkylamino)crotonsäure-ester in [41] vorgenommenen Zuordnung und ebenso den bei diastereoisomeren β -Acylaminocrotonsäure-ester-Derivaten bekannter Konfiguration gemachten Beobachtungen; vgl. *Exper. Teil, Kap. E*, des Teils II dieser Reihe [2].

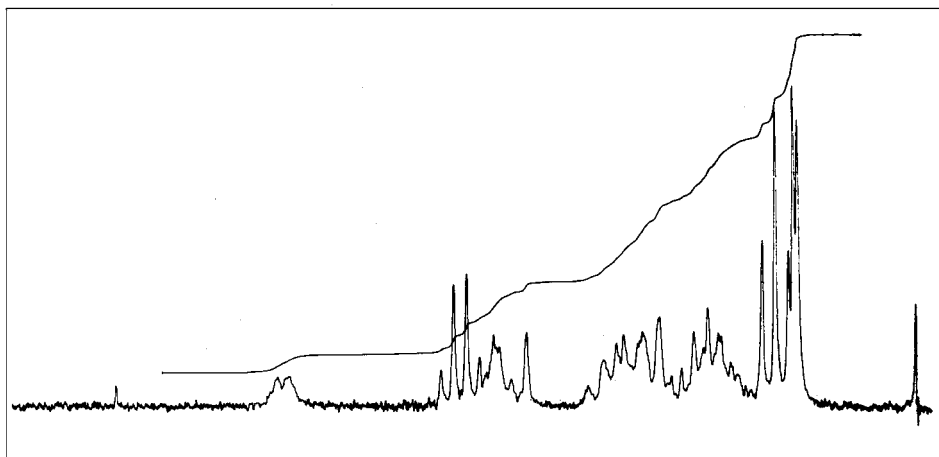


Fig. 23. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **2** ((*E/Z*)-Gemisch) in CDCl_3

Die Umesterung einer Probe von 70 mg dieses Produkts mit 2 ml frisch über Na destilliertem PhCH_2OH während 6 Std. bei 100° und anschließende Hydrogenolyse (vgl. **17** \rightarrow **19**) lieferte 55 mg (91%) Rohprodukt. Schmp. $308\text{--}312^\circ$; nach Sublimation bei $250^\circ/0,002$ Torr, Schmp. $313\text{--}315^{(74)}$. Nach Mischschmp. und IR (Nujol, 46 Banden) identisch mit dem durch Hydrierung von **24** und anschließende Cyclisierung erhaltenen **22**.

31 \rightarrow **32** (vgl. Fig. 13): *Isolierung von 32*. 300 mg **31** wurden unter Schütteln bei RT. in 3,0 ml frisch destillierter CF_3COOH gelöst. Nach insgesamt 10 Min. wurde auf ein Gemisch von 10proz. Na_2CO_3 -Lsg./Eis gegossen, 4mal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die Extrakt-Lsgn. mit ges. NaCl -Lsg. neutral gewaschen: 156 mg (77%) Rohprodukt (IR-Spektrum in CHCl_3 nahezu identisch mit jenem des 4mal umkristallisierten Produkts), nach Kristallisation aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$: 110 mg (54%) leicht gelblich gefärbtes **32**, Schmp. $185\text{--}187^\circ$; Schmp. unverändert nach 4maligem Umkristallisieren aus dem gleichen Lsgm.-Gemisch. Zur Charakterisierung gelangte in einem analog durchgeführten Ansatz eine 3mal aus CH_2Cl_2 /Petrolether umkristallisierte und anschließend bei $175^\circ/0,005$ Torr sublimierte Probe. Schmp. $182\text{--}184^\circ$. UV: 264 (4,21) in EtOH; 263 (4,24) in CH_2Cl_2 , dieses Absorptionsmaximum verschwand sukzessive fast vollständig bei Zugabe von 10–100 μl CF_3COOH zur Messlsg. (3 ml) zugunsten von Endabsorption ab 250 nm (CF_3COOH). IR: $3400w$ (Sch.), $3300m$ (NH), $2190s$ (CN), $1695s$ (Fünfring-Lactam), $1618s$ (C=C). $^1\text{H-NMR}$: 1,19, 1,23 (2 Me-s im Int.-Verhältnis ca. 2 : 3, 3 H); 1,6–3,0 (*m*, 8 H); 3,55–3,8 (*m*, CH) überlagert durch Vinyl-H-Atom-s des (*Z*)-Isomeren; 3,93 (*t*-artiges *s*, $J < 1$, ca. 0,3 H, Vinyl-H-Atom des (*E*)-Isomeren, zusammen 2 H); 6,39, 6,90 (2 br. *s*, Enamin-NH im Int.-Verhältnis ca. 2 : 3); 7,70 (br. *s*, 1 H, Lactam-NH). MS: 205 (4), 123 (7), 122 (70), 121 (100, $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$, Enamin-Ring), 84 (45, $\text{C}_4\text{H}_6\text{NO}$, Lactam-Ring). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$: C 64,36, H 7,37, N 20,47; gef.: C 63,64⁸³, H 7,34, N 20,22.

Orientierende Versuche. Alkylierung von 31 und 32 mit $\text{Et}_3\text{O} \cdot \text{BF}_4$. a) 0,600 g (1,96 mmol) **31** in 4 ml CH_2Cl_2 + 1,48 ml 1,33M Lsg. von $\text{Et}_3\text{O} \cdot \text{BF}_4$ ⁶⁴ (1,96 mmol), 3,5 Std., RT., nach üblicher Aufarbeitung: 534 mg gelbliches Öl (IR: neben den der Verbindung **28** (vgl. Fig. 10) zugehörigen Banden zusätzliche bei $3400w$, $1690s$ (Fünfring-Lactam), $1610s$, $1530m$); nach Destillation im Kugelrohr bei $165^\circ/0,01$ Torr: 237 mg gelbliches Öl (IR: zusätzliche Banden bei $3400w$, $1610s$, $1530m$). Nach Behandlung dieses Materials mit 3 ml CF_3COOH 10 Min. bei RT., Aufarbeitung (wie z.B. **37** \rightarrow **3** im Kap. B) und Destillation des Rohprodukts (206 mg) bei $160^\circ/0,005$ Torr: 133 mg (29% aus **31**) farbloses Öl, IR-Spektrum weitgehend übereinstimmend mit jenem der oben beschriebenen, kristallisierten Verbindung **2**

⁸³) Auch nach nochmaliger Umkristallisation und Sublimation einer Probe (Schmp. unverändert) lag der C-Analysenwert zu tief.

(zusätzliche IR-Sch. schwacher bis mittlerer Int. im Bereiche $1500\text{--}1580\text{ cm}^{-1}$. Bei Verwendung eines *ca.* 20proz. Überschusses an $\text{Et}_3\text{O} \cdot \text{BF}_4$ entstand ein **28**-haltiges Reaktionsprodukt, in dessen IR-Spektrum zwar die Fünfring-Lactam-Bande bei 1690 schwächer, jene der nicht **28** zugehörigen Bande bei 1530 jedoch stärker war, ebenso wies die CN-Bande bei 2200 deutlich verminderte Intensität auf.

b) Suspension von 154 mg (0,75 mmol) **32** in 2,5 ml CH_2Cl_2 mit 0,75 ml einer 1,5M Lsg. von $\text{Et}_3\text{O} \cdot \text{BF}_4$ in CH_2Cl_2 (1,13 mmol) bei RT. unter N_2 3 Std. gerührt (intensive Gelb-Färbung); nach Aufarbeitung (wie bei **31** → **2**): 185 mg gelbes Öl. UV: 265 (*ca.* 3,7), 310 (*ca.* 3,6). IR: verminderte Int. der CN-Bande, 1690*m*, 1640*s*, 1610*s*, 1575*m*. $^1\text{H-NMR}$: komplexes Gemisch. Nach Destillation im Kugelrohr ($150^\circ/0,001\text{ Torr}$): 37 mg (aus 147 mg Rohprodukt, 28%) gelbliches Destillat, dessen IR-Spektrum nebst einer schwachen (C=O)-Bande bei *ca.* 1700 mit jenem von **2** (vgl. oben) nahezu übereinstimmte. Das IR-Spektrum des Destillationsrückstandes (*ca.* 70% des Materials) zeigte nebst Banden bei 1680, 1640, 1620, 1570 eine gegenüber dem Spektrum von **2** stark verminderte Intensität der NH- und CN-Bande.

B. A/D-Komponente 3. Reaktionen in Fig. 14. Lichtinduzierte Dehydromer(oid)isierung von Pyrrolidin-2-on. Eine Lsg. von 100,0 g Pyrrolidin-2-on ('*pract.*', Fluka) in 500 ml frisch destilliertem Aceton wurde in einem Dreihals-Zylindergefäß mit zentral angeordnetem Belichtungseinsatz 120 Std. bei RT. unter möglichst starkem Rühren (*Teflon*-Magnetührer) belichtet. Belichtungsquelle: *Hanau Q 81* Hg-Hochdrucklampe, 70 W, Quarzmantel mit Wasserkühlung. Vor Beginn der Reaktion wurde die Substrat-Lsg. *ca.* 10 Min. mit N_2 gespült. Nach *ca.* 20 Std. begann Reaktionsprodukt in der Lsg. auszufallen. Nach Reaktionsabbruch wurde abgenutscht: 12,07 g (12%) leicht gelblich gefärbtes Pulver. Schmp. $225\text{--}326^{(74)}$. Schmp. einer bei $220^\circ/0,01\text{ Torr}$ sublimierten⁸⁴) Probe: $270\text{--}336^\circ$. Das Material erschien im DC (Silicagel; AcOEt/MeOH 1:1 und AcOEt/MeOH 4:1; Nachweis mit I_2), vor und nach Sublimation als einzelner, einheitlicher Fleck. Die NMR-Spektren (in CF_3COOH) vor und nach Sublimation waren nahezu gleich. NMR einer sublimierten Probe: Signalhaufen bei 1,7–3,0, 3,9–4,5, 8,1–8,5 (Int.-Verhältnis 4,1:1,0:1,0) mit folgenden Spitzen der (CH)- bzw. (NH)-Signale: 4,13, 8,40 ('racemoides' Dilactam **35**) und 4,31, 8,33 ('mesoides' Dilactam **34**; Verhältnis *ca.* 1:1; vgl. Fig. 24). Die letzteren Signale dienen zur Verfolgung der Auftrennung des Gemisches bei der nachfolgend beschriebenen, fraktionierten Kristallisation.

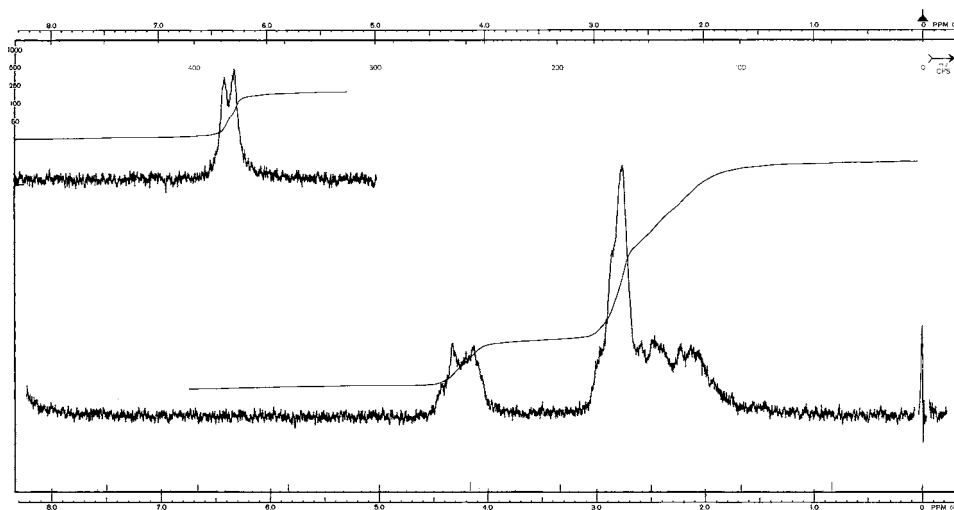


Fig. 24. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Dilactam-Gemisches meso-**34**/rac-**35** in CF_3COOH

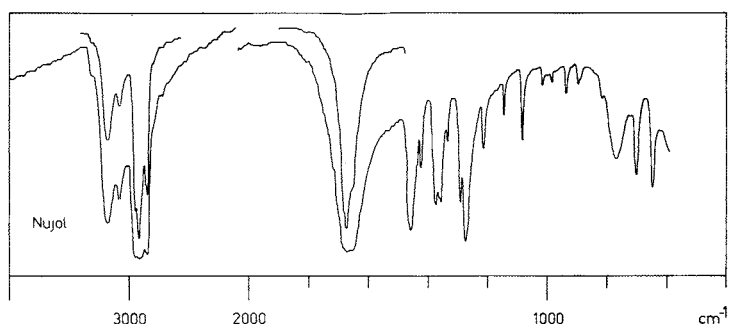
⁸⁴) Sublimationsausbeute 75%, bei Resublimation 94%.

Table 1. *Isolierung der diastereoisomeren Dilactame meso-34 und rac-35*

Kristallisat	Kristallisation aus H ₂ O ⁸⁵⁾	Mutterlauge
98,0 g ⁸⁶⁾ 1 : 0,92; 1 : 2,12 ⁸⁷⁾	750 ml → A + M	M: 31,1 g (gelblich) Schmp. 255–280°; 1 : 2,12 ⁸⁷⁾
A: 70,0 g (farblos) Schmp. 265–335°	600 ml → B + M _A	M _A : 22,5 g (farblos) ⁸⁷⁾ Schmp. 260–290°; 1 : 2,00 ⁸⁷⁾
B: 44,0 g Schmp. 290–345°	550 ml → C + M _B	M _B : 8,2 g Schmp. 290–344°; 1 : 0,79 ⁸⁷⁾
C: 32,1 g Schmp. > 360°	500 ml → D + M _C	M _C : 4,3 g Schmp. > 360°; 1 : < 0,12 (Sch.) ⁸⁷⁾
D: 24,1 g Schmp. > 360°		

meso-34: Zur Charakterisierung gelangte in einem anderen Ansatz eine in ihrer Qualität dem Kristallisat *D* entsprechende, bei 220°/0,01 Torr sublimierte Probe. Schmp. > 360°. IR (Nujol): 3180/3080, 1673 mit Sch. bei 1650, vgl. Fig. 25. ¹H-NMR (CF₃COOH): 1,7–3,2 (8 H); 4,15–4,7 (2 H, Signalspitze 4,33); 8,34 (s, 2 H). MS: 168 (1,8, M⁺), 85 (36), 84 (100, C₄H₆NO, Pyrrolidin-2-yl); vgl. Fig. 26. Anal. ber. für C₈H₁₂N₂O₂: C 57,13, H 7,19, N 16,66; gef.: C 57,13, H 7,27, N 16,63.

rac-35: Nach 5maligem Umkristallisieren des Mutterlauge materials *M* (31,1 g) aus H₂O/MeOH (1:2) wurden 5,0 g farblose Kristalle mit Schmp. 278–281°⁷⁴⁾ erhalten, die nach Schmp. und NMR-Spektrum einer in einem anderen Ansatz charakterisierten, bei 215°/0,01 Torr sublimierten Analysenprobe des reinen *rac*-Dilactams **35** entsprachen (Schmp. 278–281°⁷⁴⁾). IR (Nujol): 3160/3065, 1700*m*, 1660*s*; vgl. Fig. 27. ¹H-NMR (CF₃COOH): 1,7–3,3 (8 H); 3,95–4,40 (2 H, Signalspitze 4,15); 8,40 (2 H); vgl. Fig. 28. MS: 168 (2, M⁺), 85 (36), 84 (100, C₄H₆NO). Anal. ber. für C₈H₁₂N₂O₂ (**35**): C, H, N; gef.: C 57,15, H 7,33, N 16,61.

Fig. 25. *IR-Spektrum von meso-34 in Nujol*

⁸⁵⁾ Lösen in dest. H₂O bei Siedetemp. und Kristallisation bei RT.

⁸⁶⁾ Vereinigte Belichtungsprodukte aus mehreren Belichtungsansätzen.

⁸⁷⁾ Verhältnis der NMR-Signalhöhe (in CF₃COOH) bei 8,33 ppm ((NH–CO)-Signal der *meso*-Form **34**, Signalhöhe:1) zu jener bei 8,40 ppm ((NH–CO)-Signal der racemischen Form **35**.

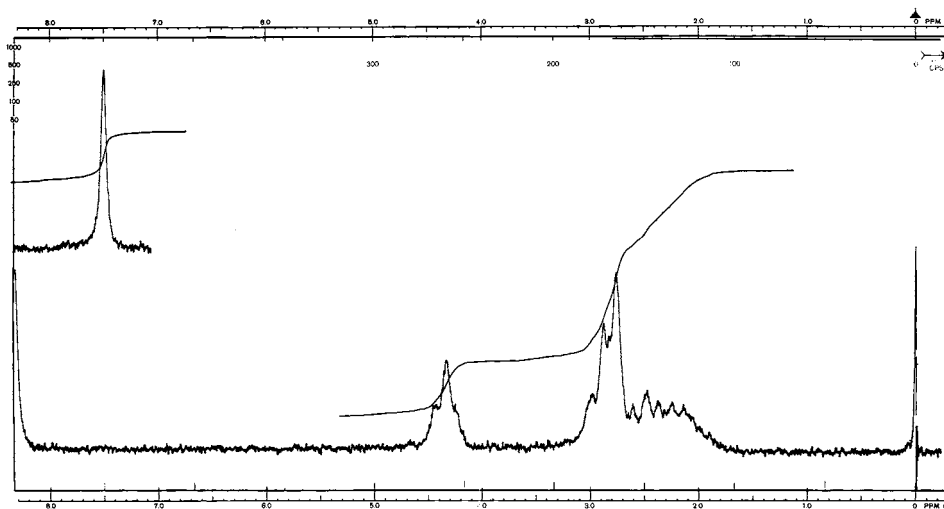


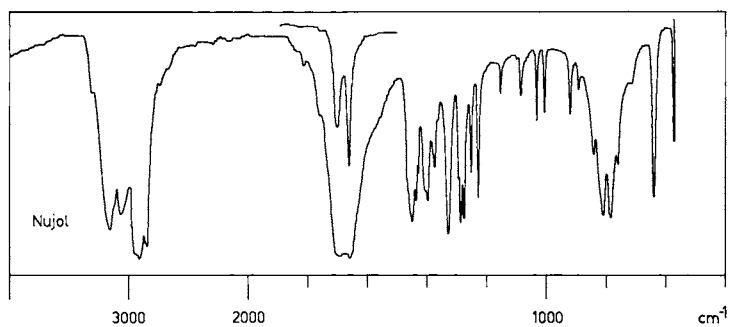
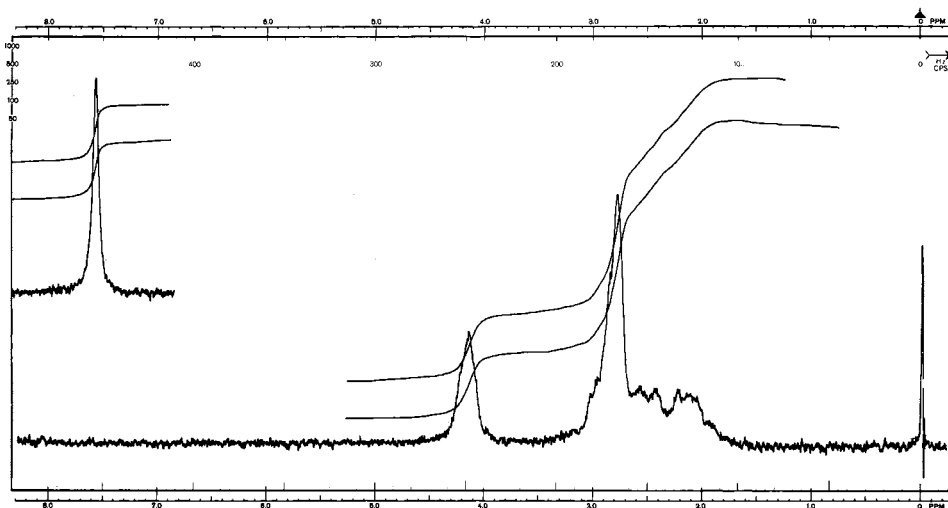
Fig. 26. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *meso*-**34** in CF_3COOH

Das NMR-Spektrum in CF_3COOH eines aus 30,0 mg *meso*- und 30,0 mg *rac*-Isomeren bereiteten Dilactam-Gemisches erwies sich als nahezu identisch mit dem in Fig. 24 abgebildeten Spektrum der sublimierten Probe des rohen Belichtungsrohproduktes. Verhältnis der Signalhöhe bei 8,33 (*meso*) zu jener bei 8,40 ppm (*rac*): 1:0,89 (entsprechendes Verhältnis in den Spektren des rohen Belichtungsrohproduktes vor und nach der Sublimation: 1:0,92). Bei der Produktion von *rac*-**35** für präparative Zwecke liess sich jeweils durch 4–5malige Kristallisation der den Fraktionen M und M_A entsprechenden Mutterlaugen-Fractionen reines *rac*-Dilactam in Kristallisationsausbeuten von ca. 20% (ca. 10% bez. auf rohes Belichtungsprodukt) isolieren. Die dabei verbliebenen Mutterlaugengemische wurden jeweils durch Vereinigung mit den Rohprodukten nachfolgender Nachschubansätze weiter verwertet. In einem Versuch zur Isolierung der Belichtungsnebenprodukte lieferte die Destillation der vereinigten löslichen Anteile von drei Belichtungsansätzen (318 g nach Entfernung des Acetons) 62%⁸⁸ Pyrrolidin-2-on (Sdp. 77–80°/0,15 Torr), ca. 10%⁸⁸ leichter flüchtige Fraktionen und 27%⁸⁸ Rückstand.

Bemerkungen zur Belichtung. Energisches Rühren der Belichtungslsg. erwies sich zur Verhinderung der Belegung der Lampenoberfläche als wichtig. Ein orientierender Versuch (Spülung der Lsg. vor Reaktionsbeginn mit O-Atom anstelle von N_2) zeigte, dass der Ausschluss von O_2 für die Ausbeute an **34/35** nicht kritisch ist. Ein Belichtungsansatz in Diethyl-keton statt Aceton lieferte keine nachweisbaren Mengen des Dilactam-Gemisches; ein Versuch in Aceton/ H_2O 1:1 ergab das Gemisch in einer unter 1% liegenden Ausbeute.

Die Belichtung eines äquimolaren Gemisches von Pyrrolidin-2-on und Benzophenon (ohne Lsgm.) unter N_2 während 141 Std. bei 30–50° (Hg-Hochdrucklampe) ergab ein Rohprodukt) in welchem sich im DC das Gemisch **34/35** nicht nachweisen liess; nach destillativer Entfernung der Ausgangsprodukte (bis ca. 150°/0,06 Torr) verblieb ein öliges Mehrkomponentengemisch (12 Gew.-Proz.), dessen DC höchstens Spuren des Dilactam-Gemisches anzeigte, und dessen MS u.a. intensive Piks bei 183/184 (Benzhydrol, Benzpinakol?) und 264/265/266 (5-Benzhydrylpyrrolidin-2-on?) aufwies. Die Belichtung einer Lsg. von 0,15 mol $\text{Hg}(\text{CN})_2$ (vgl. [75]) und 0,20 mol Pyrrolidin-2-on in 260 ml MeOH unter N_2 bei ca. 30° während 46 Std. lieferte keine nachweisbaren Mengen von **34/35**.

⁸⁸) Gew.-Proz. bez. auf 318 g; das rückgewonnene Pyrrolidin-2-on entsprach 66% des bei der Belichtung eingesetzten.

Fig. 27. IR-Spektrum von *rac*-**35** in NujolFig. 28. ^1H -NMR-Spektrum von *rac*-**35** in CF_3COOH

*Dehydrodimersierung von Pyrrolidin-2-on mit $(\text{tBuO})_2$ zu **34/35** (vgl. [46]).* Das zweiphasige Gemisch von 40,0 g (0,47 mol) Pyrrolidin-2-on und 69,0 g (0,47 mol) $(\text{tBuO})_2$ ('*pract.*', Fluka) wurde unter starkem Rühren unter N_2 während 66 Std. auf 120° erhitzt (Bildung eines Niederschlags). Nach dem Erkalten verdünnte man mit ca. 100 ml Aceton und nutschte nach Stehenlassen im Kühlschrank ab: 7,24 g (18%) gelbliches Pulver. Schmp. $275\text{--}315^\circ$. IR-Spektrum (Nujol) nahezu gleich wie IR des bei der Belichtung in Aceton anfallenden Gemisches **34/35**. Ebenfalls gleiches Verhalten im DC. Das NMR-Spektrum einer sublimierten Probe ($220^\circ/0,01$ Torr; Schmp. $255\text{--}330^\circ$) in CF_3COOH entsprach in Struktur, Lage und Int. der Signale einem Gemisch der Dilactame *meso*-**34**/*rac*-**35** ca. 2:1 (Verhältnis der Signalhöhen bei 8,33 und 8,40 ppm 1:0,58). Der nach Absaugen der leichtflüchtigen Anteile verbliebene Rückstand des Filtrats bestand nach DC im IR-Spektrum aus nahezu Pyrrolidin-2-on.

*rac -**35** \rightarrow rac -**36**:* 1,00 g (6,0 mmol) **35** (Schmp. $278\text{--}281^\circ$) wurde fein pulverisiert, bei $130^\circ/0,01$ Torr 1 Std. getrocknet, dann in 20 ml einer 1,50N Lsg. von (30,0 mmol) $\text{Et}_3\text{O} \cdot \text{BF}_4^{64}$ in CH_2Cl_2 suspendiert und das Gemisch unter N_2 4 Std. am Rückfluss erhitzt. Dabei ging das Dilactam allmählich in Lsg.. Zur Isolierung des freien Diimidoesters kühlte man die Lsg. in Eiswasser und gab unter starkem Rühren 44,5 ml einer 0,80M EtONa-Lsg. (35,6 mmol) in EtOH zu. Nach Absaugen des Lsgm. i. RV. schlammte

man den Rückstand in *ca.* 100 ml H₂O-freiem Et₂O auf, rührte das Gemisch 6 Min. mit *ca.* 2 g Aktivkohle und nutschte über *Celite*/Na₂SO₄ ab. Aus dem Filtrat nach Absaugen des Lsgm.: 1,02 g gelbliches Öl (einheitliche IR-Bande bei 1640). Nach Destillation im Kugelrohr bei 60°/0,001 Torr: 0,917 g (68%) farbloses, durchkristallisierendes Destillat. Schmp. 33–34°. Zur Charakterisierung gelangte eine redestillierte Probe (Schmp. 34–35°). IR: 1638s, 1372m, 1333s, 1028m⁶⁶). ¹H-NMR: 1,27 (*t*, *J* = 7, 6 H); 1,65–2,65 (*m*, 8 H); 4,17 (*q*, *J* = 7, Untergrundsignal mit Schwerpunkt bei 4,14, 6 H). MS: 224 (6, *M*⁺), 113 (22), 112 (90), 85 (6), 84 (100). Anal. ber. für C₁₂H₂₀N₂O₂: C 64,25, H 8,99, N 12,49; gef.: C 64,12, H 9,10, N 12,52. p*K*^{*}(MCS): 5,3, 3,2, titriert mit 0,1*N* HCl (infolge Hydrolyse nicht rücktitrierbar); Äquiv.-Gew.: gef.: 223, 224.

Auf gleiche Weise wurde aus **34** der entsprechende *meso*-Diimidoester hergestellt. Schmp. 100° (nach Sublimation bei 75°/0,01 Torr). ¹H-NMR: *t*-artiges (CH)-*m* bei 3,6–3,9, d.h. um *ca.* 0,3 ppm bei höherem Feld als beim *rac*-Isomeren. p*K*^{*}(MCS): 5,9, 3,3; detaillierte Beschreibung vgl. [3], S. 50.

rac-**36** → **37**: Kondensation von **36** mit NCCH₂COO^tBu⁸⁹). Ein Gemisch von 800 mg (3,56 mmol) *rac*-**36**, 1,32 g (9,36 mmol) NCCH₂COO^tBu und 35 mg (0,34 mmol) Et₃N wurde unter N₂ 48 Std. bei RT. belassen. Durch Destillation im Kugelrohr bei *ca.* 105°/0,05 Torr wurde der überschüssige NCCH₂COO^tBu entfernt und der Rückstand anschliessend bei 170°/0,03 Torr destilliert: 1,01 g (89%) leicht gelbliches Destillat kristallisierte aus Et₂O/Hexan in dicken Platten. Schmp. 91–93° (908 mg, 80%). In einem Voransatz war eine 3mal umkristallisierte und bei 55°/0,01 Torr/24 Std. getrocknete Probe von **37** zur Charakterisierung gelangt. Schmp. 92–94°. UV: 276 (4,37). IR: 3410w (scharf), 3340m (scharf), 2200s (CN), 1666s (Ester), 1641s (Fünfring-Imidoester), 1590s (C=C). ¹H-NMR: 1,30 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,51 (*s*, 9 H); 1,60–3,17 (*m*, 8 H); 3,60–3,97 (*t*-artiges *m*, 2 H); 4,22 (*q*, *J* = 7, 2 H); 9,1 (br. *s*, 1 H). MS: 320 (5), 319 (13, *M*⁺), 113 (68), 112 (71, C₆H₁₀NO), 84 (100, 5-Oxopyrrolidin-2-yl). Anal. ber. für C₁₇H₂₅N₃O₃: C 63,92, H 7,89, N 13,16; gef.: C 64,02, H 8,14, N 13,16. p*K*^{*}(MCS): 3,8; Äquiv.-Gew.: gef.: 321.

37 → **3**: Isolierung der *A/D*-Komponente **3**. 910 mg **37** wurden in 9,1 ml H₂O-freier CF₃COOH gelöst, die Lsg. bei RT. während 10 Min. geschüttelt, hierauf mit CH₂Cl₂ verdünnt und sofort aufgearbeitet. Hierzu wusch man je einmal mit eiskalter 10proz. Na₂CO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg.. Nach Trocknung (Na₂SO₄) und Absaugen des CH₂Cl₂: 576 mg (91%) leicht gelbliches, durchkristallisiertes Rohprodukt (IR-Spektrum nahezu gleich wie jenes der kristallisierten Analysenprobe). Nach Destillation im Kugelrohr bei 140°/0,005 Torr: 461 mg (74%) farbloses durchkristallisierendes Destillat. Schmp. 105–108° nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O/Hexan (366 mg). In einem Voransatz gelangte eine 4mal umkristallisierte Probe (farblose Nadeln; Schmp. 112–114°) zur Charakterisierung. UV: 264 (4,35). IR: 3435m (scharf), 3180–3320w (br.), 2185s (CN), 1640m (Fünfring-Imidoester), 1615s (C=C), 1374m, 1330s, 1024m. ¹H-NMR: 1,31 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,4–3,0 (*m*, 8 H); 3,3–4,4 (5 H), darunter (CH)-*m* bei 3,32–3,83 und *t*-artige Vinyl-H-Atom-Signale bei 3,67 ((*Z*)-Isomer⁸²) und 3,93 ((*E*)-Isomer⁸²), sowie die den beiden Isomeren zugehörigen (CH₂O)-*q* (*J* = 7) bei 4,19 bzw. 4,21; (NH)-*m* der beiden Isomeren um 6,05 und 6,33, vgl. Fig. 29. MS: 219 (13, *M*⁺), 113 (24), 112 (26), 107 (24), 84 (100). Anal. ber. für C₁₂H₁₇N₃O: C 65,72, H 7,81, N 19,16; gef.: C 65,75, H 7,71, N 19,08. p*K*^{*}(MCS): 4,2; Äquiv.-Gew.: gef.: 211.

Beim Nachschub von **3** aus *rac*-**35** erwies sich die Destillation von **37** als unnötig; die direkte Umsetzung des von überschüssigem NCCH₂COO^tBu befreiten Rohprodukts lieferte **3** in vergleichbaren Ausbeuten wie aus dem kristallisierten Produkt **37**. Später wurde bei der Herstellung der *A/D*-

⁸⁹) Das gleiche Vorgehen ergab beim Diimidoester-Derivat von **34** kein Monokondensationsprodukt sondern nur das entsprechende Biskondensat; dabei musste allerdings der Diimidoester infolge Schwerlöslichkeit in NCCH₂COO^tBu in Suspension eingesetzt werden. Höhere Reaktionstemp. (70°) ergab das gleiche Resultat; Umsetzung in Dioxan als Lsgm. ebenfalls. Möglicherweise ist der zweite Kondensationsschritt durch die NH-Gruppe des Monokondensationsprodukts katalysiert (H-Brücke zum Imidoester-N-Atom?). In der Folge wurde das 'mesoide' Diastereoisomere der *A/D*-Komponente **3** aus dem Monoimidoester von *meso*-**34** hergestellt (gleiches Vorgehen wie bei **31** → **2**). Die detaillierte Beschreibung findet sich in [3], S. 50–54.

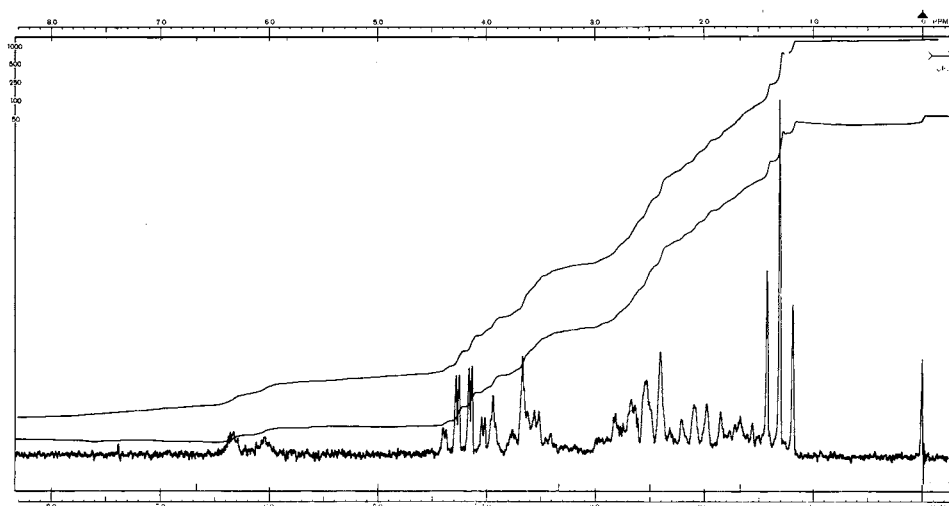


Fig. 29. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der A/D-Komponente **3** ((E)/(Z) 1:1) in CDCl_3 ⁸²)

Komponente **4** gefunden⁹⁰), dass azidolytische Ester-Spaltungen und Decarboxylierungen des Typs **37** \rightarrow **1** höhere Ausbeuten ergeben, wenn man bei der Aufarbeitung die CF_3COOH nicht mit Na_2CO_3 neutralisiert, sondern direkt i. HV. absaugt (vgl. unten).

Reaktionen in Fig. 15. Trennung von *rac*-**35** in die Enantiomeren via Diimidoester **36**. 1,65 g (7,23 mmol) *rac*-**36** (Schmp. 34° ; hergestellt aus *rac*-**35**; Schmp. 278°) wurden zusammen mit 11,28 g (72,3 mmol) (–)-Menthol ('*puriss.*', Fluka, $[\alpha]_D = -49,5$, $c = 10$, EtOH) 230 Std. unter N_2 auf 120° erhitzt. Durch portionenweise Sublimation bei $50^\circ/0,1-0,3$ Torr entfernte man anschliessend den grössten Teil des überschüssigen Menthols, erhielt 3,08 g braun gefärbtes Öl, und chromatographierte dieses in drei Portionen wie folgt: 1,19 g Rohprodukt wurde durch Absaugen einer Et_2O -Lsg. auf ca. 1 g Alox (neutral, Akt. III) niedergeschlagen und dieses auf eine Säule von 130 g des gleichen Aluminiumoxids gegeben (Säule 67,0/1,7 cm). Hierauf liess man ein Gemisch von Petrolether⁹¹)/ Et_2O 5:1 solange langsam einfließen, bis die Lsgm.-Front das untere Ende der Säule erreicht hatte. Das Rohr wurde entsprechend den in Vorversuchen mittels DC-Testen (Woelm, Alox neutral) ermittelten Laufgeschwindigkeiten in 4 Teile geschnitten und die 4 Portionen mit Et_2O extrahiert: Fraktion A, 181 mg, DC-einheitlich, R_f ca. 0,6; Zwischenfraktion B, 120 mg, DC zwei Flecken R_f ca. 0,6 (schwach) und ca. 0,5 (stark); Fraktion C, 94 mg, DC-einheitlich, R_f ca. 0,5; Mischfraktion D, nebst Startfleck zwei Flecken R_f ca. 0,5 (schwach) und ca. 0,4 (Menthol). Die drei Zwischenfraktionen B aus den drei auf gleiche Weise durchgeführten Chromatogrammen wurden zusammengefasst und auf gleiche Weise nochmals chromatographisch aufgetrennt. Gesamthaft resultierten aus den vier Chromatogrammen insgesamt 467 mg (27%) Fraktionen A (**38a**; $[\alpha]_{436\text{nm}} = -140$, $c = 3,13$ g/100 ml, in Et_2O) und 410 mg (24%) Fraktionen C (**38b**; $[\alpha]_{436\text{nm}} = -293$, $c = 3,46$ g/100 ml, in Et_2O). Zur spektroskopischen Charakterisierung der beiden DC-einheitlichen Fraktionen (schwach gelblich gefärbte Öle) wurde je eine Probe bei ca. $195^\circ/0,002$ Torr im Kugelrohr destilliert.

IR: keine Bande in der (NH/OH)-Region, Imidoester-Bande bei 1630 bzw. 1633, geringe Struktur- und Intensitätsunterschiede im Fingerprint-Bereich. Die IR-Spektren der undestillierten Proben waren nahezu gleich. $^1\text{H-NMR}$: 0,67–2,60, Signalhaufen überlagert mit scharfem (i-Pr)-d bei 0,90 ($J \approx 6$) und

⁹⁰) Beobachtung von Dr. D. Bormann.

⁹¹) Siedebereich $30-60^\circ$; über NaH destilliert, nicht olefinfrei.

mit *d* des ringständigen Me bei 0,80 ppm ($J \approx 7$, Signal bei tieferem Feld durch (i-Pr)-Signal überlagert, übrige Strukturierung des Signalhaufens bei den beiden Diastereoisomeren verschieden); 4,0–4,8 (**38a**) bzw. 4,2–5,0 (**38b**); unstrukturierte (CHN)- und (CHO)-ms, Int.-Verhältnis zu restlichen Signalen 1:10,8.

38a \rightarrow (–)-**35**: 281 mg (ca. 0,6 mmol) undest. **38a** (Fraktion A, $[\alpha]_{436 \text{ nm}} = -140$) wurden in einer Lsg. von 271 mg (2,4 mmol) H₂O-freier CF₃COOH und 2 ml Benzol unter N₂ in einer Ampulle 24 Std. auf 160° erhitzt. Nach Entfernung der leicht flüchtigen Anteile i. HV. wurde der Rückstand in Et₂O aufgeschlämmt und das feste Material abgenutscht: 91 mg hellbraunes Pulver, nach Sublimation bei 220°/0,001 Torr: 78,5 mg (74%) farbloses **35**. Schmp. 256–259°⁷⁴). Nach 5maligem Umkristallisieren aus MeOH: Schmp. 257–260°⁷⁴) (37 mg). Nach nochmaliger Sublimation bei 210°/0,002 Torr: Schmp. 261–263°. DC-identisch mit *rac*-**35**. $[\alpha] = -220$ (365 nm), -164 (405), -132 (436), -76 (546), -65 (578), -62 (589, D-Linie, extrapoliert; H₂O, $c = 1,85$ g/100 ml, 23°). IR (Nujol): 3180, 3085, 1708, 1678, 1653, vgl. Fig. 30 (als Kristallspektrum stark verschieden von jenem des *rac*-**35**). ¹H-NMR (CF₃COOH): identisch mit dem in Fig. 28 abgebildeten Spektrum von *rac*-**35**. MS: nebst geringen Int.-Unterschieden identisch mit dem Spektrum von *rac*-**35**. Anal. ber. für C₈H₁₂O₂N₂ ((–)-**35**): C, H, N; gef.: C 57,35, H 7,44, N 16,48.

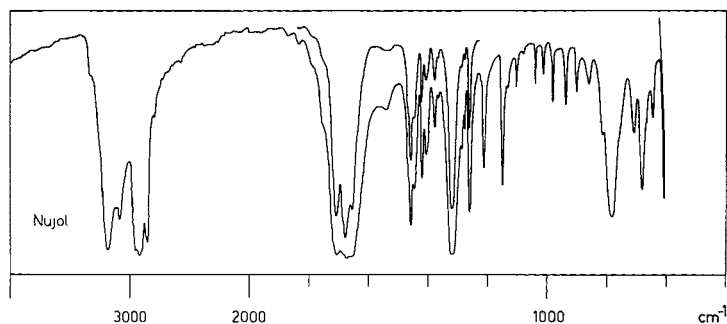


Fig. 30. IR-Spektrum von (–)-**35** in Nujol⁴⁸)

38b \rightarrow (+)-**35**: Aus 260 mg undest. **38b** (Fraktion C, $[\alpha]_{436 \text{ nm}} = -293$) wurde nach analoger Behandlung mit CF₃COOH (vgl. oben) erhalten: 80 mg (81%) farbloses (+)-**35**. Schmp. 257–259°⁷⁴) nach Sublimation. Nach 5maligem Umkristallisieren (36 mg) und nochmaliger Sublimation: Schmp. 258–260°. $[\alpha] = +217$ (365 nm), $+159$ (405), $+132$ (436), $+74$ (546), $+64$ (578), $+61$ (589, D-Linie, extrapoliert; H₂O, $c = 1,85$ g/100 ml, 23°). IR-, NMR- und Massenspektrum waren identisch mit den entsprechenden Spektren von (–)-**35** (vgl. oben). Anal. gef.: C 56,99, H 7,37, N 16,86.

C. A/D-Komponente 4⁹²). **Reaktionen in Fig. 16. 39** \rightarrow **40**: Addition von MeNO₂ an Enamid **39**. Eine Lsg. von 12,5 g (0,1 mol) **39** (Schmp. 75°⁹³) in 200 ml (frisch über P₂O₅ destilliertem) MeNO₂ gab man zu 3,92 g (0,035 mol) festem (zuvor 3 Std. bei 70°/10 \rightarrow 0,1 Torr getrocknetem) ^tBuOK und rührte (intensiv) die anfänglich weisse Suspension unter N₂ 18 Std. bei 60°. Man nutschte bei RT. vom hellbraunen Niederschlag ab, wusch letzteren mit CH₂Cl₂, zog das Lsgm. des gelben Filtrats i. WV ab, nahm den dabei erhaltenen Rückstand in CH₂Cl₂ auf und wusch die Lsg. 2mal mit Eiswasser (Trocknung mit Na₂SO₄). Das fast farblose Rohprodukt (17,32 g, Schmp. 122–130°) wurde in 70 ml CH₂Cl₂ gelöst und portionenweise vorsichtig mit insgesamt 140 ml Petrolether (30–60°) versetzt: nach 2 Std. bei RT. 13,65 g (73,3%) **40** als farblose Kristalle, Schmp. 139–140°; aus dem in 50 ml MeOH mit Aktivkohle kurz

⁹²) Versuche durchgeführt 1965–1966, vgl. [3].

⁹³) Herstellung vgl. Teil II [2], Formel **39** ist dort Formel **1**.

aufgekochten Mutterlaugenmaterial wurden durch Kristallisation aus CH_2Cl_2 /Petrolether weitere 1,99 g (10,7%; total 84%) Produkt (Schmp. 139°) gewonnen. Charakterisiert wurde eine 3mal umkristallisierte und bei ca. 100°/0,001 Torr sublimierte Probe. Schmp. 140–141°. IR: 3420*m* (scharf), 3220*w* (br.), 1700*s*, 1720*m* (Sch.), 1555*s*. ¹H-NMR: 1,11 (s, 3 H); 1,16 (s, 3 H); 1,31 (s, 3 H); 2,27, 2,30 (*AB*-Zentrumsignale, $J \approx 16$, CH_2CO); 4,51, 4,53 (*AB*-Zentrumsignale, $J \approx 12$, CH_2N); 6,8 (br., NH). MS: 187 (5), 168 (7, M^+), 140 (24), 126 (35), 125 (33), 110 (45), 103 (45), 83 (45), 56 (100). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C 51,60, H 7,58, N 15,04; gef.: C 51,53, H 7,55, N 15,11.

Auf ähnliche Weise (jedoch 94 Std., 60°) liess sich aus **39** in EtNO_3 ein entsprechendes Addukt als Diastereoisomerengemisch (Schmp. 125–140°) gewinnen (Ausb. > 80%).

Reaktionen in Fig. 17. Michael-Addition von **40** an Acrylsäure-methyl-ester. 5,185 g (25,0 mmol) **40** in 75 ml frisch unter N_2 destilliertem Acrylsäure-methyl-ester wurden mit 1,042 g (2,5 mmol) einer 40proz. Lsg. von Benzyl(trimethyl)ammonium-hydroxid ('Triton B' [76]⁹⁴) in MeOH 4 Std. unter N_2 bei RT. gerührt. Hierauf saugte man den überschüssigen Acryl-ester bei ca. 30° i. WV ab und arbeitete mit CH_2Cl_2 /Eiswasser auf: 6,74 g z.T. kristallines Rohprodukt, nach Kristallisation aus CH_2Cl_2 /Petrolether (30–60°): 5,314 g (78%) farbloses Kristallinat (Schmp. 100–105°⁹⁵), das nach NMR (6 Me- und 2 NH-Singulette) ein (1:1)-Gemisch von **41** und **42** enthielt. Solches Material wurde bei Produktionsansätzen jeweils direkt zur Hydrierung eingesetzt (vgl. unten).

Trennung von 41 und 42 durch Kristallisation aus CH_2Cl_2 /Hexan. 4,70 g **41/42** (Schmp. 100–105°) aus 15 ml CH_2Cl_2 /30 ml Hexan kristallisiert → Mutterlauge + 1,17 g Kristallinat (Schmp. 122–129°), letzteres 2mal umkristallisiert aus CH_2Cl_2 /Hexan → 980 mg (Schmp. 129–130°): Isomer **41**. Erste Mutterlauge → Lsgm. abgesaugt → Rückstand aus 10 ml CH_2Cl_2 /32 ml Hexan kristallisiert → 850 mg (Schmp. 105–112°) → 2mal umkristallisiert aus CH_2Cl_2 /Hexan → 720 mg (Schmp. 122–124°): Isomer **42**. Zur Charakterisierung gelangten in Vorversuchen analog gewonnene Proben, die nochmals je 3mal aus CH_2Cl_2 /Hexan umkristallisiert und 20 Std. bei 40°/0,02 Torr getrocknet worden waren.

Ester 41: Schmp. 130–131°. IR: 3410*m* (scharf), 1725*s* (Ester), 1700*s* (Fünfring-Lactam), 1550*s* (NO_2). ¹H-NMR: 1,19 (s, 3 H); 1,23 (s, 3 H); 1,33 (s, 3 H); 1,95–2,65 (*m*, 6 H); 3,70 (s, 3 H); 4,70–4,98 (*m*, 1 H); 6,50 (br. s, NH^{96}). MS: 126 (7), 125 (60), 116 (31), 111 (9), 110 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$: C 52,93, H 7,40, N 10,29; gef.: C 52,81, H 7,49, N 10,31.

Ester 42: Schmp. 124–125°. IR: 3415*m* (scharf), 3200*w* (br.), 1730*s* (Ester), 1700*s* (Fünfring-Lactam), 1550*s* (NO_2). ¹H-NMR: 1,14 (s, 3 H); 1,27 (s, 3 H); 1,31 (s, 3 H); 2,0–2,68 (*m*, 6 H); 3,71 (s, 3 H); 4,68–5,0 (*m*, 1 H); 6,92 (br. s, NH^{96}). MS: 126 (9), 125 (59), 124 (11), 116 (24), 111 (8), 110 (100). Anal. ber. für $\text{C}_x\text{H}_y\text{N}_z$: C, H, N; gef.: C 52,95, H 7,48, N 10,18.

Äquilibriumierung 41 ⇌ 42. 272 mg (1,0 mmol) **41** (Schmp. 130°), 3 ml Acrylsäure-methyl-ester und 42 mg (0,1 mmol) 40proz. Lsg. von 'Triton B' in MeOH wurden 4 Std. bei RT. unter N_2 gerührt. Wie oben aufgearbeitetes Rohprodukt: 238 mg (87%) farbloses Öl. Nach NMR praktisch einheitliches Gemisch der beiden Isomeren, nach relativer Int. der NH-Signale bei 6,93 und 7,35⁹⁶) im Verhältnis 45:55.

Durch analoge Behandlung von 272 mg **42** (Schmp. 124°) erhielt man 235 mg (81%) Rohprodukt, dessen NMR-Spektrum nahezu gleich war wie das im obigen Versuch erhaltene (**41/42** ca. 45:55).

Erfolgreiche Äquilibriumierungsversuche: 1 Std. bei RT. in MeOH in Gegenwart von 0,1 Äquiv. MeONa: Ausgehend von beiden Isomeren über 80% Edukt zurückgewonnen; von **41** ausgehend ebenso mit 0,1 Äquiv. 'Triton B' in MeOH; 4 Std. RT. **41** während 1,5 Std. bei RT. mit 1 Äquiv. MeONa in MeOH behandelt: kein Neutralprodukt mehr isolierbar (saurer Anteil nicht näher untersucht).

41 → **43**: 1,632 g (6,0 mmol) **41** (Schmp. 129–130°) wurden in einem Rührautoklaven in 150 ml MeOH unter Zusatz von 12 ml Raney-Ni-Suspension⁴⁷) (*Fluka*; mit MeOH gewaschen) bei RT./100 Atm. hydriert. Die Aufnahme von H_2 hörte scheinbar bereits nach 5 Min. auf, die Hydrierung wurde

⁹⁴) Von zahlreichen untersuchten Katalysatoren und Reaktionsbedingungen gab 'Triton B' [76] in Acrylsäure-methyl-ester als Lsgm. die besten Resultate. DOWEX I (HO⁻-Form) [77] war ebenfalls erfolgreich (in grösseren Ansätzen jedoch nicht zuverlässig reproduzierbar).

⁹⁵) Mischschmp. eines (1:1)-Testgemisches der beiden Isomeren: 99–104°.

⁹⁶) Lage des (NH)-Signals konzentrationsabhängig.

jedoch 48 Std. fortgesetzt⁹⁷). Man nutschte über *Celite* vom Katalysator ab, wusch diesen mit 100 ml warmem MeOH und befreite das hellgelbe Filtrat i. WV. vom Lsgm. Kristallisation des Rückstands (1,35 g) aus 5 ml CH₂Cl₂ und Et₂O (bis zur beginnenden Trübung) ergab 1,108 g (88%) Dilactam **43** (braun-rosa gefärbte Nadeln; Schmp. 205–208°); umkristallisiert aus CH₂Cl₂/Et₂O (990 mg mit unverändertem Schmp.) und sublimiert bei 190–195°/0,002 Torr: 894 mg (71%) farblose Kristalle. Schmp. 212–213°. Nach IR-Spektrum und Mischschmp. identisch mit einer Probe des nach der nachfolgend beschriebenen Methode erhaltenen Dilactams **43**.

41/42 → **43/44**: *Hydrierung des Gemisches 41/42*; *Trennung von 43/44*. **44**: 50,0 g (184 mmol) **41/42** (Schmp. 100–105°; vgl. oben) wurden in einem Rührautoklaven in 1,0 l MeOH mit 200 ml *Raney-Ni*-Suspension (*Fluka*; mit MeOH gewaschen) bei RT. und 300 Atm. hydriert. Die H₂-Aufnahme setzte sehr rasch ein; nach 5 Min. stellte man den Druck von 300 Atm. wieder her und setzte die Hydrierung 22 Std. fort. Den abgenutzten Katalysator (vgl. oben) wusch man mit ca. 300 ml kochendem MeOH, suspendierte das kristallisierte Rohprodukt (32,1 g; nach IR bereits vollständig zu den Dilactamen cyclisiert) in 300 ml CH₂Cl₂ und liess bei RT. über Nacht stehen. Ungelöstes Material nach Waschen mit 50 ml CH₂Cl₂; 10,1 g (ca. 52% bez. auf 25,0 g Eduktanteil) rohes ('mesoides') **44**. Schmp. 290–291°. Das Filtrat engte man im RV. auf ca. die Hälfte des ursprünglichen Volumens ein, versetzte mit 350 ml Et₂O und liess 15 Std. bei 4° kristallisieren: 18,8 g rohes ('racemoides') **43**. Schmp. 211–213°. Dieses nahm man bei RT. in 90 ml CH₂Cl₂ auf, nutschte nach ca. 5 Min. von einem ungelösten Anteil ab (2,0 g; Schmp. 208–211°), versetzte das Filtrat vorsichtig mit 250 ml Et₂O und liess bei RT. 20 Std. kristallisieren: 15,5 g (80% bez. auf 25,0 g Eduktanteil) schwach rosa gefärbtes **43**. Schmp. 212–214°. Zur Charakterisierung gelangten Proben aus analog durchgeführten Vorversuchen.

'*Racemoides*' Dilactam **43**. Löslich in CH₂Cl₂. aus CH₂Cl₂/Hexan einmal umkristallisiert und 2mal bei 190°/0,005 Torr sublimiert. Schmp. 212–214°. IR: 3270m (br.), 1708s/1680s (Doppel-(C=O)-Bande). IR (Nujol): 3330, 3220, 1708, 1681, 1641, vgl. *Fig. 31*. ¹H-NMR (CF₃COOH): 1,30 (s, 6 H); 1,39 (s, 3 H); 1,9–3,2 (m, 6 H); 4,25–4,66 (t-artiges m, 1 H); 8,02 (br. s, 1 H); 8,17 (br. s, 1 H). MS: 127 (12), 126 (100, C₇H₁₂NO, Trimethyl-oxo-pyrrolidinyl), 84 (9), 83 (36, C₆H₅NO, Oxo-pyrrolidinyl-H). Anal. ber. für C₁₁H₁₈NO₂: C 62,83, H 8,63, N 13,32; gef.: C 62,76, H 8,83, N 13,49. Zur Konfigurationszuordnung vgl. *allg. Teil* und *Fussnote 48*.

'*Mesoides*' Dilactam **44**. Schwerlöslich in CH₂Cl₂, aus MeOH 3mal umkristallisiert und bei 225°/0,005 Torr sublimiert. Schmp. 292–293°. IR (Nujol): 3210, 3080, 1680 (einheitliche (C=O)-Bande); vgl.

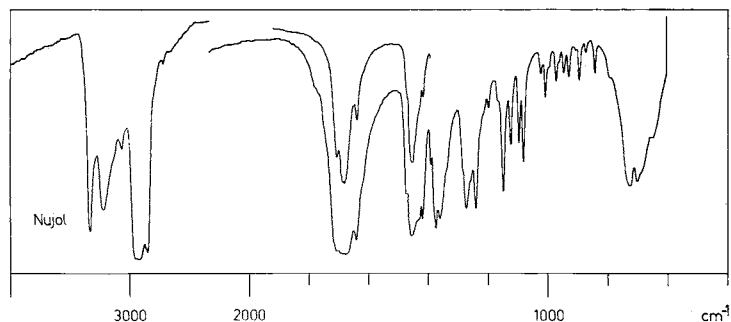


Fig. 31. IR-Spektrum des 'racemoiden' Dilactams **43** in Nujol

⁹⁷) Die Hauptmenge von H₂ in diesen Hydrierungen war jeweils sehr rasch aufgenommen. In einem Versuch, bei welchem man bereits nach 30 Min. aufarbeitete, erhielt man ein nichtkristallines Rohprodukt, das zwar im IR-Spektrum keine NO₂-Bande (1550 cm⁻¹) mehr zeigte, sich jedoch an der Luft intensiv rot färbte und **43** in nur kleiner Ausbeute lieferte. Ähnliches Verhalten wurde auch bei langsamer Hydrierung (wenig Katalysator oder ungenügendes Rühren) beobachtet.

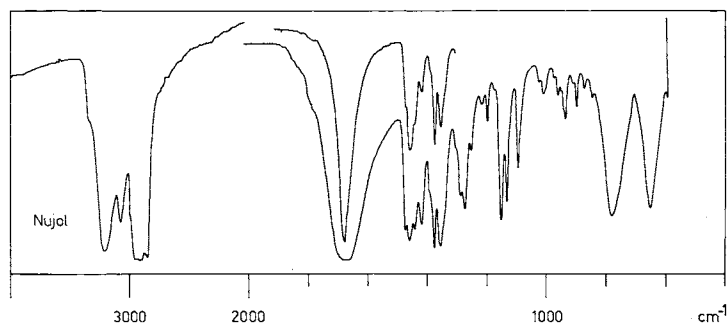
Fig. 32. IR-Spektrum des 'mesoiden' Dilactams **44** in Nujol

Fig. 32. $^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOH): 1,30 (s, 3 H); 1,35 (s, 3 H); 1,39 (s, 3 H); 2,0–3,1 (m, 6 H); 4,40 (t-artiges m, $J = 7$, 1 H); 8,17–8,21 (2 beinahe verschmolzene br. s, 2 H). MS: 127 (13), 126 (100), 84 (10), 83 (37). Zur Konfigurationszuordnung vgl. *allg. Teil* und *Fussnote 48*. Anal. ber. für $\text{C}_x\text{H}_y\text{N}_z$: C, H, N; gef.: C 62,91, H 8,71, N 13,41.

43 → **45**: 'Racemoider' Diimidoester **45**. Eine Lsg. von 13,23 g (63,0 mmol) **43** (12 Std. bei $80^\circ/\text{HV}$. getrocknet; Schmp. $211-213^\circ$) in 250 ml H_2O -freiem CH_2Cl_2 wurde mit 126 ml einer 1,5M Lsg. von $\text{Et}_3\text{O} \cdot \text{BF}_4^{64}$ (189 mmol) in CH_2Cl_2 versetzt und 4 Std. bei RT. unter N_2 gerührt. Nach Aufarbeitung mit 48 ml 5M eiskalter K_2CO_3 -Lsg. (240 mmol) nach der für **10** → **11** (Fig. 4) beschriebenen Methode: 16,26 g gelbliches Öl nach Destillation i. HV: 13,76 g (82%) farbloser, dünnflüssiger **45**. Sdp. $77-79^\circ/0,01$ Torr. $n_D^{25} = 1,470$. Zur Charakterisierung gelangte eine im Kugelrohr destillierte Probe eines Voransatzes. $n_D^{25} = 1,472$. IR: 1645s, 1628s (Fünfring-Diimidoester), 1366m, 1330s, 1028s. $^1\text{H-NMR}$: 0,98 (s, 3 H); 1,09 (s, 3 H); 1,23 (t, $J = 7$, 3 H); 1,25 (t, $J = 7$, 3 H); 1,29 (s, 3 H); 1,92, 3,03 (AX-System, $J = 15$, X-Teil 1 H, A-Teil überlagert durch m bei 1,8–2,5, 5 H); 4,16 (q-artiges m, teilweise unterlagert von t-artigem m um 3,9, 5 H). MS: 266 (0,8, M^+), 155 (10), 154 (100, $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}$, Ethoxy-trimethyl-pyrrolidiny), 126 (36, $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{ON}$). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: C 67,63, H 9,84, N 10,52; gef.: C 67,56, H 9,86, N 10,57. pK*(MCS): 5,5, 2,7; Äquiv.-Gew.: gef.: 258, 283.

45 → **46**: 3,76 g (14,1 mmol) **45** wurden mit 143 mg (1,4 mmol) Et_3N in 4,0 g (28,4 mmol) $\text{NCCH}_2\text{COO}^t\text{Bu}$ 140 Std. bei 40° unter N_2 gerührt. Nach Zugabe von 10 ml Pentan/ Et_2O 8:1 wurde das bereits während der Reaktion ausgefallene Produkt **46** abgenutscht und mit 20 ml des gleichen Lsgm. gewaschen: 3,836 g (75%; in grösseren Ansätzen bis 82%). Schmp. $147-148^\circ$. Nach Umkristallisation aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$: 3,49 g (69%) mit unverändertem Schmp. Die erste Mutterlauge wurde i. HV. (50°) vom überschüssigen $\text{NCCH}_2\text{COO}^t\text{Bu}$ befreit, aus dem Rückstand kristallisierten aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$ weitere 520 mg **46**. Schmp. $142-145^\circ$. Die Charakterisierungsprobe war 4mal aus Hexan umkristallisiert und bei $40^\circ/\text{HV}$. getrocknet. Schmp. $147-148^\circ$. UV: 277 (4,38). IR: 3410w (scharf), 3340m (scharf), 2200s (CN), 1664s (Ester, konj.), 1640s (Fünfring-Imidoester), 1586s (C=C). $^1\text{H-NMR}$: 0,98 (s, 3 H); 1,10 (s, 6 H); 1,30 (t, $J = 7$, 3 H); 1,51 (s, 9 H); 1,7–3,2 (m, 6 H); 4,09 (t-artiges m, 1 H), 4,22 (q, $J = 7$, 2 H); 9,0 (br. s, NH). MS: 361 (2, M^+), 155 (14), 154 (100, $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}$, Ethoxy-trimethyl-pyrrolidiny), 126 (42, $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}$, Trimethyl-oxo-pyrrolidiny), 83 (22). Anal. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$: C 66,45, H 8,64, N 11,63; gef.: C 66,07, H 8,45, N 11,90.

46 → **4**: Isolierung der A/D-Komponente **4**. 5,66 g (15,7 mmol) Monokondensationsprodukt **46** (Schmp. 147°) wurden bei 0° mit 30 ml H_2O -freier, frisch destillierter CF_3COOH versetzt und das Gemisch 10 Min., d.h. bis zur völligen Auflösung der Kristalle, bei RT. geschüttelt. Nach weiteren 5 Min. saugte man die CF_3COOH i. HV. bei RT. ab (ca. 5 Min.), belies weitere 20 Min. i. HV. (zuletzt bei ca. 35°), nahm den farblosen viskosen Rückstand in CH_2Cl_2 auf und wusch mit 100 ml 2,5N K_2CO_3 -Lsg.. Das 2 Std. i. HV. bei RT. getrocknete Rohprodukt (4,03 g) kristallisierte aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$: 3,27 g (80%; in anderen Ansätzen 74–87%) farblose Nadeln von **4**. Schmp. $108-113^\circ$. Nach Sublimation einer Probe bei $100^\circ/0,002$ Torr, Schmp. unverändert (IR-Spektrum vor und nach Sublimation identisch). Zur

Charakterisierung war in einem Vorversuch eine Probe gelangt, die aus dem bei 165°/0,005 Torr destillierten Reaktionsprodukt durch Kristallisation aus CH₂Cl₂/Hexan und anschließende Sublimation (100°/HV) gewonnen worden war. Schmp. 117–120⁹⁸. UV: 265 (4,39). IR: 3415_m, 2195_s, 1640_s, 1610_{ss}, 1370_m, 1330_s, 1025_m; vgl. Fig. 33. ¹H-NMR⁹⁹) 0,95 (s, 3 H); 1,05, 1,08 (2s, 6 H); 1,28 (t, J=7, 3 H); 1,5–3,1 (6 H) inkl. AB-Zentralsignale bei 2,30, 2,41 (CH₂ im trimethylierten Ring); 3,63 (t-artiges s, J≈1, ca. 0,5 H, Vinyl-H-Atom, (Z)-Isomer⁸²); 3,96 (s-artig, Vinyl-H-Atom, (E)-Isomer⁸²); überlagert durch 3,87 (dt, J~8, 2, NCH) und 4,14, 4,17 (2q, J=7, CH₂O von (E)- und (Z)-Isomeren; ca. 3,5 H); 5,64, 5,80 (2 br. m, H von (E)- und (Z)-Isomeren; vgl. Fig. 34. MS: 261 (11, M⁺), 155 (20), 154 (100, Ethoxy-trimethyl-pyrrolidinyl), 126 (81, Trimethyl-oxo-pyrrolidinyl), 83 (29). Anal. ber. für C₁₅H₂₃N₃O: C 68,03, H 8,87, N 16,08; gef.: C 69,03, H 9,29, N 15,95. pK*(MCS): 4,19; Äquiv.-Gew.: gef.: 265 (ber.: 261).

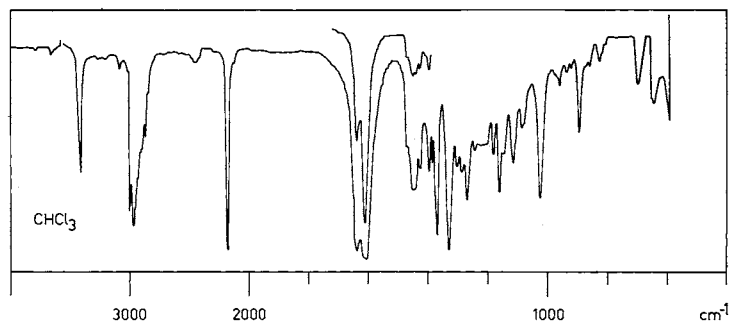


Fig. 33. IR-Spektrum der A/D-Komponente 4 ((E)/(Z)-Gemisch) in CHCl₃

44 → **47**: 'Mesoides' Diastereoisomer **47** der A/D-Komponente **4**. Aus **44** auf analoge Art und mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt wie **43** → **45** → **46** → **4**. Eine detaillierte Beschreibung findet sich in [3], S. 65–68.

Daten des Endprodukts 47: 2mal aus Hexan umkristallisiert und bei ca. 100°/0,001 Torr sublimiert. Schmp. 104°. UV: 265 (4,40). IR: 3440_m (scharf), 2180_s (CN), 1635_s (Sch., 5Ring-iminoester), 1612_s (C=C), 1370_m, 1330_s, 1026_m; Fingerprint-Unterschiede im Vergleich zu IR-Spektrum von **4**. ¹H-NMR (CCl₄): 0,93, 0,96 (2s, 1 Me); 1,10 (s, Me); 1,16 (s, Me); 1,27 (t, J=7, Me); 1,66–2,9 (m, 6 H); 3,56 (t-artiges s, Vinyl-H-Atom, (Z)-Isomer); 3,7–4,1 (m, NCH); 4,0 (t-artiges s, (E)-Isomer); 4,12 (q, 4 H, CH₂O); 5,56, 6,10 (2 br. s, je ca. 0,5 H, (Z)/(E) ca. 1:1). MS: 261 (10, M⁺), 155 (16), 154 (100), 126 (64), 83 (24). Anal. gef. für C_xH_yN_z: C 68,76, H 8,76, N 15,87. pK*(MCS): 4,1; Äquiv.-Gew.: gef.: 266 (ber.: 261).

D. Quasi-A/D-Komponenten 5 und 62¹⁰⁰. **Reaktionen in Fig. 18. 48** → **49**. Die Herstellung von **48** ist im Teil II (Kap. D) [2] beschrieben. 4,090 g (16,35 mmol) **48** (Schmp. 194°) wurden in 200 ml H₂O-freiem CH₂Cl₂ unter N₂ mit 30,5 ml (37,6 mmol) einer 1,23M Lsg. von Et₃O·BF₄⁶⁴ bei RT, 4,5 Std. intensiv gerührt (Diimidoester-Salz bleibt gelöst), dann auf –20° gekühlt und mit 11 ml eiskalter 5M K₂CO₃-Lsg. aufgearbeitet (vgl. oben beschriebene Beispiele). Destillation des farblosen Rohprodukts im Kugelrohr bei 110°/0,02 Torr ergab 4,39 g (88%) **49**. UV (Cyclohexan): 238 (3,96). IR: 1645_s, 1610_s, 1380_m, 1337_s, 1030_m. ¹H-NMR (CCl₄): 0,85 (s, 3 H); 1,16, 1,20, 1,25 (3s, 12 H); 1,25, 1,30 (2t, J=7, 6 H);

⁹⁸) Schmp. variabel, vermutlich wegen (E/Z)-Isomerie.

⁹⁹) In einem der Voransätze war von einer sublimierten Probe **4** ein ¹H-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃) erhalten worden, welches auf ein Isomerengemisch von (Z)/(E) ca. 3:1 hinwies ((Z): Vinyl-H-Atom 3,60, CH₂O-q bei tieferem Feld 4,39). Ein nachträglich von der gleichen Probe aufgenommenes Spektrum (60 MHz) zeigte ein (E)/(Z)-Gemisch von ca. 1:1 an.

¹⁰⁰) Versuche durchgeführt 1961–1963 [5].

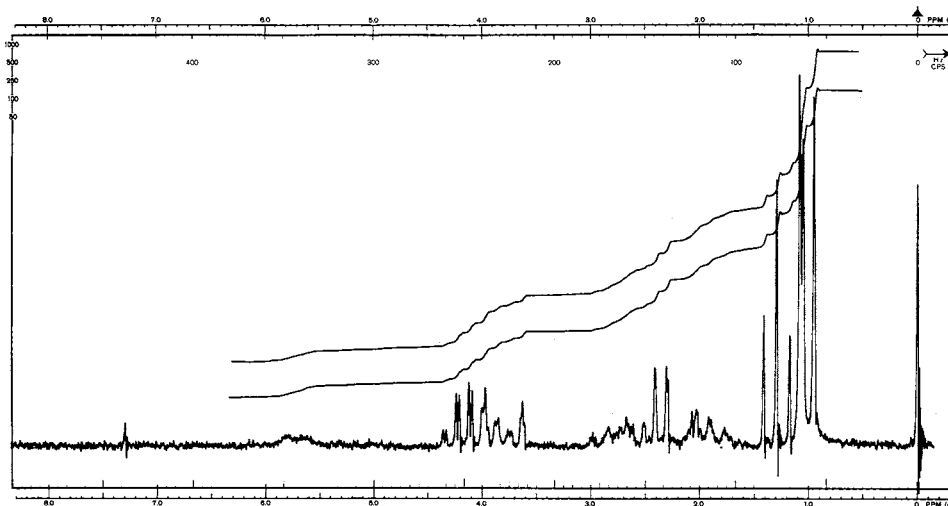
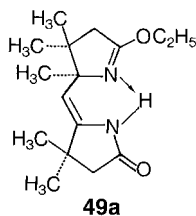


Fig. 34. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der A/D-Komponente **4**, ((*E*)/(*Z*) 1:1) in CDCl_3 ⁸²⁾⁹⁹⁾

2,10, 2,30 (*AB*-System, $J = 16$, 2 H); 2,30 (*s*, 2 H); 4,09 (*q*, $J = 7$, 2 H); 4,22 (*q*, $J = 7$, 2 H); 4,75 (*s*, Vinyl-H-Atom, 1 H). $\text{p}K^*(\text{MCS})$: 6,0; Äquiv.-Gew.: gef.: 307 (ber.: 306).

49 → **49a**: Partielle Hydrolyse des von **49** zu **49a** (mit 1 Äquiv. 1N HCl in MeOH bei RT., 15 Min., Ausb. 50%; Details vgl. [78], S. 62). Schmp. 73–74°, aus Et_2O /Hexan und Sublimation (HV.). UV (Cyclohexan): 230 (4,01). IR: 3330 scharfe NH-Bande, 3300*m* (NH), 1715 (Sch.), 1690*s* (Fünfring-Lactam), 1645*s* (Fünfring-Imidoester). IR (CCl_4): Struktur und Int. unverändert im Konzentrationsbereich 0,033, 0,33, 2,0 und 10%. $^1\text{H-NMR}$: 0,90 (*s*, 3 H); 1,06 (*s*, 3 H); 1,10 (*s*, 3 H); 1,22 (*s*, 3 H); 1,25 (*s*, 3 H); 1,31 (*t*, $J = 7$, 3 H); 2,06, 2,49 (*AB*-System, $J = 16$, 2 H); 2,25 (*s*, 2 H); 4,22 (*s*, Vinyl-H-Atom); 4,19 (*q*, $J = 7$, CH_2O); 9,50 (br. *s*, NH). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: C 69,03, H 9,41, N 10,06; gef.: C 68,96, H 9,53, N 10,10. $\text{p}K^*(\text{MCS})$: ca. 3,1. Auf Grund des IR- und NMR-Spektrums, sowie des $\text{p}K$ -Werts (vgl. $\text{p}K$ -Wert von **49**), ist in **49a** eine intramolekulare H-Brücke anzunehmen ((*Z*)-Konfiguration an der (C=C)-Bindung).

Hydrolyse von **49** mit 2 Äquiv. 0,1N HCl in MeOH bei RT., 48 Std., führte zum Dilactam **48** (Ausb. 74%; vgl. [78], S. 63).



49 → **50**: 4,396 g (14,35 mmol) **49** und 150 mg (1 mmol) Et_3N in 4,1 g (29 mmol) $\text{NCCH}_2\text{COO}^t\text{Bu}$ wurde unter N_2 18 Std. bei RT. belassen, hierauf wurden flüchtige Komponenten bei 80°/HV. unter Rühren entfernt, und Rückstand wurde aus 30 ml Pentan bei ca. 0° kristallisiert: 2,804 g **50**. Schmp. 132–135°. Aus zweiter Kristallisation wurden weitere 196 mg (Schmp. 126–130°) und durch chromatographische Reinigung der Mutterlauge (Alox neutral, Akt. I, eluiert mit Benzol) und Kristallisation aus

Pentan weitere 1,50 g (Schmp. 132–136°) isoliert (insgesamt 76%)¹⁰¹). Zur Charakterisierung wurde eine Probe bei 128°/0,001 Torr sublimiert. Schmp. 133–134°. UV: 312 (4,41). IR: 3250 m (scharf), 2210 s (CN), 1680 s (Ester, konj.), 1645 s (Fünfring-Imidoester), 1575 s (C=C). IR (CCl₄): NH-Bande bei 3235, konzentrationsunabhängig ($c = 0,03, 0,31, 1,0$ und 10%), NH-Brücke vermutlich zum Imidoester-N-Atom. ¹H-NMR (ca. 30°): 0,91 ($s, 3\text{ H}$); 1,10 ($s, 6\text{ H}$); 1,19, 1,21 ($2s, 6\text{ H}$); 1,30 ($t, J = 7, 3\text{ H}$); 1,49 ($s, 9\text{ H}$); 2,13, 2,50 (AB -System, $J = 16, 2\text{ H}$, CH₂ im trimethylierten Ring); 2,74 ($s, 2\text{ H}$, CH₂ im dimethylierten Ring); 4,40 (s , Vinyl-H-Atom) unterlagert durch m bei 4,05–4,85 (3 H); 11,6 (br. s , NH). Das m -Signal (um 4,5 ppm) der diastereotopen H-Atome der Imidoester-(CH₂)-Gruppe erscheint als AB -Teil eines ABX_3 -Systems. ¹H-NMR (1,2-Dichlorobenzol, ca. 30°, Vinyl-H-Atom-Signal abseits): 10 symmetrisch um 4 60 ppm gruppierte Signale, $J_{AB} \approx 11,5$, $J_{AX} \approx 7$. ¹H-NMR (Br-Form, 30, 60, 80, 100°): das Signal erscheint bei 100° als normales A_2X_3 - q (4,45 ppm, $J = 7$); Abbildungen dieser Spektren finden sich in [5], S. 19–20. Anal. ber. für C₂₃H₃₃N₃O₃: C 68,79, H 8,79, N 10,52; gef.: C 68,60, H 9,01, N 10,43. pK*(MCS): ca. 2,5.

Der Diimidoester **49** reagierte mit 1,5 Mol.-Äquiv. Malonsäure-dinitril und ca. 0,5 Mol.-Äquiv. Et₃N innert 15 Min. exotherm zum entsprechenden Monokondensationsprodukt (vgl. [5], S. 79).

50 → **51**: *Isolierung von 51*. Zu 2,00 g (4,99 mmol) **50** wurden unter intensivem Rühren und einem N₂-Strom bei RT. 100 ml H₂O-freie CF₃COOH gegeben. Nach 7 Min. verdünnte man mit eiskaltem CH₂Cl₂, neutralisierte mit einer in Eis vorgekühlten, ges. KHCO₃-Lsg. und wusch mit ges. NaCl-Lsg. neutral (wässr. Phasen 2mal mit CH₂Cl₂ rückextrahiert). Das Rohprodukt kristallisierte aus Et₂O/Hexan: 1,52 g (88%) **51**. Schmp. 166–167° (Zers. unter CO₂-Entwicklung). Die Mutterlauge bestand grösstenteils aus bereits decarboxyliertem Produkt **5** (in grösseren Ansätzen beim Umkristallisieren Verluste von **51** zugunsten von **5** bei zu starkem Erwärmen; Gesamtausbeuten jedoch 94–96%). Zur Charakterisierung gelangte eine 2mal aus Et₂O/Hexan umkristallisierte und 16 Std. bei RT. i. HV. getrocknete Probe. Schmp. 166–167° (Zers.). UV: 307 (4,43). IR: 3230 m (NH), '(COOH)-Sack' um 2500 m , 2210 s (CN), 1665 s , 1640 s , 1570 (Sch.), 1550 s . ¹H-NMR: 0,91 ($s, 3\text{ H}$); 1,08, 1,11 ($2s, 6\text{ H}$); 1,25 ($s, 6\text{ H}$); 1,37 ($t, J = 7, 3\text{ H}$); 2,11, 2,52 (AB -System, $J = 16, 2\text{ H}$); 2,83 ($s, 2\text{ H}$); 4,29 ($q, J = 7, 2\text{ H}$); 4,55 ($s, 1\text{ H}$); 11,6 (br. $s, 1\text{ H}$) und Integration von 1 H im Bereich 9–11,5. Anal. ber. für C₁₉H₂₇N₃O₃: C 66,06, H 7,88, N 12,17; gef.: C 66,27, H 8,01, N 11,85.

Veresterung von mit CH₂N₂ ergab einen kristallinen Methyl-ester (Schmp. 110°; beschrieben und charakterisiert in [5], S. 78).

51 → **5**: *Isolierung der Quasi-A/D-Komponente 5*. 643 mg kristalline Säure **51** erhitzte man in 10 ml Anisol 3,75 Std. unter Rückfluss (155°), entfernte hierauf das Lsgm. i. HV. und destillierte den Rückstand bei 110°/0,005 Torr. Das Destillat kristallisierte nach Animpfen durch: 552 mg (98%). Schmp. 57–59°, selbst in kaltem Pentan gut löslich, deshalb nicht umkristallisiert. Zur Charakterisierung gelangte eine einmal destillierte Probe. DC (Silicagel; Benzol/Et₂O 19:1): einheitlicher Fleck, R_f ca. 0,7. UV: 293 (4,34)¹⁰². IR: 3245 m (scharf), 2195 s (CN), 1690 m , 1645 s (Fünfring-Imidoester), 1615 s , 1030 m . IR (CCl₄): NH-Bande bei 3245 konzentrationsunabhängig ($c = 0,033, 0,33, 2,0$ und 10%), H-Brücke zum Imidoester-N-Atom. ¹H-NMR: 0,92 ($s, 3\text{ H}$); 1,09 (s mit Satellit bei 1,06 von ca. 1/3 Intensität, 6 H); 1,18 (s mit Satellit bei 1,16, 6 H); 1,33 ($t, J = 7, 3\text{ H}$); 2,11, 2,49 (AB -System, $J = 16, 2\text{ H}$, CH₂, trimethylierter Ring); 2,43 ($s, 2\text{ H}$, CH₂, dimethylierter Ring); 3,75 (t -artiges $s, J \approx 1$, (CHCN)-Vinyl-H-Atom, (Z)-Isomer⁸²); 4,02 ($t, J \approx 2$, (CHCN)-Vinyl-H-Atom, (E)-Isomer⁸²), (Z)/(E) ca. 3:1); 4,12 ($s, 1\text{ H}$, meso-Vinyl-H-Atom); 4,37 ($q, J = 7, \text{CH}_2\text{O}$); 10,0 (sehr br., 1 H). Anal. ber. für C₁₈H₂₇N₃O: C 71,72, H 9,03, N 13,94; gef.: C 71,57, H 9,18, N 13,80.

Reaktionen in Fig. 19. **48** → (**52** + **53**) → **54** + **55**: *Oxidation von 48 mit Monoperphthalsäure in MeOH; Isolierung von 54*. Eine Lsg. von 3,02 g (12,1 mmol) **48** (Schmp. 195°) in 300 ml H₂O-freiem MeOH wurde in 20 Portionen (je 0,6 mmol) aufgeteilt¹⁰³); diese kühlte man auf –20° ab und versetzte

¹⁰¹) Aus dem Chromatogramm (Benzol/Et₂O 1:1) isolierte man zusätzlich 250 mg (6%) **49a**.

¹⁰²) Gegenüber den UV-Absorptionsmaxima der A/D-Komponenten **1–4** um ca. 30 nm bathochrom verschoben (zusätzliche (C=C)-Bindung in Konjugation).

¹⁰³) Setzte man 3 g Edukt gesamthaft und nicht portionenweise um, so sank die Ausbeute an **54** um 5–10%.

sie einzeln mit je 2,14 ml (je 0,9 mmol \equiv 1,5 Mol.-Äquiv.) einer frisch zubereiteten etherischen Monoperphthalsäure-Lsg. [79]. Nach 18 Std. bei -20° sammelte man alle Einzelansätze in einem 2-l-Scheidetrichter, verdünnte mit 800 ml kaltem CH_2Cl_2 , schüttelte mit einer NaCl-ges., kalten 10proz. Na_2CO_3 -Lsg. und wusch die (schlecht abtrennbare) org. Phase 2mal mit NaCl-Lsg. neutral (alle wässr. Phasen mit MC rückextrahiert). Das amorphe, gelbliche Rohprodukt (3,4 g) sublimierte man zusammen mit dem Rohprodukt (3,3 g) einer analog durchgeführten Ansatzreihe in 4 Portionen in einem 70 cm langen Rohr (mit Temp.-Gradient) bei vorerst 2 Std. $160^\circ/0,01$ Torr und dann über Nacht bei $215^\circ/0,005$ Torr: 3 grob getrennte Zonen: 848 mg (27%) α,α -Dimethylsuccinimid, 1,69 g (26%) glasartiges, gelbes Dehydro-oxo-dilactam **55**, und 2,71 g (42%) kristallines (mit wenig Edukt verunreinigtes¹⁰⁴) Oxo-dilactam **54**. Dieses wurde 3mal aus *i*-PrOH bis zum konstanten Schmp. $249-250^\circ$ ⁷⁴) umkristallisiert: 1,75 g (27%). DC¹⁰⁴) einheitlich (R_f 0,46). UV: 310 (1,63). IR: 3440w/3210m/3100w, 1715–1690s. ¹H-NMR (CF_3COOH ¹⁰⁵): 0,68 (s, 3 H); 0,86 (s, 6 H); 1,04 (s, 3 H); 1,10 (s, 3 H); 1,97, 2,37 (*AB*-System, $J=18$, 2 H); 2,14, 2,33 (*AB*-System, $J=17$, 2 H); 4,33 (s, 1 H); 7,82, 8,20 (2 br. s, je 1 H); keine Signale eines zweiten Isomeren. MS: 238 (1, $[M-\text{CO}]^+$), 126 (100, Trimethyl-oxo-pyrrolidinyll), 112 (18), 83 (22). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C 63,13, H 8,33, N 10,52; gef.: C 63,02, H 8,31, N 10,63.

Dehydro-oxo-dilactam 55: Nach nochmaliger Sublimation einer Probe des rohen Sublimats (vgl. oben) erhielt man ein gelbliches kristallines Produkt. Schmp. $134-135^\circ$. UV ($c=6,8 \cdot 10^{-5}$ M, Cyclohexan): Absorptionsanstieg ab ca. 400 nm, $\log \epsilon=2,8$ (280 nm), 3,6 (214 nm). IR: 3400m (scharf), 3210w (br.); 1783s, 1700s, 1590m (einheitliche Banden, Int.-Verhältnis ca. 5:7:3); ferner 1185w, 1167m, 1138m, 1072s, 938m, 850w, 842w. ¹H-NMR: 1,12 (s, 3 H); 1,33 (s, 3 H); 1,39 (s, 3 H); 1,49 (s, 3 H); 1,55 (s, 3 H); 2,30 (s, 2 H); 2,51 (s, 2 H); 7,3 (br., 1 H). MS: 264 (1, M^+), 139 (3), 126 (100, Trimethyl-oxo-pyrrolidinyll), 83 (23). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C 63,61, H 7,62, N 10,60; gef.: C 63,42, H 7,75, N 10,57.

48 \rightarrow **52** + **53**: *Isolierung der primären Oxidationsprodukte 52 und 53* (orientierende Versuche). In zwei Ansätzen zu je 3,0 g (je 12 mmol) **48** in je 300 ml H_2O -freiem MeOH wurden bei -20° 9 mal stündlich Portionen von je 2 mmol Monoperphthalsäure zugegeben und nach 18 Std. vereint wie oben aufgearbeitet. Durch direkte Kristallisation des amorphen Rohprodukts aus CH_2Cl_2 wurden 2,36 g (33%) rohes MeO-Addukt **52** erhalten, das nach 3maligem (vorsichtigem) Umkristallisieren aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ folgende Daten zeigte: Schmp. 186° (Zers. MeOH-Abspaltung zu **54**). IR: 3580w (OH), 3420–3200m, 1710s mit Sch. bei 1690s. Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ (**52**): C 60,38, H 8,78, N 9,39; gef.: C 60,62, H 8,70, N 9,41.

Aus der Mutterlauge konnte durch Kristallisation aus CH_2Cl_2 780 mg rohes Hydroxy-Derivat **53** isoliert werden¹⁰⁶), nach Umkristallisation aus heissem EtOH: Schmp. 190° (Zers., H_2O -Abspaltung zu **55**). UV: 310 (1,62). IR (Nujol): 3400w (scharf), 3200m (br.), 1705s mit Sch. bei 1720m, 1675s. ¹H-NMR ((D_3)Pyridin): 5 Me-s im Bereich 1,1–1,7 ppm mit 4 Satelliten mit ca. hälftiger Intensität (Diastereoisomerenmischung). MS: 264 ($[M-\text{H}_2\text{O}]^+$), nahezu gleiches Signalbild wie MS von **55**. Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (**53**): C 59,57, H 7,84, N 9,92; gef.: C 59,46, H 7,87, N 9,97.

Über die Isolierung von **54** und einem 'Oxo-lactam-lacton' $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ aus der Oxidation von **48** mit Monoperphthalsäure in Dioxan/ H_2O vgl. [5], S. 95.

Reaktionen in Fig. 20. 54 \rightarrow **56a,b** + **57a** + **58**: *Lichtinduzierte Decarboxylierung von 54*. Belichtungsapparatur: als Tauchlampe gebildeter Hg-Hochdruckbrenner Hanau Labor-Tauchlampe Q 81 (stärkste Emission 366 nm; bei 312 ca. 62%, Strahlungsfluss 1,86 Watt). Der Brenner ruhte konzentrisch in einem wassergekühlten Quarzmantel, welcher durch Schliffverbindung mit einem zylindrischen Dreihals-Reaktionsgefäß (800 ml) verbunden war. Zum Auffangen von CO diente eine 100 ml Gasbürette mit gefärbter ges. NaCl-Lsg. als Sperrflüssigkeit.

a) Eine Lsg. von 1,14 g (4,29 mmol) **54** (Schmp. 249°) in 800 ml H_2O -freiem Dioxan (2mal über Na destilliert) wurde unter magnetischem Rühren durch den internen Kühlmantel auf ca. 10° vorgekühlt

¹⁰⁴) DC (Silicagel; AcOEt/EtOH 12:1, 0,05proz. methanolische Lsg. von Morin als Entwickler, UV-Licht): 2 Flecken, R_f 0,46 (**54**) und 0,62 (**48**, schwach).

¹⁰⁵) Schwerlöslich in CDCl_3 .

¹⁰⁶) Weitere Kristallisate aus dieser Mutterlauge: **52**, **54** und α,α -Dimethylsuccinimid. Eine saubere chromatographische Auftrennung gelang nicht.

und die Apparatur mit N₂ gespült. Nach dem Einschalten des Brenners stieg das CO-Volumen¹⁰⁷⁾ sofort steil an und erreichte nach 110 Min. den Maximalwert von 107 ml (theor. für 1 Mol.-Äquiv.: 105 ml bei 15°/729 Torr). Hierauf wurde die Reaktion abgebrochen (Rückgang des CO-Volumens innert 50 Min. auf 95 ml), das Lsgm. i. RV. entfernt und der Rückstand bei 210°/0,008 Torr sublimiert (Temp.-Gradient, 14 Std.): Frontfraktion: 343 mg (34%), flüssig (Gemisch monocyclischer (?) Komponenten); Mittelfraktion: 91 mg (9%), kristallin (**58**); Nachlaufaktion: 559 mg (55%), kristallin (Gemisch **56/57**).

b) *Nebenprodukt 58*. Die unter *a* beschriebene Mittelfraktion war DC-einheitlich. Schmp. 190–191°. Zur Charakterisierung wurde nochmals sublimiert. UV: 267 (4,32). IR: 3470_w, 3400_m, 3340_w, 3150_w (br.), 1650_m, 1630_s, 1570_s. ¹H-NMR (CF₃COOH): 1,50 (s, 6 H); 2,87 (s, 2 H); 5,83 (s, 1 H); 7,7–8,7 (br. m, 2 H). ¹H-NMR (D₂O): 1,28, 2,33 (2s, Int.-Verh. 3:1); Vinyl-H-Atom-Signal offenbar unter HDO-Signal bei 4,75 (Verbindung in CHCl₃ schwerlöslich). MS: 125 (59, M⁺), 110 (100), 82 (16), 69 (10), 68 (17), 41 (56), 28 (18). Anal. ber. für C₇H₁₁NO: C 67,16, H 8,85, N 11,19; gef.: C 67,02, H 8,90, N 11,09. Mol.-Gew. (thermoelektrisch in MeOH): gef.: 129 (ber.: 125).

c) *meso-Tetramethyl-dilactam 56b*. Das unter *a* erwähnte Nachlaufsublimat wurde in CH₂Cl₂/MeOH 1:1 aufgenommen und der unlösliche kristalline Rückstand abgetrennt: 104 mg (9%). Schmp. > 340°. Zur Reinigung dieses Materials wurde es in CF₃COOH gelöst und das gewonnene Salz durch Sublimation bei 210°/0,01 Torr ins freie Dilactam übergeführt. Schmp. > 340°. IR. (Nujol): 3270_m, 1682_s (einheitliche (C=O)-Bande, deshalb 'meso-Form'⁴⁸⁾). ¹H-NMR (CF₃COOH): 1,33 (s, 6 H); 1,42 (s, 6 H); 2,61 (s, 4 H); 3,74 (s, 2 H); 8,0 (s, 2 H). MS: 224 (0,6, M⁺), 112 (100, Dimethyl-oxo-pyrrolidinyl), 69 (56), 44 (29). Anal. ber. für C₁₂H₂₀N₂O₂: C 64,25, H 8,99, N 12,49; gef.: C 64,18, H 8,92, N 12,49.

d) Der unter *c* erwähnte, im CH₂Cl₂/MeOH gelöste Dilactam-Anteil (455 mg) bestand nach DC (vgl. *Fussnote 104*, hier jedoch AcOEt/EtOH 4:1) aus drei Komponenten (R_f 0,5/0,6/0,65). Man chromatographierte das Gemisch an 135 g Silicagel (mit 23 Gew.-Proz. H₂O desaktiviert, in CH₂Cl₂ aufgezogen): Fraktionsgruppe *A* (155 mg; eluiert mit CH₂Cl₂/CHCl₃ 2:5) und Fraktionsgruppe *B* (219 mg; eluiert mit CHCl₃/EtOH 14:1).

e) *rac-Tetramethyl-dilactam 56a*. Fraktion *B* (vgl. *d*) aus CH₂Cl₂ kristallisiert: 53 mg farblose Nadeln. Schmp. 280–181⁷⁴⁾. DC-einheitlich (R_f 0,6). IR (Nujol): 3340_m; 1697_s, 1680_s ((C=O)-Doppelbande, deshalb *rac*-Form⁴⁸⁾). ¹H-NMR (CF₃COOH): 1,29 (s, 6 H); 1,36 (s, 6 H); 2,65 (s, 4 H); 3,83 (s, 2 H); 8,3 (2 H). MS: 224 (1, M⁺), 112 (100, Dimethyl-oxo-pyrrolidinyl), 69 (54), 44 (8), 43 (4). Anal. ber. für C₁₂H₂₀O₂N₂: C, H, N; gef.: C 63,85, H 9,05, N 12,36.

f) *Pentamethyl-dilactame 57a/57b*. Fraktion *A* (vgl. *d*) kristallisierte man 2mal aus heissem i-PrOH: Schmp. 284°. Stimmende Analysewerte für C₁₃H₂₂O₂N₂, nach NMR und DC (R_f 0,5 stark und 0,65 schwach) Gemisch der diastereoisomeren Dilactame **57a/57b**. Durch Kristallisation der Mutterlauge aus CH₂Cl₂/Et₂O: 30 mg DC-einheitliches **57** (vermutlich 'racemoide' Form; R_f 0,65). Schmp. 294–295° (Mischschmp. mit Erstkristallinat ca. 275°). IR (Nujol): 3280_m (br.), 1685_s¹⁰⁸⁾. ¹H-NMR (CF₃COOH): 1,29, 1,33, 1,40, 1,44, 1,50 (5s, 15 H); 2,2–3,0 (m, 4 H); 4,02 (s, 1 H); 8,08, 8,25 (2 br. s, 2 H). MS: 239 (0,2, [M + 1]⁺), 223 (4, [M – CH₃]⁺), 126 (100, Trimethyl-oxo-pyrrolidinyl), 112 (10, Dimethyl-oxo-pyrrolidinyl), 83 (39), 69 (8), 43 (3). Anal. ber. für C₁₃H₂₂N₂O₂ (**57a**): C 65,51, H 9,31, N 11,76; gef.: C 65,31, H 9,20, N 11,83.

g) Frontfraktion der unter *a* beschriebenen Sublimation: nach DC¹⁰⁴⁾ (AcOEt/EtOH 19:1) Gemisch von 4 (monocyclischen?) Komponenten, die nicht weiter untersucht wurden.

Reaktionen in Fig. 21. 54 → 59. 1,2 g **54** in 200 ml CH₂Cl₂ mit 15 Proz. Überschuss Et₃O · BF₄ (wie **48** → **49**) alkyliert (Edukt in Aufschlammung, ging nach 10 Min. in Lsg.); Destillation des Rohprodukts im Kugelrohr bei 135–140°/0,005 Torr: 1,34 g (92%), durchkristallisiert, Schmp. 56–58°, wegen hoher Löslichkeit nicht umkristallisiert. UV: 308 (1,77). IR: 1707_m, 1642_s, 1370_m, 1340_s, 1030_m. ¹H-NMR: 1,02 (s, 3 H); 1,14 (s, 9 H); 1,25 (s, 3 H); 1,30, 1,35 (2t, J = 7, je 3 H); 2,11, 2,51 und 2,15, 2,51 (2 AB-Systeme,

¹⁰⁷⁾ Eine nachträglich entnommene Gasprobe reduzierte eine saure Lsg. von PdCl₂ zu metallischem Pd.

¹⁰⁸⁾ IR-(C=O)-Bande mit Sch.-Andeutungen um 1705 und 1650 cm⁻¹, breiter als jene des Erstkristallinat-Spektrums, aber ohne die sonst bei *rac*-Formen beobachtete Aufspaltung (vgl. *Fussnote 48*).

$J = 16, 4 \text{ H}$; 4,22 (*m*) überlagert durch q bei 4,28 ($J = 7$) (4 H); 4,81 (*s*, 1 H). Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$: C 67,05, H 9,38, N 8,68; gef.: C 66,70, H 9,36, N 8,74. $pK^*(\text{MCS})$: ca. 3,5.

59 → **60** (+ **61**). 2,866 g (8,9 mmol) **59** wurden mit 3,2 g (22,7 mmol) $\text{NCCH}_2\text{COO}^t\text{Bu}$ und 100 mg (1 mmol) H_2O -freiem Et_3N 10 Tage unter N_2 und Rühren auf $75 \pm 3^\circ$ erhitzt. Nach weiteren 8 Tagen bei RT. entfernte man die flüchtigen Komponenten i. HV. und kristallisierte aus $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$: insgesamt 2,29 g (62%) **60** (inkl. 3maliges Umkristallisieren von Produkt aus der Mutterlauge). Schmp. 158–159°. UV: 281 (4,39). IR: 3330*w*, 2210*s* (CN), 1710*m* (Keton-(C=O)), 1665*s* (Ester-(C=O)), 1640*s* (Fünfring-Imidoester), 1595*s* (C=C), 1372*m*, 1345*s*, 1028*s*. IR (CCl_4): NH-Bande bei 3300 konzentrationsunabhängig ($c = 0,033, 0,33, 1,0\%$). $^1\text{H-NMR}$: 0,91 (*s*, 3 H); 1,17, 1,20 (2*s*, 9 H); 1,33 (*s*, 3 H); 1,37 (*t*, $J = 7, 3 \text{ H}$); 1,51 (*s*, 9 H); 2,13, 2,53 (*AB*-System, $J = 16, 2 \text{ H}$); 2,66, 2,81 (*AB*-System, $J = 18, 2 \text{ H}$); 4,28 (*q*, $J = 7, 2 \text{ H}$); 4,76 (*d*, $J \approx 1,5, 1 \text{ H}$); 8,80 (br. *s*, 1 H). MS: 317 (1,1, $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9 - \text{CO}_2]^+$), 154 (8, trimethylierter Ring als Imidoester), 135 (3, dimethylierter Ring als Cyano-enamin), 126 (15, trimethylierter Ring als Lactam), 110 (9), 83 (10), 59 (85), 56 (32, Isobutenyl), 28 (100, CO). Anal. ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ (**60**): C 66,16, H 8,45, N 10,06; gef.: C 66,10, H 8,40, N 9,96.

Die chromatographische Auftrennung der Mutterlauge an der 100fachen Menge Silicagel ergab neben wenig **59** und ca. 10% eines kristallinen Oxo-lactam-monoimidoesters (Schmp. 148^{109}) ein DC-einheitlich scheinendes, nicht trennbares Gemisch von **60** und dem isomeren Kondensationsprodukt **61** (IR, NMR, MS). Rel. Int. im MS einer solchen Mischfraktion: 154/155:140/141 ca. 6:1 (trimethylierter bzw. dimethylierter Ring als Imidoester), 126:112 \approx 7:1 (trimethylierter- bzw. dimethylierter Ring als Lactam), 135:149 \approx 1:1 (dimethylierter bzw. trimethylierter Ring als Cyano-enamin). Schätzung der gebildeten Gesamtmenge an **61** gemäss NMR und MS, sowie der Menge der Mischfraktionen: ca. 7%.

60 → **62**: Isolierung der Quasi-A/D-Komponente **62**. 750 mg (1,8 mmol) **60** (nicht ganz einheitlich, vgl. oben) wurden in einem Rundkolben mit Teflon-Magnetrührer und etwas Quarzwatte 2 Std. i. HV. vorgetrocknet, dann unter steter N_2 -Spülung und Feuchtigkeitsausschluss auf genau 63° aufgewärmt und hierauf unter starkem Rühren aufs mal mit 11 ml H_2O -freier CF_3COOH versetzt: rasche Gasentwicklung an der Quarzwatte (steter N_2 -Strom); nach 2,5 Min. verdünnte man mit vorgekühltem CH_2Cl_2 und goss das Gemisch auf eiskalte konz. KHCO_3 -Lsg. (Neutralisation innert 0,5 Min. beendet¹¹⁰). Nach Neutralwaschen mit ges. NaCl -Lsg., Trocknung und Kristallisation des Rohprodukts aus $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$: 459 mg (81%) **62**. Schmp. 137–139°. Zur Charakterisierung wurde eine Probe bei $135^\circ/0,005 \text{ Torr}$ sublimiert. Schmp. 153–154° (Unterschied infolge (*E/Z*)-Äquilibrierung während Sublimation). UV: 269 (4,19). IR: 3440*m*, 3300*w* (br.), 2195*s* (CN), 1707*m* (Keton-(C=O)), 1627*s* (C=C) mit Sch. bei 1640*m* (Fünfring-Imidoester), 1378*m*, 1336*s*, 1030*m*. IR (CCl_4): 3460 (scharf), 3300 (br.), rel. Int. der Breitbande bei abnehmender Konzentration (0,33, 0,033%) zugunsten der Scharfbande abnehmend. $^1\text{H-NMR}$: 0,90 (*s* mit Satellit (ca. 0,5 der Intensität) bei 0,86, 3 H); 1,15 (*s* mit Satelliten bei 1,12 und 1,18, 9 H); 1,37 (*s* überlagert mit *t*, $J = 7$, Satellit bei 1,30 (*s*), gesamthaft 6 H); 2,11, 2,53 (*AB*-System, $J = 16$) überlagert durch *m* um 2,3 und 2,65 (4 H); 3,76 (*t*-artiges *s*, Vinyl-H-Atom, (*Z*)-Isomer⁸²), ca. 0,7 H, (*Z*)/(*E*) ca. 2:1); 4,50 (*s*-artiges *m*, ca. 0,3 H, (*E*)-Isomer); 4,26 (*q*, $J = 7, 2 \text{ H}$); 4,57 (*d*-artiges *s*, $J \approx 1, 1 \text{ H}$, CH); 5,24, 5,40 (2 br. *m*, NH). MS: 317 (7, M^+), 154 (42, trimethylierter Ring als Imidoester), 135 (19, dimethylierter Ring als Cyano-enamin), 126 (100, trimethylierter Ring als Lactam). Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$: C 68,11, H 8,57, N 13,24; gef.: C 67,96, H 8,76, N 13,18.

Die Konfiguration von **62** blieb unbestimmt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **2015**, 98, 1483 (*Part I*); b) A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **2015**, 98, 1477 (*Introductory Remarks*)¹¹¹).

¹⁰⁹) Nach Massenspektrum Lactam-Gruppe im dimethylierten Ring, (vgl. [5], S. 102).

¹¹⁰) **62** erwies sich als labiler als die anderen A/D-Komponenten; die exakte Einhaltung der Reaktionsbedingungen war für die Erreichung der hohen Ausbeute wichtig.

¹¹¹) According to the first reference in the original manuscript of *Part III*, the publication of the present paper was first planned for *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59.

- [2] R. Scheffold, E. Bertele, H. Gschwend, W. Häusermann, P. Wehrli, W. Huber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **2015**, *98*, 1601 (*Part II*).
- [3] I. Felner-Cagoba, 'Darstellung von Zwischenprodukten zur Synthese von Corrinverbindungen', Diss. ETH Zürich, Prom. Nr. 3950, Juris-Verlag, Zürich, 1967.
- [4] H.-P. Gribi, 'Über die Darstellung von Zwischenprodukten zur Synthese von Corrinverbindungen', Diss. ETH Zürich, Prom. Nr. 3477, Juris-Verlag, Zürich, 1964.
- [5] H. Gschwend, 'Synthese von porphinoïden und corrinoiden Metallkomplexen', Diss. ETH Zürich, Prom. Nr. 3618, Juris-Verlag, Zürich, 1964.
- [6] A. Eschenmoser, *Pure Appl. Chem.* **1963**, *7*, 297.
- [7] 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.
- [8] M. Pesaro, I. Felner-Caboga, A. Eschenmoser, *Chimia* **1965**, *19*, 566.
- [9] 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.
- [10] A. Eschenmoser, R. Scheffold, E. Bertele, M. Pesaro, H. Gschwend, *Proc. R. Soc. London, Ser. A* **1965**, *288*, 306.
- [11] A. C. Cope, E. C. Herrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 983.
- [12] G. Stork, E. E. van Tamelen, L. J. Friedman, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4501; G. Stork, E. E. van Tamelen, L. J. Friedman, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 384.
- [13] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2403; R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223.
- [14] M. Tanabe, J. W. Chamberlin, P. Y. Nishiura, *Tetrahedron Lett.* **1961**, 601; E. Schott, D. Arigoni, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 307.
- [15] a) J. J. Bloomfield, R. G. Todd, L. T. Takahashi, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1474; b) E. Wenkert, J. E. Locher, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2986; J. G. S. C. Buchanan, B. R. Davis, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1340; J. Grimshaw, R. J. Haslett, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 174; J. Dekker, F. J. C. Martins, J. A. Kruger, A. J. Goosen, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3721; c) J. J. Bloomfield, R. A. Martin, J. M. Nelke, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 96; J. J. Bloomfield, D. C. Owsley, C. Ainsworth, R. E. Robertson, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 393; d) P. G. Gassmann, X. Creary, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1214.
- [16] J. C. Sheehan, R. A. Coderre, P. A. Cruickshank, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 6231.
- [17] L. Birckenbach, M. Linhard, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, *64*, 961, 1076; G. Drefahl, K. Ponsold, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 519; G. Drefahl, K. Ponsold, G. Köllner, *J. Prakt. Chem.* **1964**, *23*, 136.
- [18] A. Hassner, C. Heathcock, *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 393; A. Hassner, C. Heathcock, *Tetrahedron* **1964**, *20*, 1037; A. Hassner, C. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1748; A. Hassner, C. H. Heathcock, *Org. Synth.* **1971**, *51*, 112; A. Hassner, R. P. Hoblitt, C. Heathcock, J. E. Kropp, M. Lorber, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1326.
- [19] a) H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kroning, E. Pfeil, *J. Prakt. Chem.* **1937**, *147*, 257; H. Meerwein, E. Battenberg, H. Gold, E. Pfeil, G. Willfang, *J. Prakt. Chem.* **1939**, *154*, 83; b) H. Meerwein, *Org. Synth.* **1973**, *Coll. Vol. II*, 1080.
- [20] a) L. Tenud, S. Farooq, J. Seibl, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 2059; b) E. E. van Tamelen, M. Shamma, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2315; W. E. Barnett, J. C. McKenna, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 551; W. E. Barnett, J. C. McKenna, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2595; W. E. Barnett, W. H. Sohn, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1777.
- [21] C. L. Bumgardner, K. S. McCallum, J. P. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4417; vgl. auch W. Rundel, E. Müller, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 2528.
- [22] R. D. Clark, G. K. Helmkamp, *Org. Chem.* **1964**, *29*, 1316; vgl. auch [7] und G. Drefahl, K. Ponsold, B. Schönecker, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2014.
- [23] R. B. Woodward, R. Hoffmann, 'Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie', Verlag Chemie, 1970, S. 159; vgl. auch W. L. Mock, P. A. H. Isaac, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2749.
- [24] R. M. Carlson, S. Y. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4001.

- [25] D. Felix, J. Schreiber, K. Piers, U. Horn, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1461; R. K. Müller, D. Felix, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1479; D. Felix, R. K. Müller, U. Horn, R. Joos, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1276.
- [26] J. D. Dunitz, E. F. Meyer Jr., *Proc. R. Soc. London, Ser. A* **1965**, 288, 324; J. D. Dunitz, E. F. Meyer Jr., *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 77.
- [27] a) F. H. Dickey, W. Fickett, N. J. Lucas, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 944; R. Ghirardelli, H. J. Lucas, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 106; R. Ghirardelli, H. J. Lucas, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 734; b) J. E. Early, C. E. O'Rourke, L. B. Clapp, J. O. Edwards, B. C. Lawes, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3458.
- [28] P. Deslongchamps, C. Lebreux, R. Taillefer, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 1665; P. Deslongchamps, P. Atlani, D. Fréhel, A. Malaval, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3405.
- [29] a) E. Eliel, H. Haubenstock, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3504; b) D. S. Noyce, L. J. Dolby, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3619.
- [30] E. Eliel, 'Stereochemistry of Carbon Compounds', McGraw-Hill, 1962.
- [31] E. F. Curragh, D. T. Elmore, *J. Chem. Soc.* **1962**, 2948; R. B. Martin, A. Parcell, R. I. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2406.
- [32] B. Frydman, M. Los, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 450.
- [33] A. Pinner, 'Die Imidoether und ihre Derivate', Robert Oppenheim-Verlag, Berlin, 1892, S. 7.
- [34] S. Petersen, Vortragsreferat, *Angew. Chem.* **1952**, *64*, 602; Dtsch. Bundes-Pat. Nr. 863056 (vgl. *Chem. Zentralblatt* **1953**, 8416).
- [35] W. Pritzkow, G. Pohl, *J. Prakt. Chem.* **1963**, *20*, 132; N. Wibert, K. H. Schmid, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 381; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1964**, *3*, 444.
- [36] R. Schwyzer, E. Surbeck-Wegmann, H. Dietrich, *Chimia* **1960**, *14*, 366; R. Schwyzer, W. Rittel, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 159.
- [37] B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2873.
- [38] C. M. Hofmann, S. R. Safir, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3565.
- [39] H. E. A. Kramer, R. Gompper, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 969; H. E. A. Kramer, *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *696*, 15, 28.
- [40] Y. Shvo, E. C. Taylor, J. Bartulin, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3259.
- [41] R. Huisgen, K. Herbig, H. Siegl, H. Huber, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 2526; K. Herbig, R. Huisgen, H. Huber, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 2546.
- [42] R. P. Linstead, B. R. Shephard, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1951**, 2854.
- [43] M. Finkelstein, R. C. Petersen, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 136.
- [44] E. J. Corey, N. L. Bauld, R. T. La Londe, J. Casanova Jr., E. T. Kaiser, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2645; E. J. Corey, J. Casanova Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 165.
- [45] E. J. Burrell Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 574.
- [46] L. Friedman, H. Shechter, *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 238.
- [47] G. I. Nikishin, R. I. Mustafaev, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1964**, 1843.
- [48] a) D. Elad, J. Sinnreich, *Chem. Ind.* **1965**, 768; b) J. Sinnreich, D. Elad, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4509; c) D. Elad, 'Some Aspects of Photoalkylation Reactions', *Fortschr. Chem. Forsch.* **1967**, *7*, 528.
- [49] W. M. Moore, G. S. Hammond, R. P. Foss, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2789; G. S. Hammond, W. P. Baker, W. M. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2795; P. de Mayo, J. B. Stothers, W. Templeton, *Can. J. Chem.* **1961**, *39*, 488.
- [50] D. Bormann, A. Fischli, R. Keese, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 867; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, *6*, 868.
- [51] A. H. Jackson, K. M. Smith, 'The Total Synthesis of Pyrrole Pigments', Kapitel III in 'The Total Synthesis of Natural Products', Ed. J. ApSimon, Wiley-Interscience, 1973, Vol. 1, S. 143.
- [52] P. Galen-Lenhert, T. J. Shaffner (unveröffentlicht); vgl. T. J. Shaffner, 'The Crystal Structure of a Synthetic Corrinoid: Dicyano-cobalt(III)-1,2,2,7,7,12,12-heptamethyl-15-cyano-trans-corrin', Thesis, Vanderbilt University, 1969.
- [53] E. D. Edmond, D. Crowfoot-Hodgkin, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 641.
- [54] R. B. Moffet, J. L. White, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 407.
- [55] a) A. Fischli, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 865; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, *6*, 866; b) A. Eschenmoser, 'Roads to Corrins' (Centenary Lecture), *Q. Rev.* **1970**, *24*, 366, 390; c) H.-U.

- Blaser, 'Herstellung und Eigenschaften eines metallfreien Corrin-Derivates', Diss. ETH Zürich, Prom. Nr. 4662, Juris-Verlag, Zürich, 1971.
- [56] S. Cremer, R. Srinivasan, *Tetrahedron Lett.* **1960**, 1, 24; R. Srinivasan, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2590; O. L. Chapman, G. W. Borden, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4185; C. D. Gutsche, C. W. Armbruster, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 1297.
- [57] G. Quinkert, K. Opitz, J. Weinlich, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 507.
- [58] H. Ruschig, W. Fritsch, J. Schmidt-Thomé, W. Haede, *Chem. Ber.* **1955**, 88, 883.
- [59] G. Quinkert, T. Tabata, E. A. J. Hickman, W. Dobrat, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 212; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1971**, 10, 199; G. Quinkert, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 851; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1975**, 14, 790.
- [60] C. S. Palmer, P. W. McWherter, *Org. Synth.* **1941**, Coll. Vol. I, 245; B. B. Corson, W. L. Benson, *Org. Synth.* **1957**, Coll. Vol. II, 273.
- [61] C. A. Bischoff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 1280; E. Wedekind, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 2077; B. B. Corson, R. K. Hazen, J. S. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, 50, 913.
- [62] K. Alder, H. F. Rickert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1939**, 72, 1983.
- [63] W. Simon, E. Kováts, L. H. Chopard-dit-Jean, E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 1872; W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **1958**, 41, 1835.
- [64] R. Huisgen, H. Brade, H. Walz, I. Glogger, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 1437.
- [65] J. Weijlard, K. Pfister III, E. F. Swanezy, C. A. Robinson, M. Tishler, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1216.
- [66] S. J. Brois, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3532.
- [67] A. Weissberger, H. Bach, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, 64, 1095.
- [68] A. Darapsky, H. Spannagel, *J. Prakt. Chem. (Leipzig)* (2) **1915**, 92, 272.
- [69] H. Meerwein, V. Hederich, K. Wunderlich, *Arch. Pharm.* **1958**, 291/63, 541.
- [70] H. Peter, M. Brugger, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1963**, 46, 577.
- [71] P. F. Sommer, W. Simon, 'Zusammenstellung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve-Wasser', Juris-Verlag, Zürich, 1961, Bd. 2, S. 47.
- [72] D. Wegmann, W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **1962**, 45, 962.
- [73] R. E. Ireland, M. Chaykovsky, *Org. Synth.* **1961**, 41, 5.
- [74] W. Huber, 'Beiträge zur Synthese von Vitamin B₁₂. A. Zur Kenntnis der Eigenschaften von Enamiden; B. Zum Problem der C/D Verknüpfung', Diss. ETH Zürich, Prom. Nr. 4298, Juris-Verlag, Zürich, 1969.
- [75] K. Yoshida, S. Tsutsumi, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 2417.
- [76] H. A. Bruson, US Pat. 2-342-119 und 2-390-918.
- [77] E. D. Bergmann, R. Corett, *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 107; E. D. Bergmann, R. Corett, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1507.
- [78] E. Bertele, 'Untersuchungen zur Synthese von Corrinverbindungen', Diss. ETH Zürich, Prom. Nr. 3357, Juris-Verlag, Zürich, 1963.
- [79] G. B. Payne, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 1354.