

EIDGENÖSSISCHE TECHNISCHE HOCHSCHULE LAUSANNE

**EINE NEUARTIGE
1,2-METHYL-WANDERUNG BEI DER
DESAMINIERUNG / DECARBOXYLIERUNG
VON 3-AMINO-CYCLOPENTAN CARBONSÄUREN**

ABHANDLUNG

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften
der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
LAUSANNE

vorgelegt von

URSULA BÜNZLI-TREPP
dipl. Chem. ETH

Juris Druck + Verlag Zürich
1971

ECOLE POLYTECHNIQUE FEDERALE DE LAUSANNE

Vu le rapport présenté par le jury d'examen, composé de Messieurs les Professeurs H. Moll, H. Dahn et Samir B. Hanna, l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne autorise l'impression de la thèse no 132 de Madame Ursula Bünzli-Trepp, intitulée "Une nouvelle migration-1,2 d'un groupe méthyle lors de la désamination/décarboxylation d'acides amino- β cyclopentanecarboxyliques".

Au nom de

l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne

Le Président:

Maurice Cosandey

Lausanne, le 19 juillet 1971

ISBN 3 260 03066 2

Die vorliegende Arbeit wurde in den *Laboratorien* des Institut de Chimie Organique de l'Université de Lausanne (Vorsteher : Prof. Dr. H. Dahn) unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Moll durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. H. Moll

danke ich herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit, für seine stete Hilfsbereitschaft und das mir entgegengebrachte Vertrauen.

INHALTSVERZEICHNIS

Theoretischer Teil

Einleitung	7
Vergleich zwischen Solvolyse und Desaminierung	7
Methoden zur Erzeugung von Alkyldiazoniumkationen	9
Die Hypothese des energiereichen Carbeniumions	12
Die Diazoniumionen-Hypothese	15
Die Ionenpaar-Hypothese	16
Eigene Arbeiten	23
Problemstellung	23
Herstellung der (\pm)-cis-3-Amino-1-cyclopentancarbonsäure (<u>41</u>)	24
Herstellung der (-)-c-3-Amino-1,2,2-trimethyl-r-1-cyclopentancarbonsäure (<u>39</u>)	26
Herstellung der (+)-c-3-Amino-2,2,3-trimethyl-r-1-cyclopentancarbonsäure (<u>42</u>)	27
Herstellung der (\pm)-cis-3-Amino-2,2-dimethyl-1-cyclopentancarbonsäure (<u>43</u>)	29
Zu den Massenspektren der Aminosäuren <u>39</u> , <u>41</u> , <u>42</u> und <u>43</u>	31
Zur Desaminierung mit Hilfe von p-Diazobenzolsulfonsäure und quantitativen Bestimmung der gleichzeitig auftretenden Decarboxylierung	32
Trennung, Isolierung und Identifizierung der Produkte aus <u>41</u>	34
Trennung, Isolierung und Identifizierung der Produkte aus <u>39</u>	37
Trennung, Isolierung und Identifizierung der Produkte aus <u>42</u>	42
Trennung, Isolierung und Identifizierung der Produkte aus <u>43</u>	47
Unabhängige Synthesen von Vergleichssubstraten	51
Zu den Massenspektren der Lactone <u>70</u> und <u>82</u>	54
Diskussion	55

Experimenteller Teil

Allgemeines	67
Herstellung der Aminosäuren <u>41</u> , <u>39</u> , <u>42</u> und <u>43</u>	68
Herstellung von <u>41</u>	68
Herstellung von <u>39</u>	70
Herstellung von <u>42</u>	72
Herstellung von <u>43</u>	74

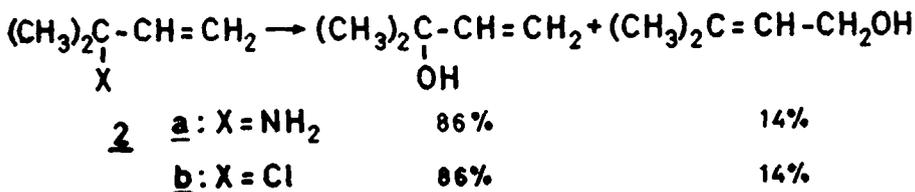
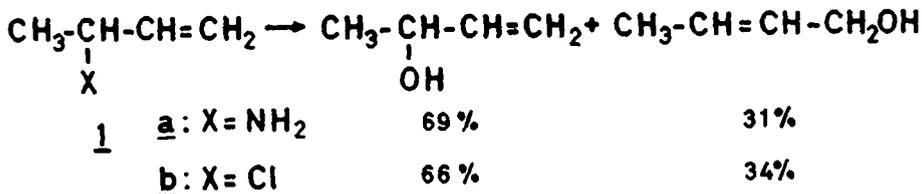
Desaminierungen und Analyse der Reaktionsprodukte	77
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Desaminierung von Aminosäuren mit Hilfe von p-Diazosulfanilsäure in mässig basischer Lösung	77
Quantitative Bestimmung des bei der Desaminierung freigesetzten Kohlendioxyds	77
Aufarbeitung und Identifizierung der Produkte aus <u>41</u>	79
Aufarbeitung und Identifizierung der Produkte aus <u>39</u>	82
Aufarbeitung und Identifizierung der Produkte aus <u>42</u>	87
Aufarbeitung und Identifizierung der Produkte aus <u>43</u>	91
Unabhängige Synthesen von Vergleichssubstraten	95
 Z u s a m m e n f a s s u n g	 99
 L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s	 100

THEORETISCHER TEIL

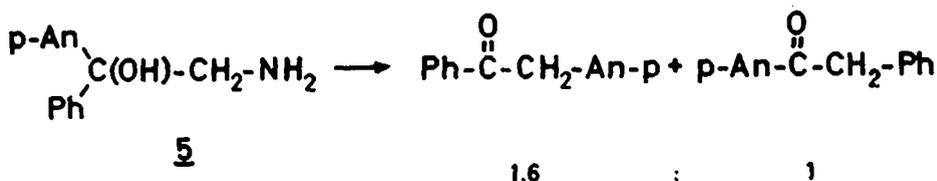
EINLEITUNG

Vergleich zwischen Solvolyse und Desaminierung

Die beim Abbau primärer aliphatischer Amine mit Hilfe eines Nitrosierungsmittels entstehenden Produkte sind in der Regel identisch mit denjenigen, die bei der Solvolyse der analogen Halogenide, Tosylate etc. gebildet werden. So liefert zum Beispiel die Umsetzung von 3-Amino-1-buten (1a), bzw. 3-Amino-3-methyl-1-buten (2a) mit wässriger salpetriger Säure dasselbe Gemisch isomerer Allylalkohole wie die Ag^+ -katalysierte Solvolyse der entsprechenden Chloride 1b bzw. 2b [1].



Solvolyse und Desaminierungen verlaufen auch stereochemisch oft ähnlich: optisch aktives 1-Amino-butan-1[²H] liefert mit NaNO_2 in Eisessig optisch aktives 1-Butyl-1[²H]-acetat (84% totale Inversion); die Acetolyse des analogen p-Nitrobenzolsulfonats führt zum gleichen Produkt unter 92% totaler Inversion [2].



Die wenigen angeführten Beispiele verdeutlichen, dass bei der Desaminierung zwar im allgemeinen die gleichen Substitutions- und Umlagerungsprodukte auftreten wie bei der Solvolyse, ihr Verhältnis jedoch stark verschieden sein kann. Dieser Unterschied - als Folge des Ausbleibens von Diskriminierung während des Aminabbaus - lässt erkennen, dass der oder die elektrophilen Uebergangszustände, bzw. Zwischenstufen für die beiden Reaktionstypen in ihrer Natur verschieden sein müssen.

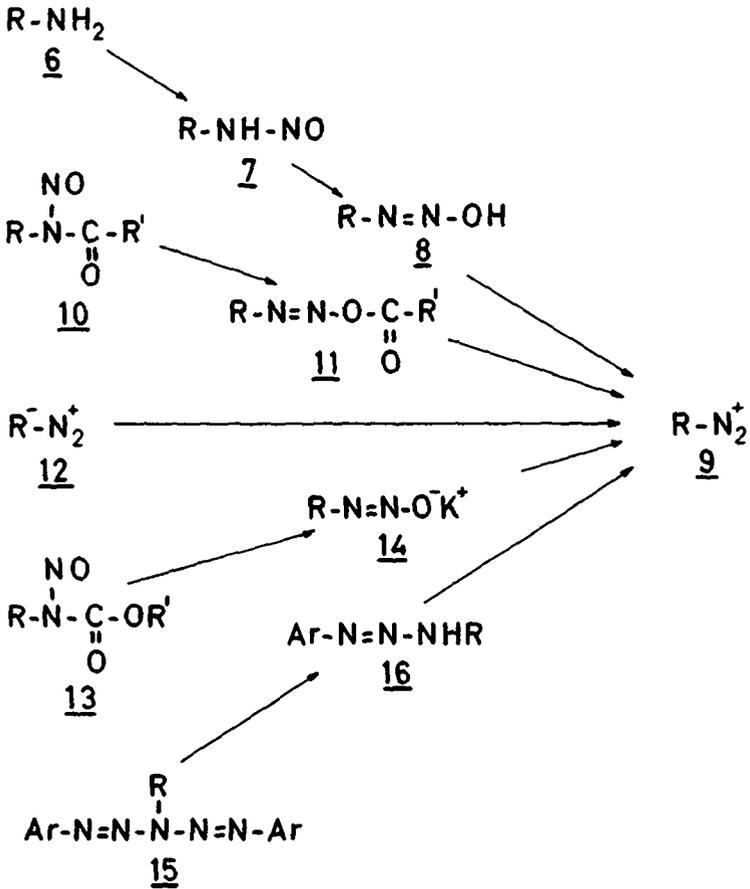
Methoden zur Erzeugung von Alkyldiazoniumkationen

In Analogie zum Verhalten primärer aromatischer Amine gegenüber Nitrosierungsmitteln wird angenommen, dass auch aliphatische Amine 6 zunächst in N-Nitroso-derivate 7 übergehen, die dann über ihre prototropen Diazohydroxyde 8 alsbald zu Alkyldiazoniumkationen 9 abgebaut werden (vgl. Schema 1). Letztere sind nicht fassbar, sondern zerfallen rasch unter Stickstoffabgabe weiter. Kinetische Untersuchungen [8] zeigen, dass die Nitrosierung des nicht protoniertenamins für die Gesamtreaktion geschwindigkeitsbestimmend ist. In neuerer Zeit sind in anderem Zusammenhang das primäre Nitrosamin [9], wie auch das Alkyldiazoniumkation [10] spektroskopisch nachgewiesen worden.

Neben der Amin-Nitrosierung existieren eine ganze Reihe weiterer Umsetzungen, die zur intermediären Ausbildung von Alkyldiazoniumionen führen (vgl. Schema 1):

Die Zersetzung von aliphatischen N-Nitroso-acylaminen 10 ergibt unabhängig vom Lösungsmittel primär ebenfalls ein Diazoniumion [11], wobei die Umlagerung des Nitrosoamids 10 in den Diazoester 11 geschwindigkeitsbestimmend ist [12].

R. HUISGEN et al. [11] haben gezeigt, dass die C-Protonierung von Diazoalkanen 12 prinzipiell zum gleichen Resultat führt wie der Umsatz der Amine mit



Schema 1

salpetriger Säure.

Unlängst hat R.A. MOSS [13] N-Nitroso-N-alkyl-carbaminsäure-ester 13 in isolierbare Diazotat-Kaliumsalze 14 übergeführt, die selbst in stark alkalischer wässriger Lösung spontan über 9 zerfallen.

Die mit der Triazen-Methode von E.H. WHITE [12] verwandte Zersetzung von 3-Alkyl-1,5-diaryl-pentaza-1,4-dienen 15 [14][15] in protischen Medien führt über das unsymmetrische Alkyl-aryl-triazen 16 ebenfalls zum Alkyldiazoniumion.

Bei all diesen Reaktionen ist der Zerfall des Alkyldiazoniumions rascher als seine Bildung [8][12][13][15], sodass kinetische Messungen zur Aufklärung seines Schicksals nicht herangezogen werden können¹⁾. Lediglich die Struktur und Stereochemie der Reaktionsprodukte erlauben Rückschlüsse auf die Art der intermediären Zwischenstufen; da die kinetischen Kriterien entfallen, sind derart gewonnene Aussagen in letzter Konsequenz niemals beweiskräftig.

Um die eingangs erwähnten Besonderheiten der Desaminierung gegenüber Solvolysereaktionen zu erklären, reichen die früher auch auf Desaminierungen angewandten klassischen Begriffe S_N1 , S_N2 , E1, E2 etc. nicht mehr aus. Bis jetzt wurden deshalb im wesentlichen drei verschiedene Ansätze gemacht:

1. Als Zwischenstufen treten energiereiche Carbokationen (=Carbeniumionen) auf. Diese Hypothese ist weitgehend mit der Vorstellung konformativer Kontrolle identisch (D.J. CRAM, C.J. COLLINS).
2. Das energiereiche Carbokation ist keine notwendige Zwischenstufe; Substitutionsprodukte lassen sich durch direkten Angriff am Diazoniumion 9, Umlagerungs- und Eliminierungsprodukte durch konzertierten Zerfall von 9 erklären (A. STREITWIESER).
3. Als Zwischenstufen treten Ionenpaare auf (R. HUISGEN, E.H. WHITE, R.A. MOSS).

Gemeinsame Grundlage all dieser Vorstellungen ist die Unbeständigkeit des aliphatischen Diazoniumions. Wegen der Stabilität des N_2 -Moleküls erfordert sein Zerfall kaum zusätzliche Energie, die Reaktion ist exotherm [11]. Die Aktivierungsenergie ist auf höchstens 3-5 kcal/Mol geschätzt worden [11][2]. Im Vergleich dazu benötigt die Solvolyse von Sulfonsäureestern ca. 30 kcal/Mol. Die Anwendung des Hammond-Postulats [21] auf diese beiden Reaktionstypen führt zu der Vorstellung, dass der Ubergangszustand für den weiteren Zerfall des Diazoniumkations diesem, derjenige für die Solvolysereaktion aber der ersten Zwischenstufe, dem Carbeniumion, gleichen sollte. Das bedeutet, dass der Zerfall eines Alkyl-

¹⁾ Beim säurekatalysierten Zerfall von Diphenyldiazomethan [16] und von sekundären α -Diazoketonen [17] ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Protonen-anlagerung; bei primären α -Diazoketonen [18], bei Diazoessigester [19] und unter gewissen Bedingungen beim 1-Diazobutan [20] stellt sich dagegen ein Diazo-Diazonium-Gleichgewicht ein.

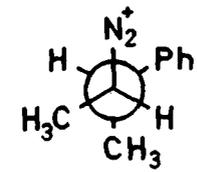
diazoniumions keiner Unterstützung durch das Lösungsmittel (Solvatation) oder durch nukleophile Nachbargruppen bedarf [22].

Die Hypothese des energiereichen Carbeniumions

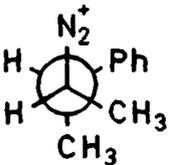
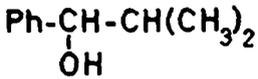
D.J. CRAM [23] und C.J. COLLINS et al. [24][25][26] nehmen an, dass sich beim Zerfall des Alkyldiazoniumions ein kaum oder nicht solvatisiertes, energiereiches ("hot"), kurzlebiges oder "offenes" Carbeniumion bildet. Wenn nun die Lebensdauer solcher Carbokationen kleiner ist als die Zeit, die zur Rotation um eine (C-C)-Bindung benötigt wird, dann hängt ihr weiteres Schicksal nur von der Orientierung ihrer nächsten Nachbarn ab (Lösungsmittel oder β -Substituent). Dabei spielt die Nukleophilie dieser Nachbarn für die Produktebildung eine nur untergeordnete Rolle; letztere ist vielmehr durch die Populationen der verschiedenen konformereren Diazoniumionen festgelegt (konformative Kontrolle). Da sich die Diazotierung ausschliesslich an der Aminogruppe abspielt, bleibt das thermodynamische Konformerengleichgewicht während des Uebergangs $R-NH_2 \rightarrow R-N_2^+ \rightarrow R^+$ weitgehend erhalten. Deshalb kommen bei der darauffolgenden Umlagerung oder Eliminierung nur Substituenten zum Zuge, deren zu lösendes Bindungsal orbital in bezug auf das vakante p-Orbital des Carbeniumions so angeordnet ist, dass eine maximale Wechselwirkung möglich wird.

Wendet man dieses Konzept auf die Desaminierung (KNO_2 /Eisessig) von threo-3-Phenyl-2-butylamin (17) an, dann erwartet man bevorzugt Methylwanderung (vgl. Schema 2). Das Konformere 17a ist im threo-Amin 17 am energieärmsten, da jede raumerfüllende Gruppe auf einer Seite von einem Wasserstoffatom flankiert ist. Aus demselben Grund ist jedoch im erythro-Amin 18 das Konformere 18b bevorzugt, bei dem die Phenylgruppe die zur Umlagerung günstigste Lage einnimmt. Die Produktanalyse [23] ist mit diesen Vorstellungen durchaus im Einklang.

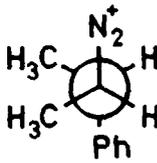
Die Desaminierung ($NaNO_2$, 25 proz. wässrige Essigsäure) von (+)-2-Amino-1,1-diphenyl-propanol (19), dessen eine Phenylgruppe spezifisch mit ^{14}C markiert ist, liefert zu 88% das invertierte Keton 20a und zu 12% das Keton 20b unter Retention der Konfiguration an C2 [24][25] (vgl. Schema 3). Die Traceranalyse zeigt, dass 20a unter ausschliesslicher Wanderung der markierten, anti-ständigen Phenylgruppe, 20b unter ausschliesslicher Wanderung der nicht markierten synklinalen Phenylgruppe entstanden ist. Auch hier deutet das Ausbleiben von



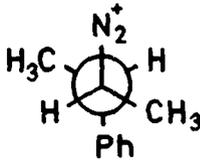
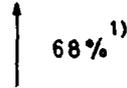
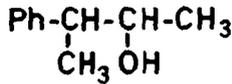
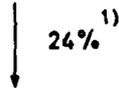
17a



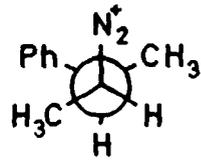
18a



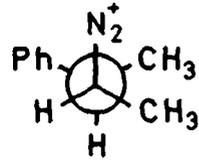
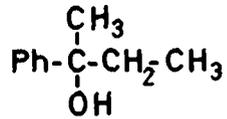
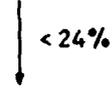
17b



18b



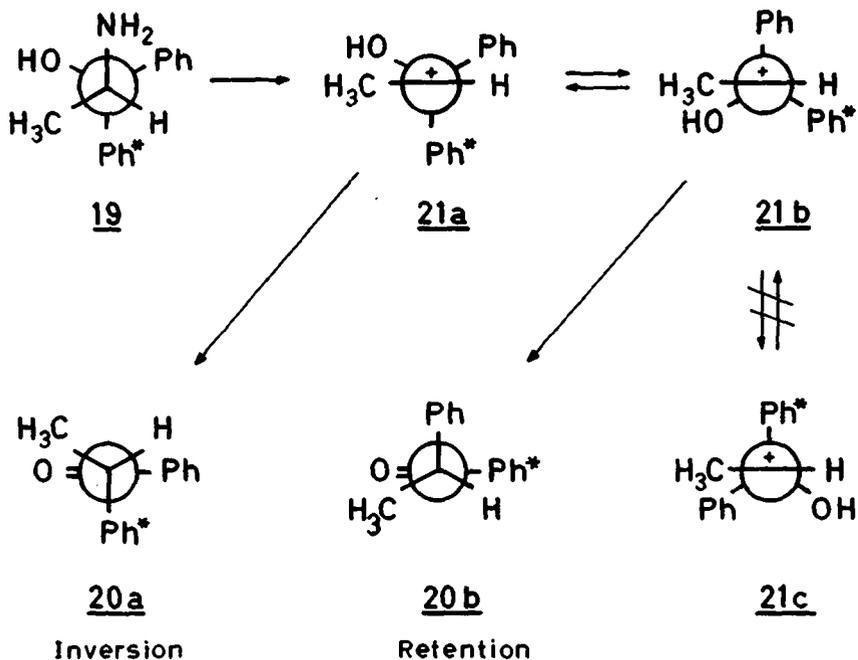
17c



18c

Schema 2

¹⁾ Wegen der Symmetrie des Systems führt die Phenylwanderung formal zum gleichen Produkt wie der ohne Umlagerung verlaufende Austausch von $-\text{N}_2^+$ gegen $-\text{OH}$. Die Wanderung hat aber stereochemische Konsequenzen, die eine Unterscheidung möglich machen.

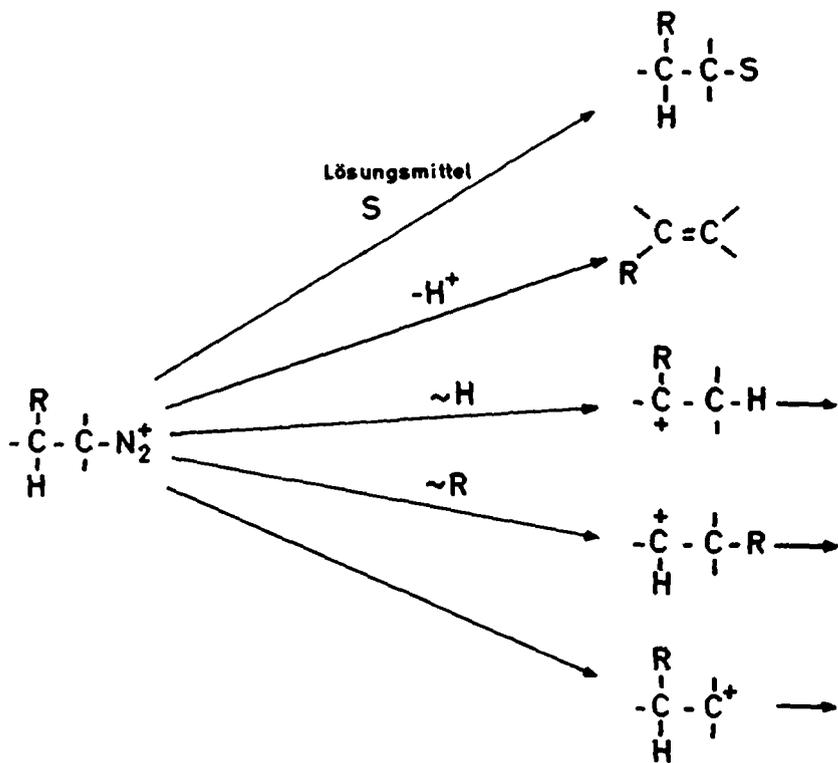


Schema 3

"Tracer-Scrambling" darauf hin, dass sich die Phenyl-Umlagerung ausschliesslich an den beiden Konformeren **21a** und **21b** abgespielt hat, das heisst, noch bevor Rotation zum Konformeren **21c** eintritt.

Die Diazoniumionen-Hypothese

A. STREITWIESEN [2][27] wendet ein im wesentlichen an Solvolysereaktionen erarbeitetes Reaktionsschema auf die Desaminierung an. Durch den leichten Zerfall des Diazoniumions werden die Unterschiede in den Aktivierungsenergien konkurrierender Reaktionen so stark reduziert, dass S_N2 -Reaktionen des Lösungsmittels, synchrone Eliminierungen und Umlagerungen mit der monomolekularen Bildung eines Carbokations erfolgreich konkurrieren können. Das im Vergleich zu Solvolysereaktionen "zusammengedrückte" Energieprofil erlaubt, dass die in Schema 4 skizzierten Reaktionen ohne weiteres am Diazoniumion als der gemeinsamen Zwischenstufe angreifen können. Hydridverschiebungen oder R-Wanderungen vom Wagner-Meerwein-



Schema 4

Typus finden synchron mit dem N_2 -Austritt statt, wenn sich ein stabileres Carbokation bilden kann. Dabei muss der wandernde Substituent zur Diazoniumgruppe antiperiplanar angeordnet sein; dies führt wiederum zu einem konformativ kontrollierten Reaktionsverlauf.

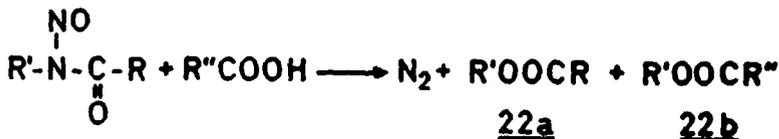
Experimentell stützt sich die Diazoniumionen-Hypothese hauptsächlich auf solche Desaminierungen, die mit überwiegender Konfigurationsumkehr verlaufen, wie zum Beispiel die auf S.7 erwähnte Desaminierung von l-Amino-butan-1[²H]. Die Inversion in der dazu analogen Solvolyse wird durch eine bevorzugt "rückwärtige" Solvatisierung des sich positivierenden C-Atoms und einer gleichzeitigen Abschirmung seiner Vorderseite durch das abdissozierende Anion erklärt. Bei der Reaktion des Diazoniumions ist dagegen die Rückseitensolvatation unwesentlich und die Vorderseitenabschirmung durch das neutrale N_2 -Molekül kaum vorstellbar.

Die Ionenpaar-Hypothese

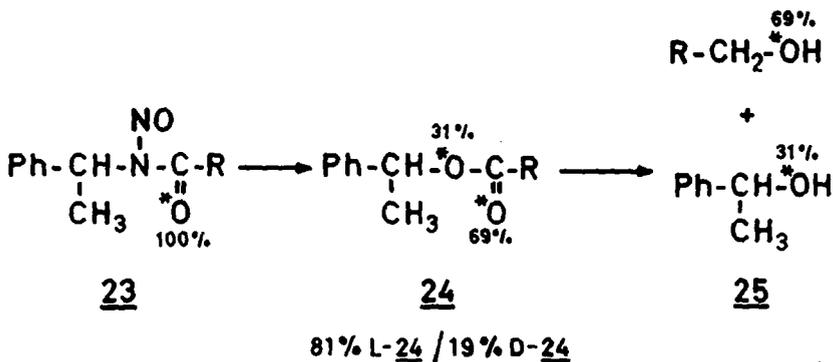
Um das häufige Fehlen einer Isomerisierung beim Zerfall von Nitrosoamiden in unpolaren Medien zu erklären, hat erstmals R. HUISGEN [11] das Auftreten von Ionenpaaren postuliert, die in ihrem Lösungsmittelkäfig ohne Umlagerungen rasch weiterreagieren. Neuerdings haben E.H. WHITE et al. [12] diesen Vorschlag auch auf Desaminierungen mit salpetriger Säure im polaren Medium ausgedehnt und entsprechend modifiziert.

Aus der Fülle dieser Nitrosoamid-Zersetzungen seien zuerst kurz einige experimentelle Befunde skizziert [12]: Neben der Esterbildung treten als Nebenprodukte Carbonsäuren und Kohlenwasserstoffe (meist Olefine) auf. Wenn die Zersetzung eines Nitrosoamids in Gegenwart einer "fremden" Carbonsäure durchgeführt wird, entsteht neben dem "normalen" Ester 22a auch der "fremde" Ester 22b. Bei den Nitrosoamiden primärer Carbinamine¹⁾ kann für diesen Säureaustausch (wie für die Esterbildung überhaupt) das intermediäre Auftreten von Diazoalkanen verantwortlich gemacht werden; beim Nitrosoamid-Zerfall sekundärer Carbinamine dagegen ist diese Reaktion äusserst unwahrscheinlich [12]. So zeigen die bei der Reaktion

¹⁾ E.H. WHITE et al. [12] benützen diese Bezeichnung, um den Substitutionsgrad des an den Stickstoff gebundenen Alkyl-C-Atoms zu charakterisieren.

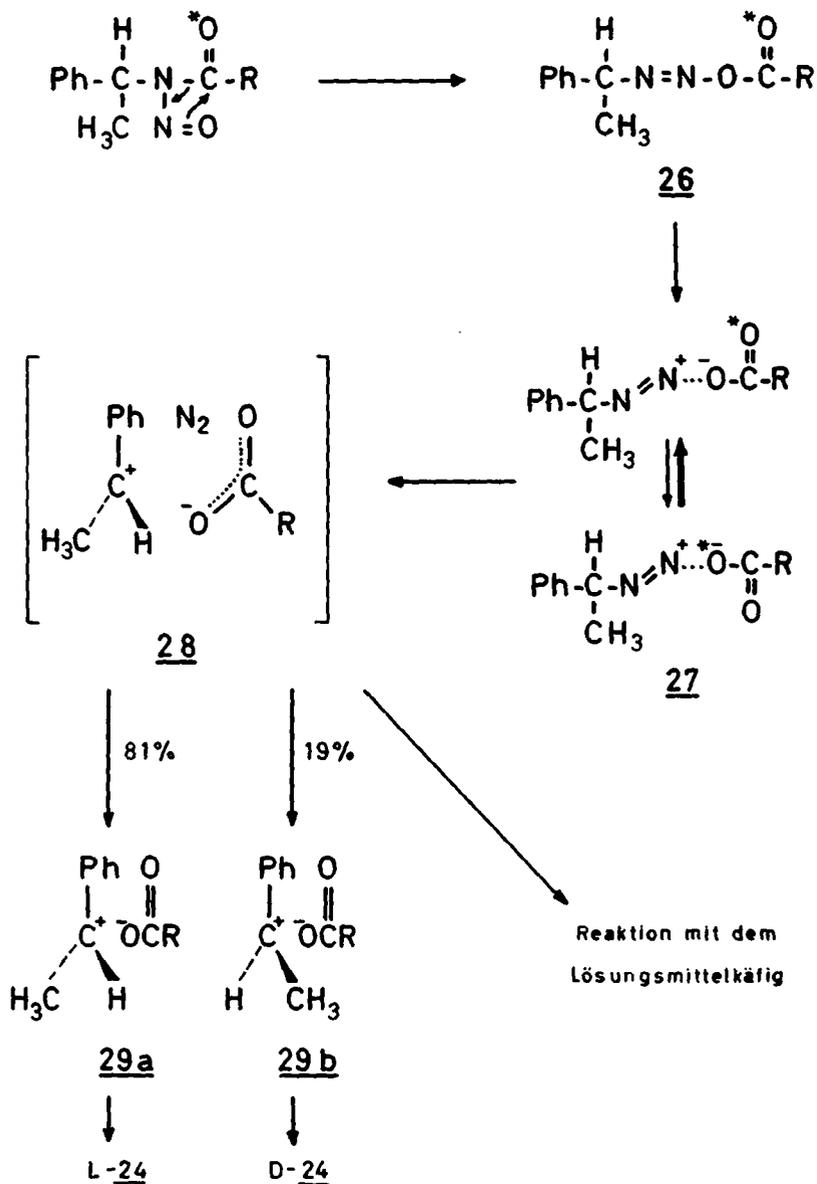


von N-Nitroso-N-(1-phenylaethyl)- β -naphtamid (23) in CH_3COOD gebildeten Ester keinen Deuteriumeinbau. Damit ist auch gezeigt, dass die Bildung von 22a streng intramolekular vor sich geht. Die Zersetzung optisch aktiver Nitrosoamide von sekundären Carbinaminen liefern die entsprechenden Ester 22a mit grosser Tendenz zur Konfigurationserhaltung: L-23 (R=Naphtyl), das in der Carbonylgruppe mit [^{18}O] markiert ist, ergibt in Eisessig ein Naphtoat 24, das 81% Konfigurationserhalt aufweist [12]. Nach reduktiver Spaltung mit LiAlH_4 kann der Alkohol 25 in



eine L- und eine DL-Fraktion getrennt werden, die beide denselben [^{18}O]-Gehalt haben. Daraus folgt, dass D-24 und L-24 ebenfalls gleichviel [^{18}O] enthalten, nämlich noch 69% in der Carbonylgruppe. Der bei diesem Zerfall als Nebenprodukt entstehende "Fremdester" (Acetat) ist zu 88% racemisiert.

E. H. WHITE et al. [12] erklären diese Resultate wie folgt (vgl. Schema 5): Die "Nitrosoacylamin-Umlagerung" führt im ersten Schritt über den hypothetischen Diazoester 26 zum Ionenpaar 27, in welchem zwischen Kation und Anion möglicherweise noch etwas kovalenter Bindungscharakter bestehen bleibt. Die entscheidende

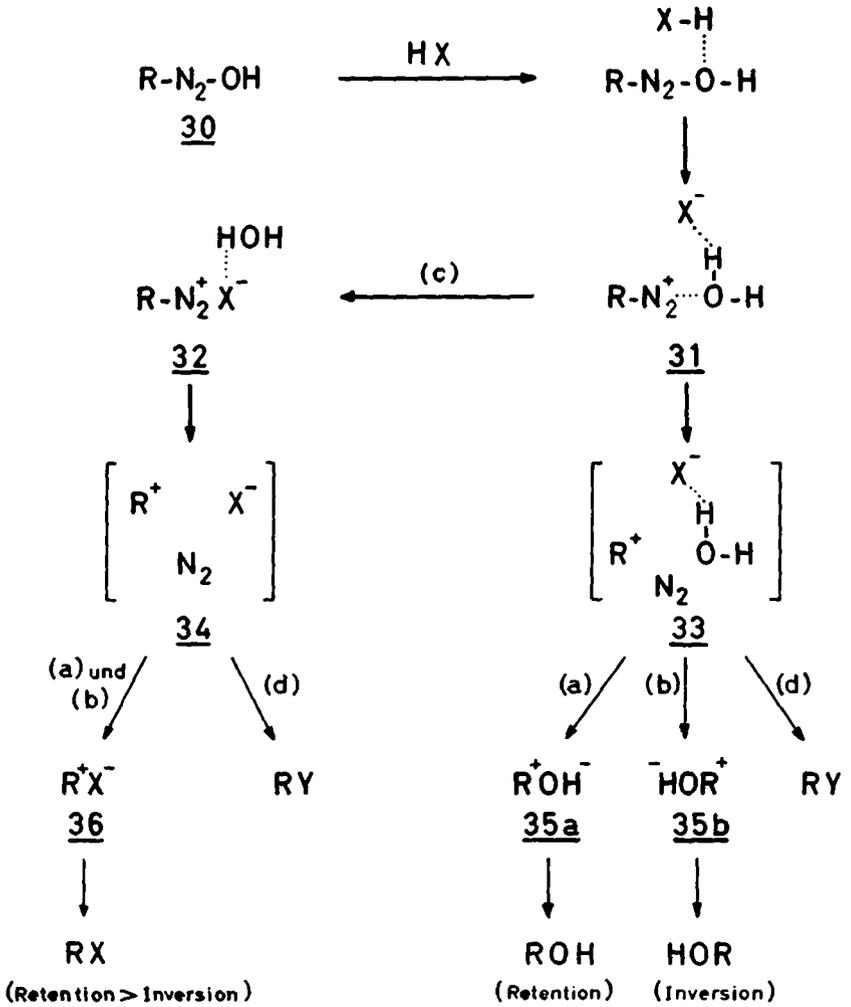


Schema 5

Stufe, nämlich der exotherme, irreversible N_2 -Austritt, führt zum Ionenpaar 28, in welchem Kation und Anion relativ weit auseinanderliegen (vgl. auch unten). In 28 finden die raschen Folgereaktionen mit dem Anion, bzw. dem nukleophilen (Eisessig) Lösungsmittelkäfig statt. Der "Fremdester" entsteht auf zwei Arten: teilweise durch Austausch des Anions (Naphtoat gegen Acetat) auf der Vorderseite und teilweise durch Reaktion mit "Käfig-Acetat" auf der Rückseite des Kations. Der Grossteil der Kationen in 28 reagiert direkt mit dem Gegenion (Naphtoat) unter Konfigurationserhalt; ein kleinerer Anteil hingegen dreht sich, bevor es zum Zusammenschluss kommt, um eine durch das Massenzentrum des Kations gedachte Achse. Weil sich dabei die Lage des positiven Zentrums bezüglich der O-Atome des Gegenions (Naphtoat) kaum verändert, weisen die über die intimen Ionenpaare 29a und 29b entstandenen Ester L-24 und D-24 die gleiche, nicht symmetrische [^{18}O]-Verteilung auf. Das Ausmass an "Scrambling" steigt ausserdem mit abnehmender Polarität des Mediums an, was zeigt, dass die Beweglichkeit des Anions infolge der Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittelkäfig gehemmt ist.

Die Ionenpaar-Hypothese erklärt somit recht gut das Verhalten von Alkyldiazoniumkationen, die beim Nitrosoamid-Zerfall in protischen und aprotischen organischen Lösungsmitteln entstehen. Wie schon angedeutet, kann diese Hypothese auf die Salpetrigsäure-Desaminierung in stark polaren Medien (Wasser, Essigsäure) ausgedehnt werden [12] (Schema 6): Danach kommt es zunächst durch eine mediumgekoppelte (HX) Ionisierung des intermediären Diazohydroxyds 30 zur Ausbildung des Ionenpaars 31, dessen Anion durch Wasserstoffbrücken-Bindung zu den nukleophilen Partikeln im Lösungsmittelkäfig in seiner Beweglichkeit stark gehindert ist. Dieses kurzlebige Ionenpaar kann sich durch Vorderseiten-Austausch des Anions zum ebenfalls kurzlebigen Ionenpaar 32 umlagern, das dann über 34 zerfällt. 31 kann aber auch Stickstoff verlieren und dabei im Lösungsmittelkäfig in das neue Ionenpaar 33 übergehen. In 33 - wie in 34 - besteht wegen des "Lochs", das der austretende Stickstoff zurücklässt, ein maximaler Abstand zwischen positiver und negativer Ladung. Rasches Zusammenlagern von Kation und Anion führt in der Folge über die intimen Ionenpaare 35 resp. 36 zu Endprodukten unter vorwiegender Erhaltung der Konfiguration (vgl. oben). Gleichzeitig kann aber das Kation in 33 bzw. 34 mit einer nukleophilen Partikel des Lösungsmittelkäfigs zusammentreten (Weg d), was bevorzugt zu Produkten mit invertierter Konfiguration führt.

Die von R.A. MOSS et al. [28] kürzlich bei der Zersetzung von optisch aktivem 2-Octan-diazotat-Kaliumsalz 37 in $H_2[^{18}O]$ erhaltenen experimentellen Befunde sind mit der Ionenpaar-Hypothese in guter Uebereinstimmung: Bei diesem Zerfall entsteht 2-Octanol (38), das 60% totale Inversion aufweist. 38 kann über



X, Y: nukleophile Partikel (Lösungsmittelmoleküle, Säure anionen)

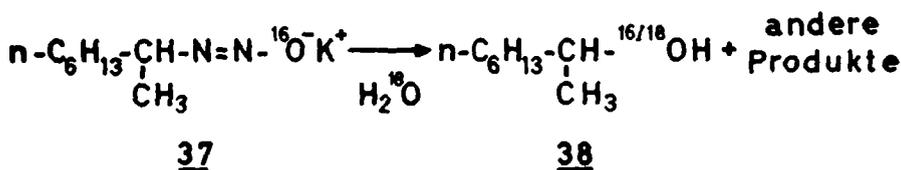
(a): Vorderseiten-Angriff.

(b): Intramolekulare Inversion.

(c): Vorderseiten-Austausch.

(d): Reaktion mit dem Lösungsmittelkäfig.

Schema 6



den L-Milchsäureester in zwei diastereomere Fraktionen aufgetrennt werden. Die [^{18}O]-Analyse der beiden Diastereomeren zeigt, dass sich 38 auf mindestens fünf verschiedenen Wegen gebildet hat (vgl. Schema 7):

Weg a: das Kation R^+ tritt direkt mit dem Gegenion [$^{16}\text{OH}^-$] zusammen (26%);

Weg b: R^+ reagiert nach Drehung um seinen Massenschwerpunkt mit dem Gegenion [$^{16}\text{OH}^-$] (17%);

Weg c: nach Vorderseiten-Austausch des Gegenions ([$^{16}\text{OH}^-$] gegen [$^{18}\text{OH}^-$]) tritt R^+ mit dem Gegenion [$^{18}\text{OH}^-$] zusammen (14%);

Weg d und b': R^+ sättigt sich mit "Käfig- H_2 [^{18}O]" seiner Rückseite, bzw. nach Drehung mit dem Gegenion [$^{18}\text{OH}^-$] ab (43%).

Begriffe wie $\text{S}_{\text{N}}1$, $\text{S}_{\text{N}}2$ etc., die zur Beschreibung der Desaminierung nicht mehr ausreichen, werden in der Ionenpaar-Hypothese umgangen. Die Absättigung der positiv geladenen Partikel durch Nukleophile nimmt einen ziemlich komplexen Verlauf, und die Produktanalyse zeigt, dass die dabei auftretenden Reaktionsgeschwindigkeiten von der gleichen Grössenordnung und offensichtlich, da keine vollständige Racemisierung eintritt, sehr gross sind. Die räumlichen Abstände der verschiedenen Ionen scheinen für die Bevorzugung des einen oder des andern Reaktionsweges den Ausschlag zu geben. - Auf die Art und Weise, wie die Energie vom Diazoniumion auf die daraus entstehenden Partikel übertragen wird, und auf die Natur des oder der möglichen angeregten Zustände derselben [29][30] soll hier nicht eingegangen werden.

EIGENE ARBEITEN

Problemstellung

Die oben zuletzt aufgeführte Hypothese bezüglich des Zerfallsmechanismus von Alkyldiazoniumionen basiert hauptsächlich auf der Analyse der formal durch Substitution entstandenen Produkte. Wie an einigen Beispielen schon dargelegt wurde (vgl. Schema 2 und 3, S.13 und 14), weisen Desaminierungsprodukte, die aus molekularen Umlagerungen hervorgehen, hohe Stereoselektivität auf. Die Strukturen dieser Umlagerungsprodukte können mit der räumlichen Anordnung der verschiedenen Molekülteile im Edukt korreliert werden. In der Hoffnung, durch ein erweitertes Studium solcher Umlagerungsreaktionen einen tieferen Einblick in die Natur der bei Desaminierungen auftretenden Zwischenstufen zu erhalten, haben wir nach geeigneten Modellsubstraten gesucht.

Ausgangspunkt unserer Arbeiten ist das ungewöhnliche Verhalten der Aminolauronsäure¹⁾ (39) während der Desaminierung mit salpetriger Säure [31][32][33]. Dabei tritt neben der N₂- auch CO₂-Entwicklung auf, und es bildet sich ein Neutralkörper, das Laurolen (40), dessen Struktur bereits von W.A. NOYES et al. [34] durch unabhängige Synthese bewiesen worden ist. Die Decarboxylierung während des Abbaus der Aminogruppe ist unerwartet, da bei der Solvolyse eines nukleofugen Substituenten am γ -Kohlenstoffatom einer Carbonsäure in der Regel keine CO₂-Entwicklung beobachtet wird. W.A. NOYES et al. [33] haben ausserdem gezeigt, dass aus optisch aktiver Aminolauronsäure (39) optisch aktives Laurolen (40) entsteht. Dieser Befund konnte damals noch nicht zur Aufklärung des Reaktionsverlaufs herangezogen werden. In späteren Jahren sind diese Arbeiten ganz offensichtlich in Vergessenheit geraten; wir haben uns vorgenommen, das Verhalten der Aminolauronsäure bei der Desaminierung neu zu studieren, und zwar im Vergleich mit

1) Für schon bekannte Verbindungen verwenden wir im theoretischen Teil die im allgemeinen kürzeren Trivialnamen; im experimentellen Teil hingegen wird die Nomenklatur nach IUPAC eingehalten:

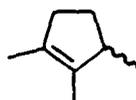
Aminolauronsäure = c-3-Amino-1,2,2-trimethyl-r-1-cyclopentancarbonsäure

Laurolen = 1,2,3-Trimethyl-1-cyclopenten

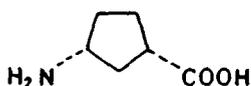
Aminodihydrocampholytsäure = c-3-Amino-2,2,3-trimethyl-r-1-cyclopentancarbonsäure.



39



40



41



42



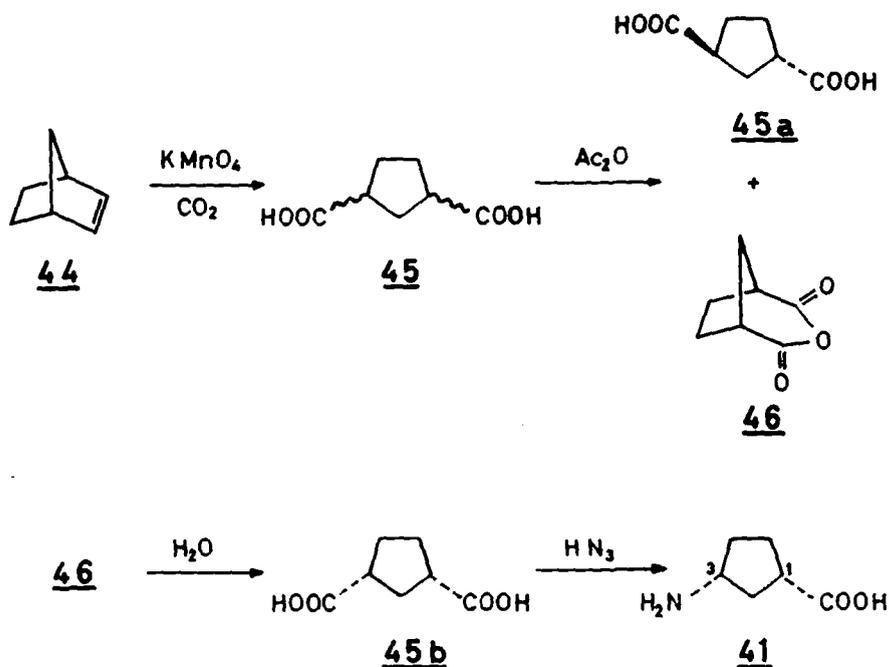
43

ändern, ähnlich aufgebauten Substraten, nämlich der cis-3-Amino-1-cyclopentancarbonsäure (41), der Aminodihydrocampholytsäure (42) und der cis-3-Amino-2,2-dimethyl-1-cyclopentancarbonsäure (43).

Herstellung der (\pm)-cis-3-Amino-1-cyclopentancarbonsäure (41)

S. NAKAMURA et al. [35] haben erstmals eine optisch aktive 3-Amino-1-cyclopentancarbonsäure bei der Hydrolyse des Antibiotikums Amidinomycin erhalten. Um die Konfiguration dieser Aminosäure zu bestimmen, ist die (\pm)-cis-3-Amino-1-cyclopentancarbonsäure (41) von H. BERGER et al. [36] unabhängig aus Norbornen hergestellt worden. Wir haben, abgesehen von geringfügigen Modifikationen, das gleiche Verfahren benützt (vgl. Schema 8).

Norbornen (44) wird mit wässriger KMnO_4 -Lösung zur Dicarbonsäure 45 oxydiert und dann durch Schmidt-Abbau in die Aminosäure 41 übergeführt. 45 entsteht in guter Ausbeute nur, wenn das Reaktionsgemisch laufend durch Einleiten von CO_2 abgepuffert wird [37]. Die so hergestellte Dicarbonsäure liefert jedoch beim Abbau mit HN_3 keine reine cis-Aminosäure, sondern, wie der papierchromatographische Befund im Vergleich mit den Literaturangaben [36] zeigt, ein Gemisch der cis- und trans-Isomeren. Erst nach Reinigung der Dicarbonsäure über ihr



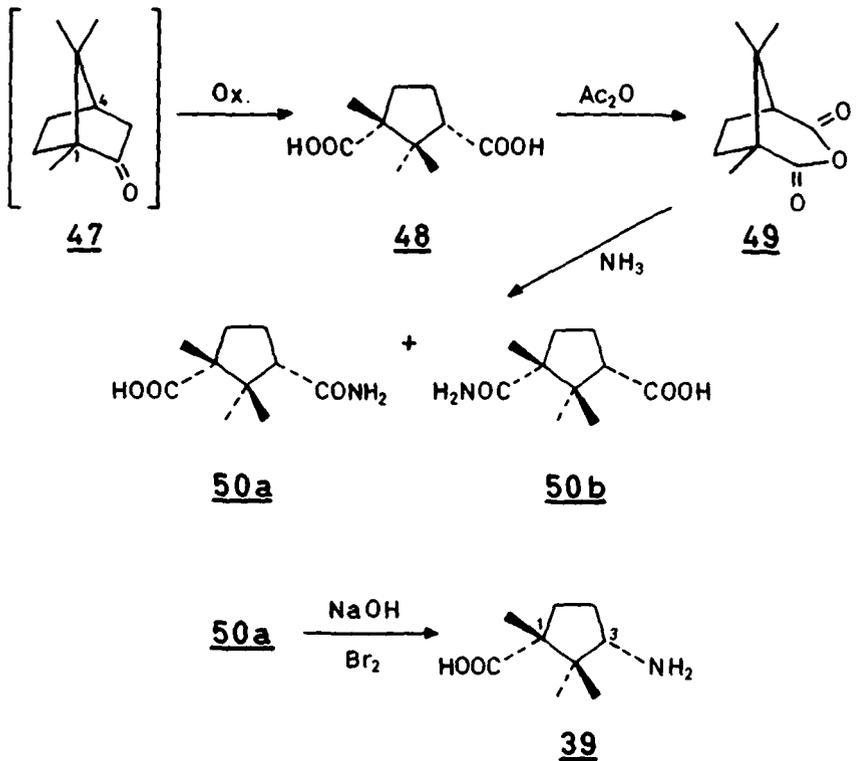
Schema 8

cyclisches Anhydrid 46 [36][38][39] und Hydrolyse des letzteren zur sterisch einheitlichen cis-Dicarbonsäure 45b kann papierchromatographisch reine (±)-cis-3-Amino-1-cyclopentanecarbonsäure (41) erhalten werden.

Das IR.-Spektrum (vgl. exp. Teil, S. 69) von 41 zeigt die für Aminosäuren charakteristischen Banden. Im NMR.-Spektrum (D_2O) erscheint das C3-H, bzw. C1-H als komplexes Multiplett bei 0,90, bzw. 1,82 ppm (verschoben nach höherem Feld gegenüber dem H_2O -Signal). Das Massenspektrum ist durch ein schwach ausgeprägtes Molekülion bei $m/e=129$ und das Hauptfragment bei $m/e=56$ (vgl. S. 31) gekennzeichnet.

Herstellung der (-)-c-3-Amino-1,2,2-trimethyl-r-1-cyclopentancarbonsäure
[= (-)-Aminolauronsäure] (39)

Die Aminolauronsäure (39) ist von W.A. NOYES et al. [40] aus (+)-Campher (= natürlicher Campher) (47) hergestellt und beschrieben worden. Auf ähnliche Weise haben H. FAIGLE und P. KARRER [41] das entsprechende Hydrochlorid erhalten. Wir haben den gleichen Weg benutzt (vgl. Schema 9), da er ohne Racemisierungs- oder Inversionsprozesse über optisch reine Zwischenstufen zur Aminosäure 39 führt,



Schema 9

bei welcher sich in den C-Atomen 1 bzw. 3 die ursprüngliche Chiralität der C-Atome 1 bzw. 4 des Camphers wiederfindet.

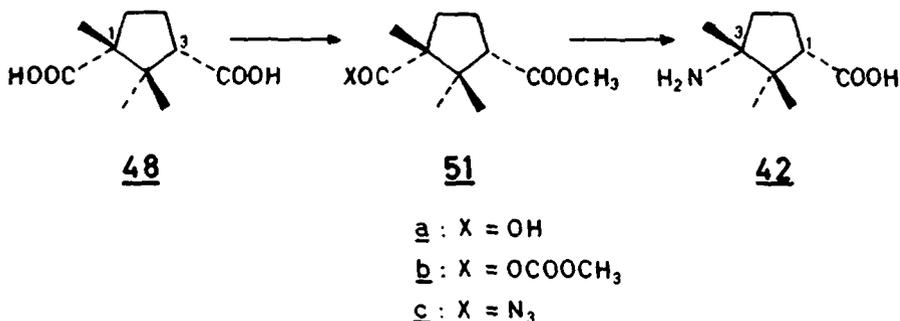
Käufliche (+)-Camphersäure (48, $[\alpha]_D^{20} = +45 \pm 2^\circ$ ($c = 1$ in Aethanol); hergestellt durch Oxydation von natürlichem Campher) wird durch Behandeln mit Acetanhydrid [42] ins cyclische Anhydrid 49 übergeführt. Bei der anschliessenden Reaktion mit konzentrierter, wässriger Ammoniaklösung entsteht ein Gemisch der Ammoniumsalze der α - und β -Campheramidsäuren 50a und 50b, woraus sich durch Umfällen leicht reine α -Campheramidsäure (50a) gewinnen lässt. Der Hofmann-Abbau von 50a führt zu papierchromatographisch reiner Aminolauronsäure (39).

Die optische Drehung von 39 beträgt $[\alpha]_D^{24} = -28,8^\circ$ ($c = 1,008$ in Wasser) (Lit. [43]: $[\alpha]_D^{25} = -29,2^\circ$ ($c = 10$ in Wasser)). Das IR.-Spektrum (vgl. exp. Teil, S. 71) weist die für Aminosäuren charakteristischen Absorptionen auf, und im NMR.-Spektrum (D_2O) erscheint das C β -H bei 1,28 ppm (bez. H $_2$ O-Signal) als komplexes Multiplett. Wie zu erwarten tritt im Massenspektrum das Molekülion als schwaches Signal bei $m/e=171$, das Hauptfragment bei $m/e=56$ (vgl. S. 31) auf.

Herstellung der (+)- α -3-Amino-2,2,3-trimethyl-r-1-cyclopentancarbonsäure
[= (+)-Aminodihydrocampholytsäure] (42)

Die zur Aminolauronsäure isomere Aminodihydrocampholytsäure (42) ist von W.A. NOYES et al. [44] durch Hofmann-Abbau aus β -Campheramidsäure (50b) erhalten worden. Letztere fällt bei der Ammonolyse von Camphersäure-anhydrid (49) neben ihrem α -Isomeren an (vgl. Schema 9, S. 26). Da die Abtrennung von reinem 50b mit grossen Verlusten verbunden ist [45], haben wir die Aminosäure 42 nach einem neuen Verfahren hergestellt (vgl. Schema 10).

In Anlehnung an die Methode von E.J. EISENBRAUN et al. [46] wird (+)-Camphersäure (48) unter Verwendung von Molekularsieb als wasserbindendem Agens mit Methanol, das eine Spur konzentrierte Schwefelsäure enthält, verestert. Da die sterisch ungehinderte Carboxylgruppe an C β viel rascher reagiert als diejenige am tertiären C α -Atom, gelingt es, durch rechtzeitigen Abbruch der Reaktion den Camphersäure- α -methylester (51a) in guter Ausbeute zu fassen. Der so erhaltene Ester ist rein, während bei der bekannten [47] Umsetzung von Camphersäure-anhydrid mit Natriummethylat in Methanol die Bildung von β -Halbester und Camphersäure-dimethylester als Nebenprodukte nicht verhindert werden kann. Nach dem in der Peptidsynthese [48] bekannten Verfahren wird die sterisch stark gehinderte



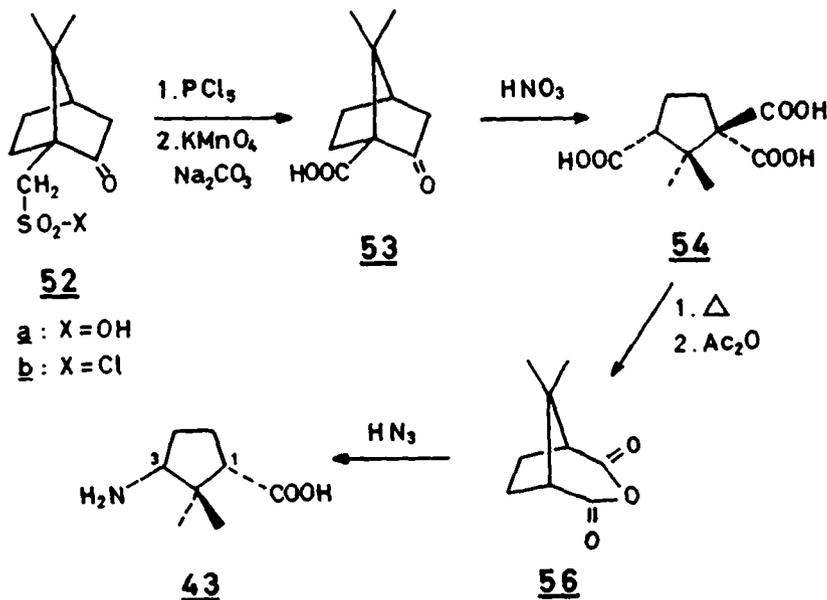
Schema 10

Carboxylgruppe von 51a über das gemischte Anhydrid 51b ins Säureazid 51c übergeführt, das nicht isoliert, sondern direkt nach Curtius [49] zur Aminosäure 42 abgebaut wird.

Die so erhaltene (+)-Aminodihydrocampholytsäure (42) ist papierchromatographisch rein und zeigt die gleiche optische Aktivität wie das von W.A. NOYES et al. [43] auf dem oben skizzierten Weg hergestellte Präparat. Das IR.-Spektrum (vgl. exp. Teil, S. 73) von 42 weist die für Aminosäuren typischen Absorptionen auf und ist deutlich von demjenigen der isomeren Aminolauronsäure (39, vgl. S. 71) verschieden. Im NMR.-Spektrum (D₂O) erscheint das tiefste Signal bei 1,99 ppm (1,28 ppm bei der Aminolauronsäure). Dies bestätigt, dass die Aminogruppe am tertiären C3-Atom gebunden ist. Erwartungsgemäss ist im Massenspektrum das Molekülion (m/e=171) nur schwach ausgeprägt, der Basepeak erscheint bei m/e=70 (vgl. S. 31).

Herstellung der (+)-cis-3-Amino-2,2-dimethyl-1-cyclopentancarbonsäure (43)

Wir haben die in der Literatur bis jetzt nicht beschriebene (+)-cis-3-Amino-2,2-dimethyl-1-cyclopentancarbonsäure (43) aus (+)-10-Camphersulfonsäure (52a) über die in Schema 11 aufgeführten Zwischenstufen hergestellt. Dazu wird 52a zunächst nach den Vorschriften von P.D. BARTLETT et al. [50] ins Sulfonsäurechlorid 52b übergeführt und dann mit Hilfe von carbonatgepuffertem KMnO_4 zur Ketopinsäure (53) oxydiert. Die weitere Oxydation von 53 mit konzentrierter Salpetersäure führt zur Carboxy-apocamphersäure (54); dabei haben wir das von J. BREDT et al. [51] für Semimikromengen angegebene Verfahren in leicht modifizierter Form in präparativem Masstab verwendet. Trocken erhitzt decarboxyliert 54 bevorzugt



Schema 11

unter Bildung von cis-Apocampfersäure (55) neben wenig entsprechender trans-Dicarbonsäure und Apocampfersäure-anhydrid (56) [52][53]. 55 wird durch Acetanhydrid ins cyclische Anhydrid 56 übergeführt, das leicht von der trans-Dicarbonsäure abgetrennt werden kann [53]. In Anlehnung an die Vorschrift von H. BERGER et al. [36] haben wir 56 schliesslich zur papierchromatographisch reinen (\pm)-cis-3-Amino-2,2-dimethyl-1-cyclopentancarbonsäure (43) abgebaut.

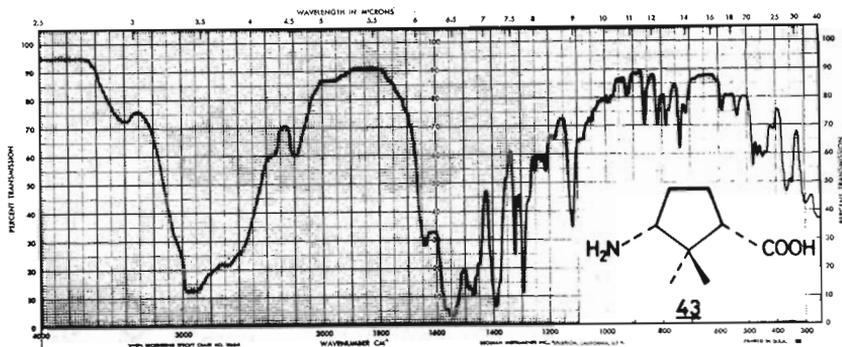
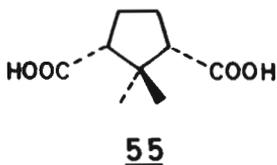


Fig. 1: IR.-Spektrum (KBr) von 43

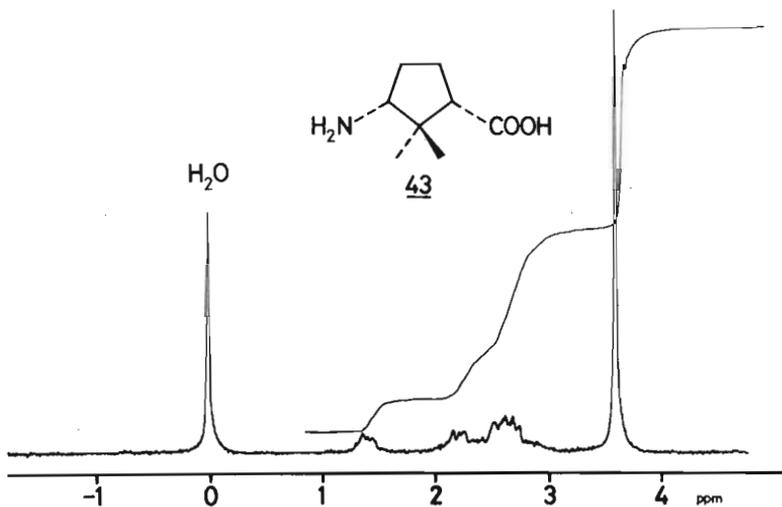
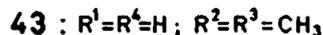
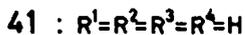
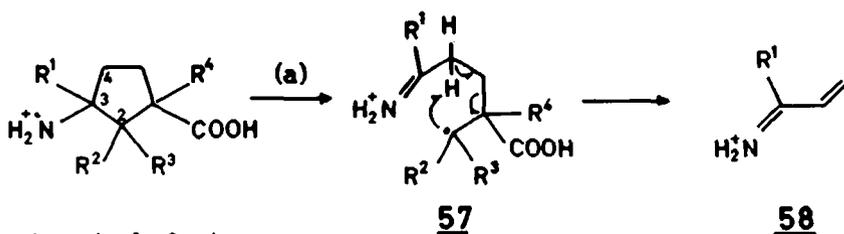


Fig. 2: NMR.-Spektrum (D₂O) von 43

Die Mikroanalyse, sowie die IR-, NMR- und Massenspektren (vgl. exp. Teil, S. 76; Fig. 1 und Fig. 2, S. 30) sind mit Struktur 43 im Einklang. Wie bei den Aminosäuren 41, 39 und 42 tritt im Massenspektrum das Molekulation ($m/e=157$) gegenüber dem Basepeak bei $m/e=56$ (vgl. unten) stark in den Hintergrund. Im NMR-Spektrum (D_2O) befindet sich das Signal des C₃-H an der erwarteten Stelle (1,42 ppm), während das Multiplett des C1-H von den Signalen der übrigen Ringprotonen überlagert wird.

Zu den Massenspektren der Aminosäuren 39, 41, 42 und 43

Die Massenspektren der Aminosäuren 39, 41, 42 und 43 sind im experimentellen Teil beschrieben. Sie sind relativ einfach, da neben der Ringöffnung durch Homolyse der (C2-C3)-Bindung (= α -Spaltung von Amin; (a) in Schema 12) alle andern Reaktionen stark zurücktreten. Diese Spaltung führt bei den Aminosäuren 39, 42 und 43 zum stabileren tertiären Radikal 57. Interessanterweise erleidet 41 ebenfalls bevorzugt Spaltung der (C2-C3)-Bindung, das heisst der Bruch der in diesem Falle gleichwertigen (C3-C4)-Bindung ist unwichtig. Das Radikalkation 57 zerfällt dann unter H-Wanderung zum Hauptfragment 58. Das Auftreten von ent-



Schema 12

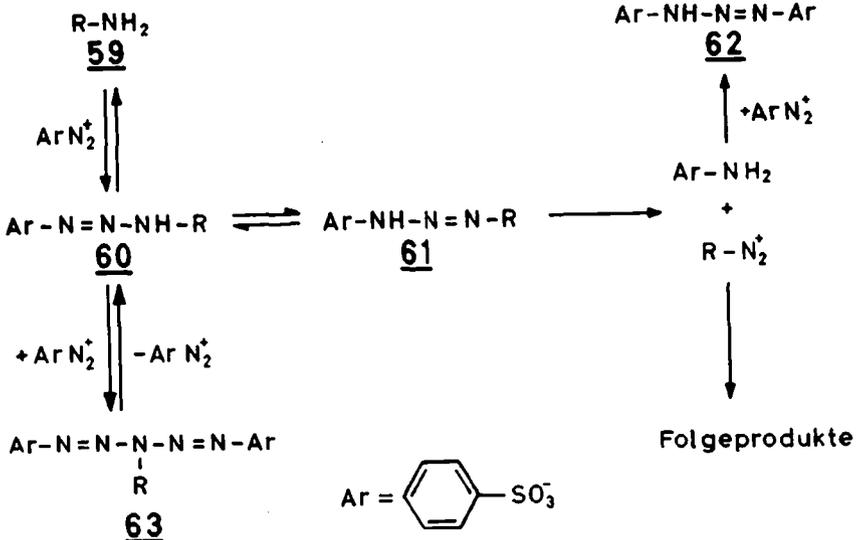
sprechenden metastabilen Peaks ist ein direkter Beweis dafür, dass 58 aus dem Molekülion 57 entsteht. Dieser Fragmentierungsmodus ist in Tabelle 1 festgehalten; er scheint für γ -Aminosäuren im Fünfringsystem typisch zu sein und kann daher zum Strukturbeweis herangezogen werden.

Aminosäure	Molekülion m/e	Hauptfragment m/e	Metastabiles Ion m*
<u>41</u>	129	56	24,3
<u>39</u>	171	56	18,3
<u>42</u>	171	70	28,7
<u>43</u>	157	56	20,0

Tabelle 1: Gegenüberstellung der wichtigsten Massenfragmente aus den Aminosäuren 39, 41, 42 und 43

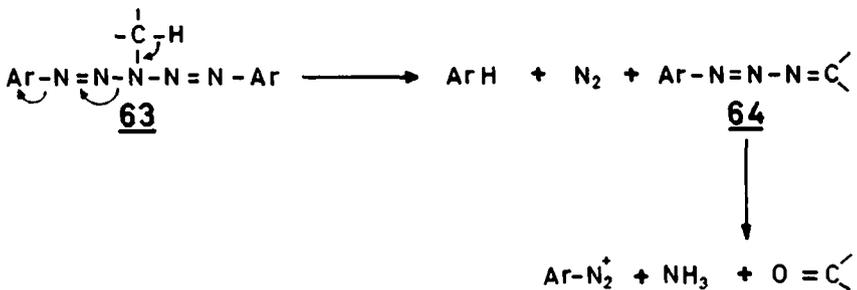
Zur Desaminierung mit Hilfe von p-Diazobenzolsulfonsäure und quantitativen Bestimmung der gleichzeitig auftretenden Decarboxylierung

Das Studium von Desaminierungsreaktionen mit Hilfe von salpetriger Säure oder Alkylnitrit ist auf einen relativ schmalen, mässig sauren pH-Bereich beschränkt: bei $\text{pH} < 3$ sind aliphatische Amine weitgehend protoniert und können deshalb nicht mehr nitrosiert werden; da Nitritanionen andererseits nicht nitrosierend wirken, wird die obere pH-Grenze bald nach Durchschreiten des Puffergebietes der salpetrigen Säure (pK_a ca. 3,5) erreicht [14]. Wie H. MOLL und R. VUILLE [14] [15] gezeigt haben, kann der Aminabbau über Diazotierung auch im alkalischen Gebiet auf einfache Weise durchgeführt werden: Oberhalb pH ca. 8 kuppeln primäre aliphatische Amine 59 mit zwei Aryldiazoniumresten (p-Diazobenzolsulfonsäure) zu Pentazadienen 63 (vgl. Schema 13). Letztere werden jedoch in protischem Lösungsmittel in Umkehr ihrer Bildung über das Triazengleichgewicht 60 \rightleftharpoons 61 zum Alkyldiazoniumkation und dem Arylamin abgebaut. Der weitere Zerfall des ersteren ist irreversibel, das Arylamin dagegen kuppelt mit dem im Schritt 63 \rightarrow 60 freiwerden-



Schema 13

den Diazoniumrest zum stabilen symmetrischen Diaryltriazin 62. Beim Abbau gewisser aliphatischer Amine sind in kleinen Mengen Ketone oder Aldehyde isoliert worden, deren Bildung durch die in Schema 14 angegebene Nebenreaktion erklärt werden kann,



Schema 14

wonach das Pentazadien 63 durch Eliminierung eines α -H über das Triazadien 64 zerfällt [14].

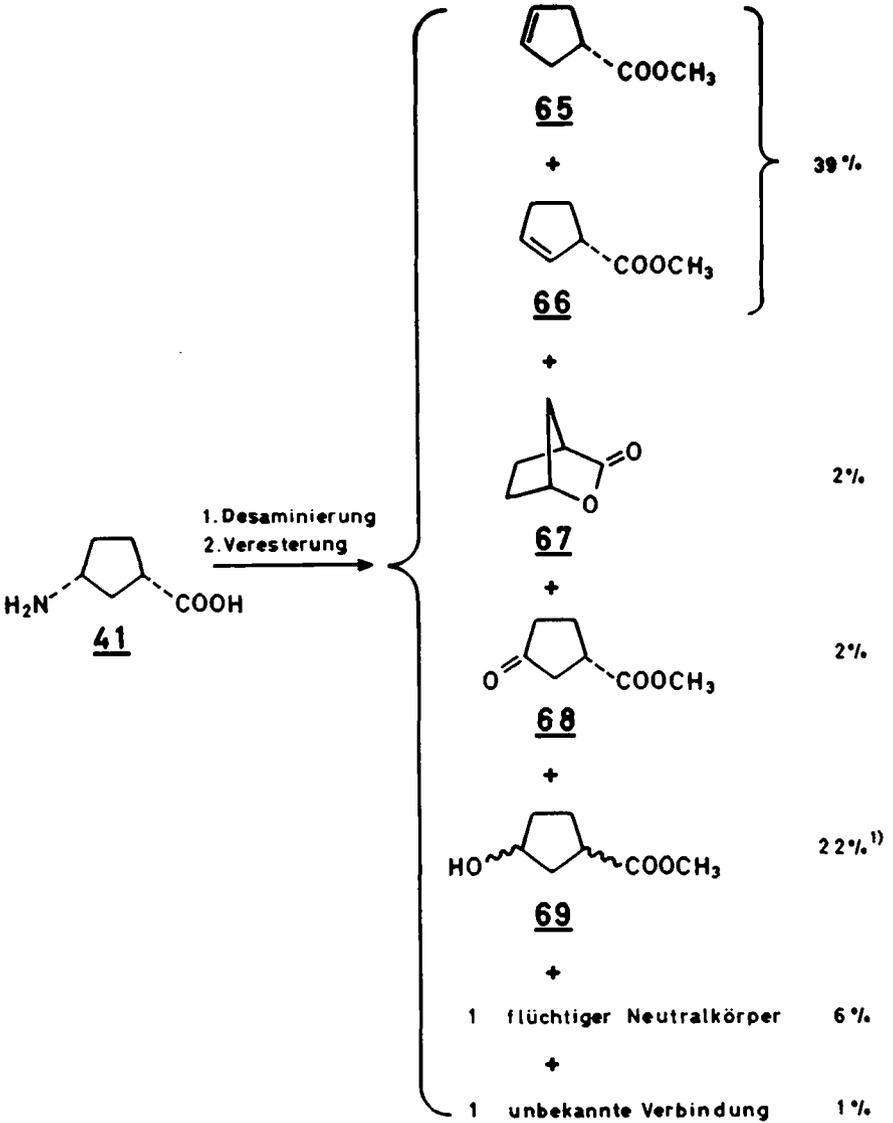
Obiges Verfahren ist unter anderem auch erfolgreich zur Desaminierung von offenkettigen α -Aminocarbonsäuren [54] angewandt worden. Wir haben dieselbe Methode zum raschen und schonenden Abbau der Aminosäuren 39, 41, 42 und 43 benützt (vgl. exp. Teil, S. 77).

Wie schon erwähnt (vgl. S. 23) tritt bei der Desaminierung der Aminolauronsäure (39) neben der N_2 - auch CO_2 -Entwicklung auf. Um letztere - sie erfolgt, wie Vorversuche zeigen, auch bei den Aminosäuren 41, 42 und 43 - quantitativ zu erfassen, haben wir die Aminosäuren nach dem eben beschriebenen Verfahren in Semimikromengen (5 mMol) desaminiert und das freiwerdende CO_2 als Bariumcarbonat gravimetrisch bestimmt (vgl. exp. Teil, S. 77). Da die bei diesen Versuchen verwendeten Reagenzien nicht ganz carbonatfrei sind, haben wir jeweils Blindwerte ermittelt und diese bei der Berechnung der effektiv freigesetzten CO_2 -Menge berücksichtigt (vgl. Tabelle 3, S. 78).

Trennung, Isolierung und Identifizierung der Produkte aus (\pm)-cis-3-Amino-1-cyclopentancarbonsäure (41)

cis-3-Amino-1-cyclopentancarbonsäure (41) wird nach der auf Seite 77 beschriebenen Methode desaminiert; die Reaktionsprodukte werden mit Aether extrahiert, mit Diazomethan verestert und durch Säulenchromatographie in vier Fraktionen aufgetrennt. Die Ausbeute an isolierten Desaminierungsprodukten beträgt ca. 66% (vgl. Tabelle 4, S. 82). Unter Berücksichtigung des der freigesetzten CO_2 -Menge (6%; vgl. Tabelle 3, S. 78) entsprechenden Neutralkörpers ergibt sich die Totalausbeute zu 72%. Wie im folgenden gezeigt wird, setzt sich das Reaktionsgemisch aus den im Schema 15 angegebenen Verbindungen zusammen.

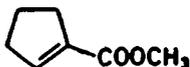
Das NMR.-Spektrum der ersten Fraktion der Säulenchromatographie weist ein Multiplett bei 5,66 ppm auf, das von einem Singulett bei 5,60 ppm überlagert ist, und zeigt somit das Vorhandensein von Vinylprotonen. Aus dem Vergleich mit dem bekannten Spektrum von reinem 66 [55] wird ersichtlich, dass neben dem Olefinester 66 noch eine weitere ungesättigte Verbindung vorhanden sein muss. Im Massenspektrum treten aber nur Fragmente auf, die für den Ester 66 oder für eine dazu isomere Verbindung charakteristisch sind. Auch das IR.-Spektrum weist keine Absorptionen auf, die einer andern Verbindung als einem nichtkonjugierten, ungesät-



Schema 15

¹⁾ vgl. Fussnote a) in Tabelle 4, S. 82

tigten Ester zugeordnet werden können (vgl. exp. Teil, S. 80). Deshalb nehmen wir an, dass es sich um den zu 66 isomeren Ester, die Verbindung 65, handelt. In der



A

Tat werden im NMR.-Spektrum bei einer Dehnung des Methoxysignals auf 50 Hz zwei stark überlappende Singulets sichtbar. Ausserdem erwartet man aus Symmetriegründen für die Olefinprotonen von 65 ein singulettähnliches Signal (ABX-Spektrum mit $J_{AX} = J_{BX} < 1$ Hz) zwischen ca. 5 und 6 ppm. Dass der bekannte, durch Umlagerung möglicher-

weise auftretende Ester A nicht im Olefinestergemisch vorhanden ist, geht aus einem Vergleich der IR.- und NMR.-Spektren mit Literaturdaten [55] hervor.

Die zweite Fraktion der Säulenchromatographie besteht aus einer einheitlichen Verbindung, die im Massenspektrum das Molekülion bei $m/e=112$ und die für Lactone charakteristischen Spaltstücke $M-CO$ und $M-CO_2$ aufweist. Die stark ausgeprägte Carbonylschwingung im IR.-Spektrum bei 1795 cm^{-1} bestätigt die Vermutung, dass es sich um das bekannte [56][57] γ -Lacton 67 handelt. Sein NMR.-Spektrum zeigt wie erwartet die beiden Brückenkopf-Protonen als Multiplets bei 4,82 bzw. 2,78 ppm.

Die dritte Fraktion enthält einen Ketoester. Durch Vergleich seiner spektralen Eigenschaften mit denjenigen von unabhängig synthetisiertem 3-Oxo-1-cyclopentancarbonsäure-methylester (vgl. S. 51) muss ihm die Struktur 68 zugeordnet werden.

Die spektralen Daten der zuletzt austretenden, vierten Fraktion deuten auf einen Hydroxyester hin (vgl. exp. Teil, S. 81). Im NMR.-Spektrum sind zwei von den übrigen Signalen deutlich nach tieferem Feld abgesetzte Multiplets bei 4,30 bzw. 3,31-2,52 ppm sichtbar, deren Integration je einem Proton entspricht. Auf Grund ihrer chemischen Verschiebung können sie den zur Hydroxyl- (4,30 ppm) bzw. Estergruppe α -ständigen Protonen zugeordnet werden. Da im Spinentkopplungsexperiment¹⁾ gezeigt werden kann, dass diese beiden Protonen nicht miteinander koppeln, können Hydroxyl- und Estergruppe im Fünfring nur 1,3-ständig fixiert sein; somit ist die Struktur eines 2-Hydroxy-1-cyclopentancarbonsäure-methylesters ausgeschlossen. Auf Grund der aufgefundenen Integrationswerte kann es sich auch nicht um den ringverengten 2-Hydroxymethyl-1-cyclobutancarbonsäure-methylester handeln, da dessen tiefstes NMR.-Signal ($-\underline{CH}_2-OH$) zu zwei Protonen integrie-

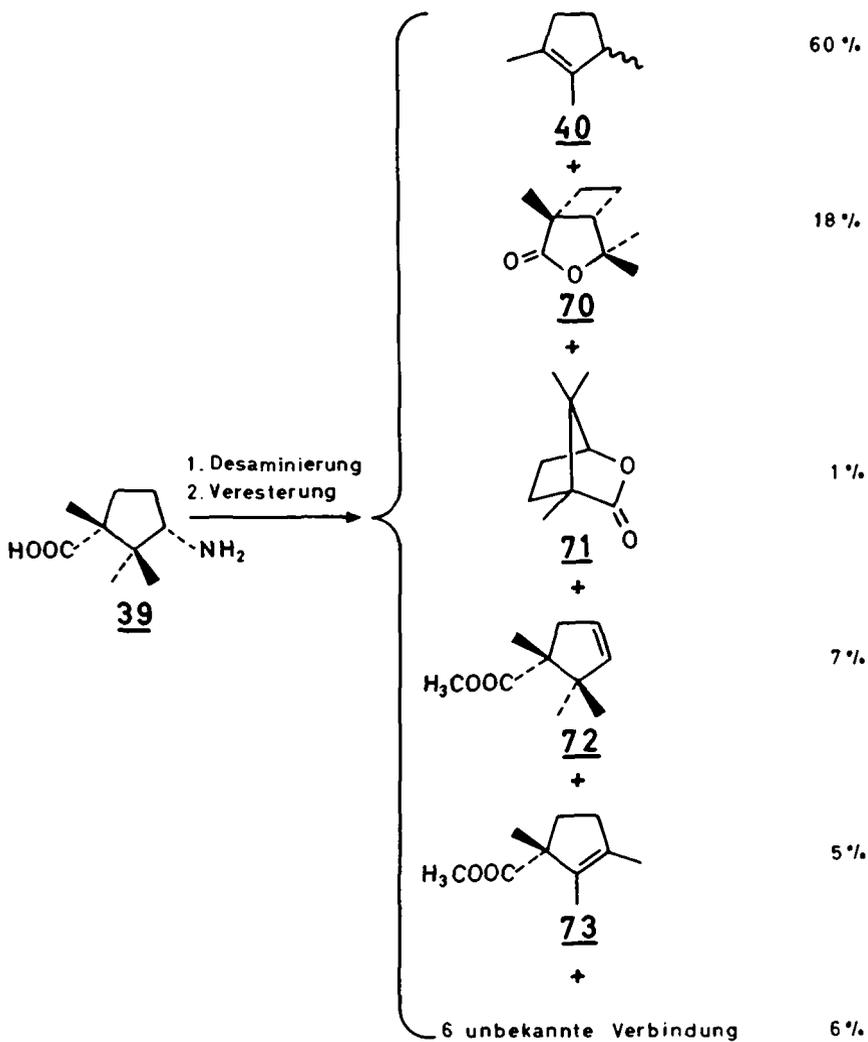
¹⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. E. Kovats für die Ausführung dieses Versuchs.

ren würde. Da die spektralen Daten keine eindeutige Aussage bezüglich der cis- oder trans-Anordnung der beiden an den Fünfring gebundenen funktionellen Gruppen erlauben, haben wir unabhängig ein Gemisch von cis- und trans-3-Hydroxy-1-cyclopentancarbonsäure-methylester (69b und 69a) hergestellt (vgl. S. 51) und die Spektren mit denjenigen des bei der Desaminierung erhaltenen Hydroxyesters verglichen. Daraus wird ersichtlich, dass letzterer aus einem 9:1 Gemisch von trans- und cis-3-Hydroxy-1-cyclopentancarbonsäure-methylester (69) besteht.

Trennung, Isolierung und Identifizierung der Produkte aus (-)-c-3-Amino-1,2,2-trimethyl-1-cyclopentancarbonsäure [= (-)-Aminolauronsäure] (39)

Die aus dem Abbau der (-)-Aminolauronsäure (39) mit Hilfe von p-Diazobenzolsulfonsäure resultierende alkalische Lösung wird mit Aether extrahiert, dann angesäuert und erneut mit Aether ausgezogen. Aus dem alkalischen Extrakt werden sowohl durch Säulen- als auch durch Gaschromatographie drei Verbindungen erhalten, nämlich als Hauptprodukt das Olefin 40, sowie die beiden Lactone 70 und 71 (vgl. Schema 16). Aus dem mit Diazomethan veresterten sauren Extrakt haben wir durch Säulenchromatographie lediglich die beiden Hauptkomponenten 72 und 73 abgetrennt; es enthält ausserdem auch geringe Mengen der Lactone 70 und 71 neben andern, nicht weiter untersuchten Verbindungen. Die Ausbeute an isolierten Desaminierungsprodukten beträgt 72-80% (vgl. Tabelle 5, S. 86). Die Schwankungen in der Ausbeute sind auf Verluste an relativ flüchtigem Neutralkörper 40 beim Aufarbeiten des alkalischen Extrakts zurückzuführen (vgl. exp. Teil, S. 86). Unter Berücksichtigung der 60% betragenden CO₂-Entwicklung (vgl. Tabelle 3, S. 78), die zur Bildung dieses Neutralkörpers führt, lässt sich eine Totalausbeute von 97% berechnen.

Die Hauptfraktion des alkalischen Extrakts besteht aus dem flüchtigen Kohlenwasserstoff Laurolen (40), dessen Struktur durch Vergleich seiner spektralen und physikalischen Eigenschaften mit Literaturangaben [58][33][59] und mit unabhängig hergestelltem 1,2,3-Trimethyl-1-cyclopenten [60] gesichert ist. Dieses aus der Desaminierung hervorgegangene Laurolen (40) weist eine optische Drehung von $[\alpha]_D^{22} = -43,7^\circ$ (unverdünnt) auf. Nach der Literatur [58] beträgt die spezifische Drehung des reinen [1S]-Enantiomeren $[\alpha]_D^{23} = -65,8^\circ$ (unverdünnt). Somit ergibt sich die optische Reinheit unserer Verbindung 40 zu 67%.



Schema 16

Das IR.-Spektrum der zweiten, aus dem alkalischen Auszug stammenden Fraktion zeigt eine für γ -Lactone charakteristische Carbonylschwingung bei 1775 cm^{-1} . Im Massenspektrum (vgl. S. 84) ist das Molekülion bei $m/e=154$ zwar nur schwach sichtbar, die Mikroanalyse bestätigt aber die Summenformel $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$. Das NMR.-Spektrum, aufgenommen in Tetrachlorkohlenstoff, zeigt unterhalb $2,64\text{ ppm}$ keine Signale mehr (vgl. Fig. 3). Dies schliesst das Vorhandensein eines Protons, das

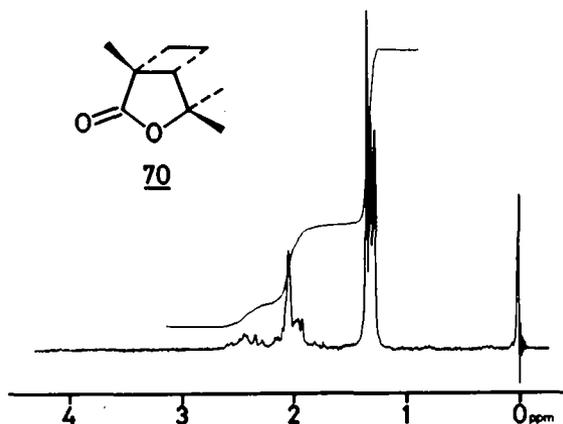
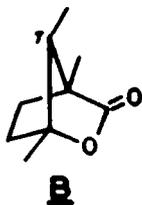


Fig. 3: NMR.-Spektrum (CCl_4) von Lacton 70

am gleichen C-Atom wie der Lacton-Ringsauerstoff fixiert ist, und damit die Struktur des eigentlich zu erwartenden 4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]-heptans (Verbindung 71 in Schema 16) aus. W.A. NOYES et al. [61][62] haben dem Desaminierungs-Hauptlacton auf Grund von Abbaureaktionen die Struktur des Isocampholactons (**B**) zugeordnet. Im NMR.-Spektrum von **B** müsste die Methylgruppe an C7 aber als Dublett erscheinen. Da eine detaillierte Integration der nahe beieinander liegenden Methylsignale in Fig. 3 nicht möglich ist, kann nicht entschieden werden, ob die beiden Signale bei 1,31 und 1,28 ppm einem Dublett mit einer drei Protonen entsprechenden



Integration zuzuordnen sind. Das NMR.-Spektrum in Benzol (vgl. Fig. 4) zeigt aber, infolge der Lösungsmittelabhängigkeit der chemischen Verschiebung, dass es sich um drei Singulets handelt, die jeweils einer Methylgruppe entsprechen. Es kann sich deshalb bei dieser Verbindung nicht um das Isocampholacton (**B**) handeln.

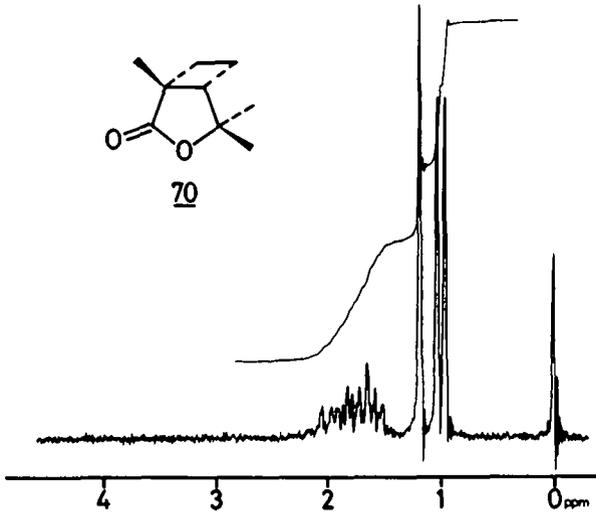
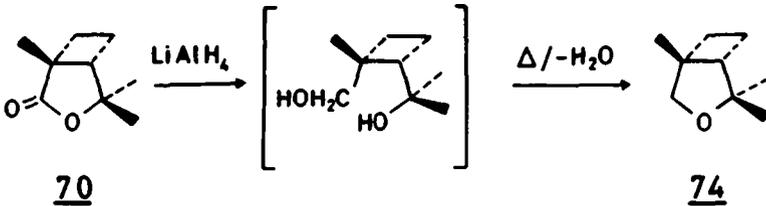


Fig. 4: NMR.-Spektrum (C_6H_6) von Lacton 70

Hingegen sind die spektralen Daten dieses Hauptlactons mit der Struktur 70 in Uebereinstimmung. Zu ihrer Erhärtung haben wir das Lacton mit $LiAlH_4$ zum Dialkohol reduziert, der beim Versuch zur gaschromatographischen Reinigung spontan und quantitativ Wasser verliert. Dabei bildet sich eine stark campherartig riechende Verbindung, die im IR.-Spektrum keine Alkoholbanden, wohl aber bei 1035 cm^{-1} die für Aether typische Absorption und bei 1380 und 1365 cm^{-1} ein auf eine geminale Dimethylgruppe hinweisendes Dublett zeigt. Im Massenspektrum tritt bei $m/e=140$ schwach das Molekülion auf (vgl. exp. Teil, S. 87). Falls nun dem Desaminierungslacton die Struktur 70 zukommt, dann ist der daraus durch Reduktion und Wasser-Eliminierung entstehende Aether durch die Formel 74 wiederzugeben (vgl. Schema 17).



Schema 17

Durch Vergleich der in verschiedenen Lösungsmitteln (Tetrachlorkohlenstoff, Benzol) aufgenommenen NMR.-Spektren kann wiederum gezeigt werden, dass es sich bei den Methylsignalen dieses Aethers um drei Singulets handelt. Das Spektrum ist ausserdem durch einen über zwei Protonen integrierenden AB-Teil bei 3,65 und 3,43 ppm (in Tetrachlorkohlenstoff; $J=9$ Hz) gekennzeichnet, welcher den beiden einzigen zur Aetherbrücke α -ständigen Protonen zuzuordnen ist.

Der dritten Verbindung des alkalischen Extrakts kann auf Grund ihrer spektralen Eigenschaften die γ -Lactonstruktur 71 zugeordnet werden. Die Bestätigung ergibt sich durch Spektrenvergleich mit dem unabhängig hergestellten Lacton 71 (vgl. S. 53).

Die spektralen Daten der bei der Säulenchromatographie des sauren, mit Diazomethan veresterten Extrakts zuerst austretenden Fraktion weisen auf einen ungesättigten, nichtkonjugierten Ester hin. Im IR.-Spektrum erscheint neben der charakteristischen Ester-carbonylabsorption (1725 cm^{-1}) bei 715 cm^{-1} eine (C-H)-out-of-plane-Schwingung, nicht aber die Streckschwingung der zugehörigen Doppelbindung. Das NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 5) bestätigt mit einem Multipllett bei 5,50 ppm das Vorhandensein olefinischer Protonen; die Methylgruppen erscheinen als drei Singulets bei 1,20, 1,13 und 0,88 ppm und müssen deshalb an tertiäre, gesättigte C-Atome gebunden sein. Eine Gruppe von vier komplexen Signalen bei 3,38 und 3,10, bzw. 2,17 und 1,88 ppm ist durch eine 17 Hz betragende Kopplungskonstante verknüpft und kann zwei magnetisch stark verschiedenen, geminalen Fünf-

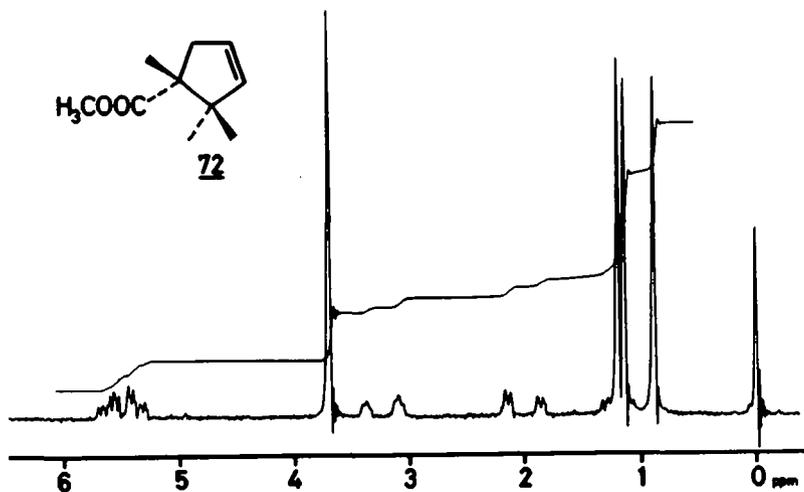
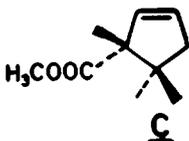


Fig. 5: NMR.-Spektrum (CCl_4) von Olefinester 72

ringprotonen zugeordnet werden. Auf Grund dieser Daten, sowie des im Massenspektrum bei $m/e=168$ auftretenden Molekülions dürfte der Verbindung die Olefin-esterstruktur 72 zukommen. Die korrespondierende Säure von 72 ist bekannt und wird in der älteren Literatur als Camphonen- oder γ -Lauronolsäure bezeichnet. Als Alternative für diesen ersten Olefinester könnte auch die Struktur C in Frage kommen. Dagegen spricht allerdings der grosse Unterschied in der chemischen Verschiebung der beiden geminalen Ringprotonen, die in 72, nicht aber in C, eine stark verschiedene Umgebung aufweisen.

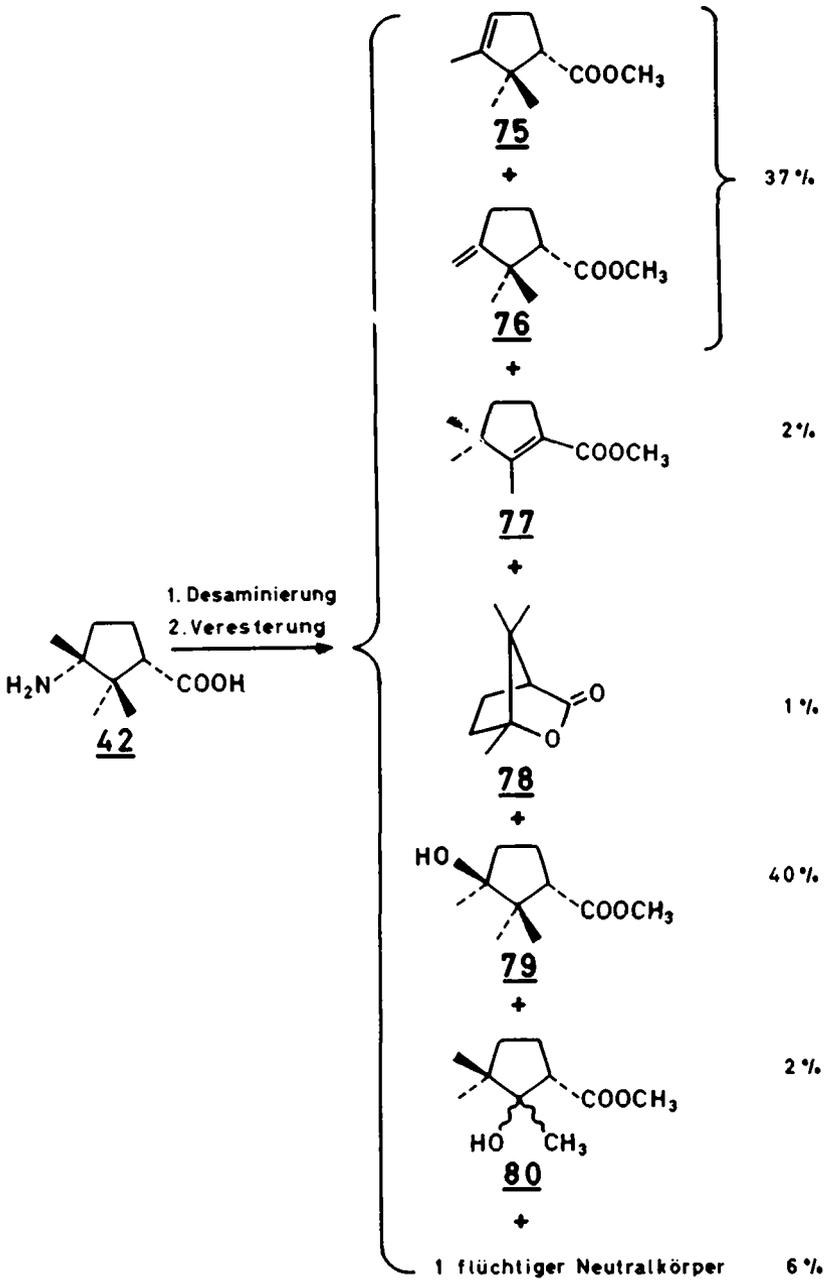


Die zweite Fraktion des sauren Extrakts kann durch Vergleich ihrer spektralen Daten (IR.- und NMR.-Spektrum) mit Literaturangaben [58][63] eindeutig als Laurolensäure-methylester 73 identifiziert werden. Das Massenspektrum bestätigt ein Molekulargewicht von 168 und zeigt - wie zu erwarten (Allylspaltung) - den intensivsten Peak für das Fragment $M-COOCH_3$.

Trennung, Isolierung und Identifizierung der Produkte aus (+)-c-3-Amino-2,2,3-trimethyl-r-1-cyclopentancarbonsäure [= (+)-Aminodihydrocampholytsäure] (42)

Die Desaminierung der (+)-Aminodihydrocampholytsäure (42) und die Aufarbeitung der Reaktionsprodukte sind wie für die Aminosäure 41 beschrieben (vgl. S. 34) ausgeführt worden; man erhält dabei die in Schema 18 angegebenen Verbindungen. Die Ausbeute an isolierten Desaminierungsprodukten beträgt 82% (vgl. Tabelle 6, S. 90), und unter Berücksichtigung der CO_2 -Abspaltung (6%; vgl. Tabelle 3, S. 78), die zur Bildung eines flüchtigen Neutralkörpers führt, ergibt sich eine Totalausbeute von 88%.

Als erste Fraktion wird bei der Säulenchromatographie ein Gemisch eluiert, dessen IR.-Spektrum mit Absorptionen bei >3000 , 1735, 1655, 880 und 775 cm^{-1} auf Olefinester hinweist. Im NMR.-Spektrum (hexa-Deuterobenzol) werden bei einer Dehnung der Methoxysignale auf 100 Hz drei Singulets im relativen Verhältnis von 70:25:5 sichtbar. Es dürfte sich also bei dieser Fraktion um ein Dreikomponentensystem handeln. Die zu 5% vorhandene Verbindung lässt sich gaschromatographisch von einem nicht weiter auftrennbaren binären Gemisch abtrennen. Durch Vergleich der NMR.-Spektren (Tetrachlorkohlenstoff) des ternären (vgl. Fig. 6) und binären



Schema 18

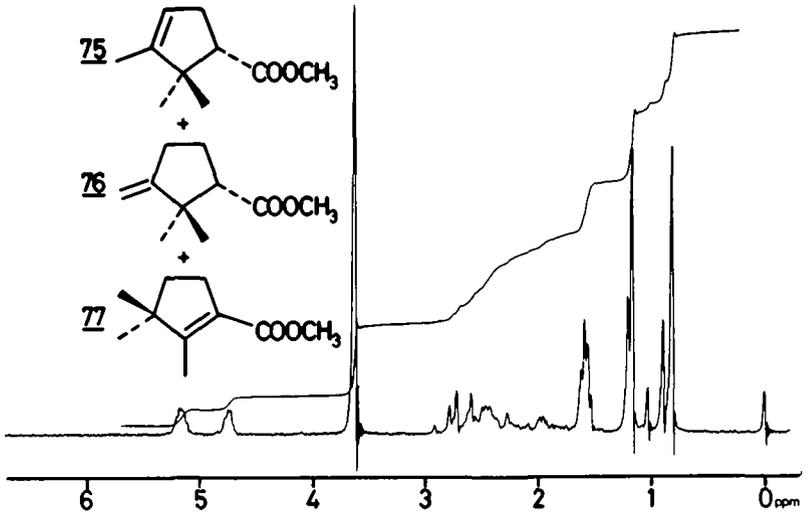


Fig. 6: NMR.-Spektrum (CCl₄) des ternären Olefinestergemisches 75, 76 und 77

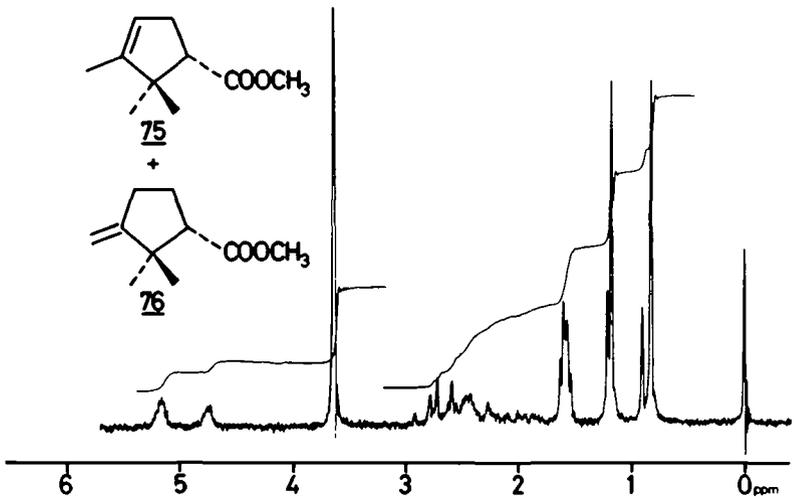


Fig. 7: NMR.-Spektrum (CCl₄) des binären Olefinestergemisches 75 und 76

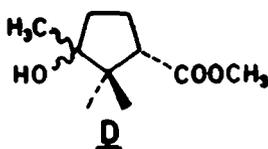
(vgl. Fig. 7) Gemisches kann der 5%-Komponente das Singulett bei 1,03 ppm zugeordnet werden. An gedehnten Spektren des ternären Gemisches (in Tetrachlorkohlenstoff und hexa-Deuterobenzol) zeigen vergleichende, detaillierte Integrationen über die Methoxy- bzw. Methylsignale, dass dieses Singulett sechs identischen

Protonen entspricht. Auf der Dünnschichtplatte mit Fluoreszenzindikator ist - im Gegensatz zum Zweikomponentensystem - diese Verbindung bei 254 nm schon in kleinsten Mengen sichtbar. Dieses Verhalten und das über sechs Protonen integrierende NMR.-Signal bei 1,03 ppm sprechen für die Struktur des α,β -ungesättigten Esters 77. Da dieser nur 5% des ternären Gemisches ausmacht, gehen seine übrigen NMR.-Signale (Fig. 6) im Rauschen der Nulllinie unter. Das Massenspektrum (vgl. exp. Teil, S. 88) ist mit Struktur 77 ebenfalls im Einklang: das Molekülion erscheint bei $m/e=168$, als Basepeak tritt, wie zu erwarten, durch Allylabspaltung einer geminalen Methylgruppe, das Fragment $m/e=153$ auf. Das mit Hilfe der präparativen Gaschromatographie isolierte Zweikomponentensystem weist im NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 7; in Tetrachlorkohlenstoff) zwei Multipletts bei 5,17 und 4,75 ppm auf, die Vinylprotonen zuzuordnen sind; die chemische Verschiebung des letzteren ist für die Protonen einer endständigen Methylengruppe typisch. Die gegenseitigen Abstände der zwischen ca. 0,8 und 1,3 ppm (vgl. Fig. 7) auftretenden Methylsignale verändern sich stark, wenn das Spektrum in hexa-Deuterobenzol statt in Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen wird; es handelt sich also um vier Singulets. Vergleichende Integrationen an gedehnten Spektren über die Olefin- (5,3-4,7 ppm), die Methoxy- (3,6 ppm) und die Methylprotonen (1,7-0,8 ppm) lassen erkennen, dass folgende charakteristischen Signale zur Hauptkomponente des binären Gemisches gehören: das Multiplett bei 5,17, das Singulett bei 3,62, das Quartett bei 1,59 und die beiden Singulets bei 1,17 und 0,82 ppm (vgl. Fig. 7). Diese Daten sind mit Struktur 75 im Einklang. Für die andere Verbindung des Zweikomponentensystems verbleiben das Multiplett bei 4,75 und die Singulets bei 3,61, 1,21 und 0,90 ppm (vgl. Fig. 7); Struktur 76 wird diesem Befund gerecht. Die korrespondierenden Säuren von 75, 76 bzw. 77 werden in der älteren Literatur als α -Campholyt-, Infracampholen- bzw. β -Campholytsäure bezeichnet. Auf weitere Versuche zur Erhärtung der Strukturen 75, 76 und 77 haben wir verzichtet.

Die IR., NMR.- und Massenspektren der zweiten Fraktion der Säulenchromatographie sind mit den entsprechenden Spektren des unabhängig hergestellten Campholytolactons 78 (vgl. S. 53) identisch.

Als letzte Fraktion wird ein Öl isoliert, das sich gemäss GC.-Analyse als ein 95:5 Gemisch von zwei hochsiedenden, thermisch instabilen Verbindungen erweist. Wegen ihrer Zersetzungstendenz in der Hitze ist eine präparative gaschromatographische Trennung und Reinigung nicht möglich. Beide Produkte liefern dabei Flüssigkeiten, deren Massenspektren weitgehend denjenigen der Olefinester 75, 76 und 77 gleichen; darüberhinaus finden sich Fragmente, wie sie vom Hydroxyester 79 zu erwarten sind. Das IR.-Spektrum des binären Gemisches weist, neben der Carbonyl-

schwingung der Esterfunktion bei 1735 cm^{-1} , typische Alkoholbanden bei 3620 und 3530 cm^{-1} auf. Erstere Absorption, sowie die bei 1170 cm^{-1} auftretende (C-O)-Streckschwingung sind für tertiäre Alkohole charakteristisch. Aus dem NMR.-Spektrum geht ebenfalls hervor, dass keine zur OH-Gruppe α -ständigen Protonen vorhanden sind, denn das tiefste Signal - abgesehen vom Methoxysingulett bei $3,62\text{ ppm}$ - erscheint bei $3,23\text{-}2,66\text{ ppm}$ (1 Proton) und kann einem zur Methoxycarbonylgruppe α -ständigen Wasserstoffatom zugeordnet werden; in der Gegend der Methylprotonen zeigen sich drei Singulett bei $1,13, 1,04$ und $0,71\text{ ppm}$. Die spektralen



Daten passen sowohl auf die Struktur des 2-Hydroxy-2,3,3-trimethyl-1-cyclopentancarbonsäure-methylesters (80) als auch auf diejenige des 3-Hydroxy-2,2,3-trimethyl-1-cyclopentancarbonsäure-methylesters (D). In der Hoffnung, mit Hilfe der H^+ -katalysierten Wassereliminierung die Verknüpfungsstelle der Hydroxylgruppe mit dem Fünfring bestimmen zu können, haben wir den unreinen Hydroxyester mit p-Toluolsulfonsäure erhitzt, das entstandene Produkt isoliert und sein NMR.-Spektrum mit denjenigen der Olefinester 75, 76 und 77 verglichen. Daraus geht hervor, dass bei der Wasserabspaltung 97% Olefinester 75 und 3% ungesättigter Ester 77, aber kein 76 entstanden ist. Dies bedeutet, dass die isolierte Hydroxyesterfraktion zur Hauptsache (ca. 95%) aus c- oder t-3-Hydroxy-2,2,3-trimethyl-1-cyclopentancarbonsäure-methylester (D) besteht; weil bei der Wassereliminierung auch 77 gebildet wird, kann der fünfprozentigen Verunreinigung die Struktur 80 zugeordnet werden.

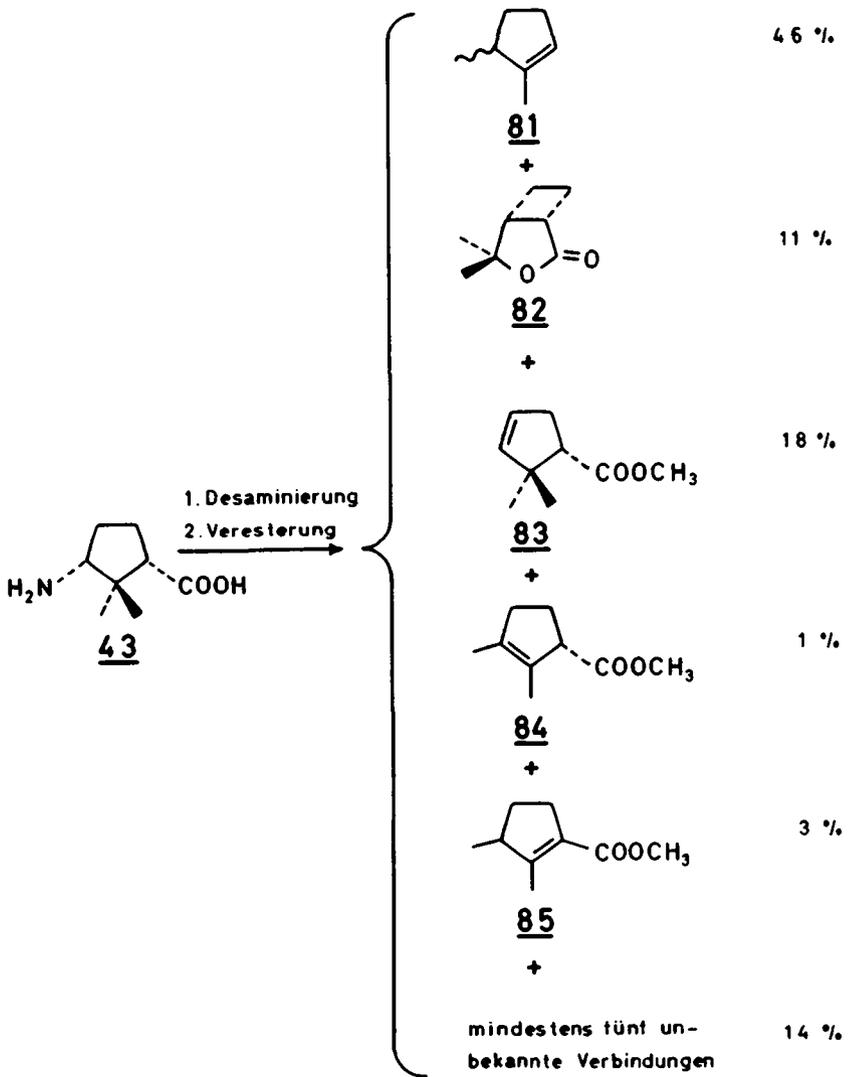
Da anhand der Spektren kein Entscheid bezüglich der cis- oder trans-Konfiguration der beiden funktionellen Gruppen in 1- und 3-Stellung des Haupthydroxyesters gefällt werden kann, haben wir den Hydroxyester D mit cis-Konfiguration unabhängig hergestellt (vgl. S. 53) und seine spektralen Eigenschaften (IR.- und NMR.-Spektrum) mit denjenigen des bei der Desaminierung erhaltenen Hydroxyesters verglichen. Dabei zeigt sich, dass es sich beim letzteren um die trans-Form von D (Struktur 79 in Schema 18) handeln muss.

Trennung, Isolierung und Identifizierung der Produkte aus (\pm)-cis-3-Amino-2,2-dimethyl-1-cyclopentancarbonsäure (43)

Wir haben die bei der Desaminierung der cis-3-Amino-2,2-dimethyl-1-cyclopentancarbonsäure erhaltene alkalische Reaktionslösung mit Aether extrahiert (= alkalischer Auszug), dann angesäuert und erneut mit Aether ausgezogen (= saurer Extrakt). Mit Hilfe der Säulen- und Gaschromatographie werden aus dem alkalischen Auszug das Olefin 81 und das Lacton 82 erhalten; aus dem sauren Extrakt können - nach Veresterung mit Diazomethan - säulenchromatographisch die cyclischen Olefinester 83, 84 und 85 von mindestens fünf weiteren, polaren Verbindungen, die wir nicht näher untersucht haben, abgetrennt werden (vgl. Schema 19). Da bei der Aufarbeitung grosse Substanzverluste an relativ flüchtigem Olefin 81 eintreten, beträgt die Totalausbeute an isolierten Produkten nur ca. 55%. Sie steigt jedoch auf 93% an, wenn an Stelle der isolierten Olefinmenge die während der Desaminierung freiwerdende CO₂-Menge (46%; vgl. Tabelle 3, S. 78) eingesetzt wird. Letztere ist zur Berechnung der im Schema 19 angegebenen Produktverteilung (vgl. auch Tabelle 7, S. 95) berücksichtigt worden.

Der aus dem alkalischen Extrakt durch präparative Gaschromatographie abgetrennte Kohlenwasserstoff zeigt IR.-Absorptionsbanden bei 3050, 1660 und 800 cm⁻¹, die mit der zu erwartenden Struktur eines Cyclopentenderivats durchaus im Einklang sind. Das NMR.-Spektrum entspricht demjenigen des bekannten 2,3-Dimethyl-1-cyclopentens [64]. Damit ist die Struktur 81 bereits hinreichend gesichert. Darüberhinaus bestätigt das Massenspektrum mit dem Molekülion bei m/e=96 und dem Hauptfragment M-CH₃ (Allylsplaltung) die Struktur des Olefins.

Wie der mikroanalytische Befund zeigt, handelt es sich bei der zweiten Komponente des alkalischen Auszugs um eine Verbindung der Bruttoformel (C₈H₁₂O₂)_n; ihr Massenspektrum ergibt ein ähnliches Zerfallsbild wie dasjenige des Lactons 70 (vgl. S. 54), das bei der Desaminierung der Aminolauronsäure (39) entsteht. Im IR.-Spektrum ist die für gespannte γ -Lactone typische Carbonylabsorption bei 1775 cm⁻¹ sichtbar; ein Dublett bei 1390/1375 cm⁻¹ spricht für das Vorhandensein von zwei geminalen Methylgruppen. Das NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 8) gleicht demjenigen des Lactons 70 (vgl. Fig. 3, S. 39) insofern, als wiederum kein Protonensignal in der Gegend von 4 ppm erscheint. Damit ist die Struktur eines 7,7-Dimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptans (E) ausgeschlossen. Alle erhaltenen



Schema 19

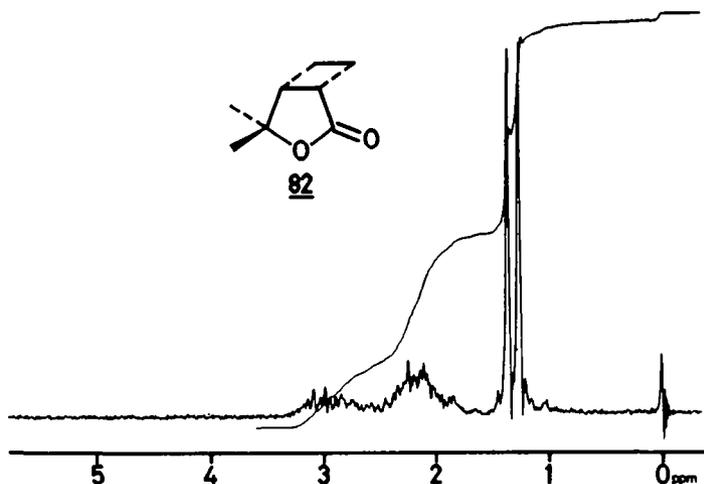
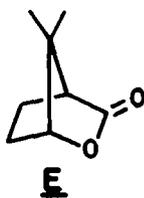


Fig. 8: NMR.-Spektrum (CCl_4) des Lactons 82



spektralen Daten sprechen eindeutig zu Gunsten der Cyclobutan- γ -lacton-Struktur 82. Das isomere Cyclopentan- γ -lacton E könnte allerdings als geringe Verunreinigung beigemischt sein, zumal das NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 8) von 82 in der Gegend der Methylprotonen unwesentliche Störsignale aufweist.

Die Säulenchromatographie des mit Diazomethan veresterten, sauren Extrakts liefert als erste Fraktion eine Verbindung, die auf Grund der GC.-Analyse eine Reinheit von 97% aufweist. Ihr Massenspektrum (vgl. exp. Teil, S. 93) ist für einen Olefinester charakteristisch. Die IR.-Absorptionen bei 3060, 1735, 1620, 750 und 720 cm^{-1} bestätigen unter anderm, dass die Verbindung Olefinprotonen besitzt. Auf der Fluoreszenzindikator enthaltenden Dünnschichtplatte ist sie im UV.-Licht (254 nm) nicht sichtbar, ein α,β -ungesättigter Ester ist daher ausgeschlossen. Das NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 9) zeigt bei 5,46 ppm ein Multiplett, das zwei Vinylprotonen zuzuordnen ist, und ausserdem zwei Methylsingulets bei 1,26 und 0,88 ppm (das Signal bei 1,61 ppm ist auf die dreiprozentige Verunreinigung (84) zurückzuführen). Daraus lässt sich die Struktur 83 oder die Struktur F ableiten. Bei der Identifizierung des Olefinesters 72 haben wir als Alternative die zu F analoge Struktur C erwogen (vgl. S. 42); C konnte aber dort auf Grund des NMR.-Spektrums (vgl. Fig. 5, S. 41) ausgeschlossen werden. Die gleichen Argu-

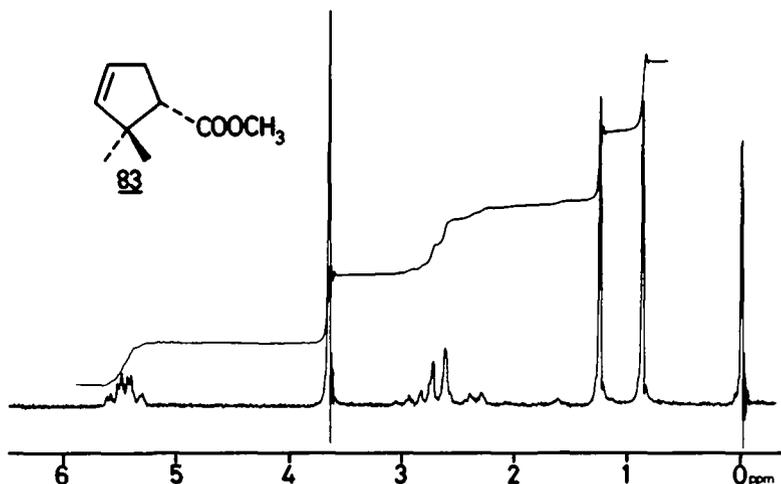
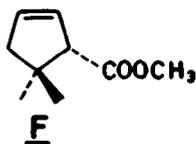


Fig. 9: NMR.-Spektrum (CCl_4) von Olefinester 83

mente erlauben aber im vorliegenden Falle nicht, die Struktur F zugunsten von 83 fallen zu lassen. In der Tat, das NMR.-Spektrum zeigt bei 3,12-1,88 ppm (vgl.

Fig. 9) ein komplex strukturiertes Multipllett; die Integration weist auf drei aliphatische Ringprotonen hin, deren chemische Verschiebungen sich voneinander nur wenig unterscheiden. Andererseits geht aber aus Schema 19 hervor, dass es sich bei dieser Verbindung um den Hauptolefinester (18%) handelt; die übrigen, dazu isomeren Ester machen zusammen

nur 4% aus und dürften durch sekundäre Umlagerungen entstanden sein. Wie später gezeigt wird (vgl. Diskussion), sollte die Verbindung F - wenn überhaupt - nur in geringen Mengen auftreten. Wir ordnen deshalb diesem Olefinester die Struktur 83 zu.



Wie die GC.-Analyse zeigt, enthält die zweite Fraktion der Säulenchromatographie zu 85% ebenfalls den Ester 83. Daneben treten 7% der bereits in der ersten Fraktion vorhandenen Verunreinigung auf. Da das NMR.-Spektrum dieses Gemisches in der Olefinprotonengegend keine Signale aufweist, die nicht dem Ester 83 zugeordnet werden können, muss es sich bei der siebenprozentigen Verunreinigung um einen Olefinester mit tetrasubstituierter Doppelbindung handeln. Diese im Gaschromatographen leicht abtrennbare Verbindung ist aber auf der Dünnschichtplatte mit Fluoreszenzindikator im UV.-Licht (254 nm) unsichtbar; die Esterfunktion kann also nicht mit der Doppelbindung konjugiert sein, letztere muss dagegen

durch die beiden Methylgruppen substituiert sein. Dies wird durch das im NMR.-Spektrum, oben schon erwähnte, hier verstärkt auftretende Multipllett bei 1,61 ppm bestätigt, dessen chemische Verschiebung für Vinyl-Methylgruppen typisch ist. Wir schlagen deshalb für diesen Olefinester die Struktur 84 vor. Wie aus dem Gaschromatogramm hervorgeht, enthält das Gemisch noch eine dritte Verbindung (86), die im Gegensatz zu den beiden Estern 83 und 84 stark UV.-Licht absorbiert. Es muss sich ebenfalls (vgl. oben) um eine Substanz handeln, die eine tetrasubstituierte Doppelbindung aufweist, wobei einer der Doppelbindungssubstituenten die Methoxycarbonylgruppe ist. Im NMR.-Spektrum erscheint neben den schon erwähnten Signalen ein breites Multipllett bei 2,03 ppm, das dieser Verbindung zuzuordnen ist; die Lage dieses Multipletts ist für das Methylsignal vinyloger Acetylgruppen ($\text{CH}_3\text{-C=C-C=O}$) [65] charakteristisch. Die andere Methylgruppe dieses dritten Esters gibt zu einem Dublett bei 1,07 ppm ($J = 7$ Hz) Anlass. Deshalb haben wir dieser Verbindung die Struktur 85 zugeordnet.

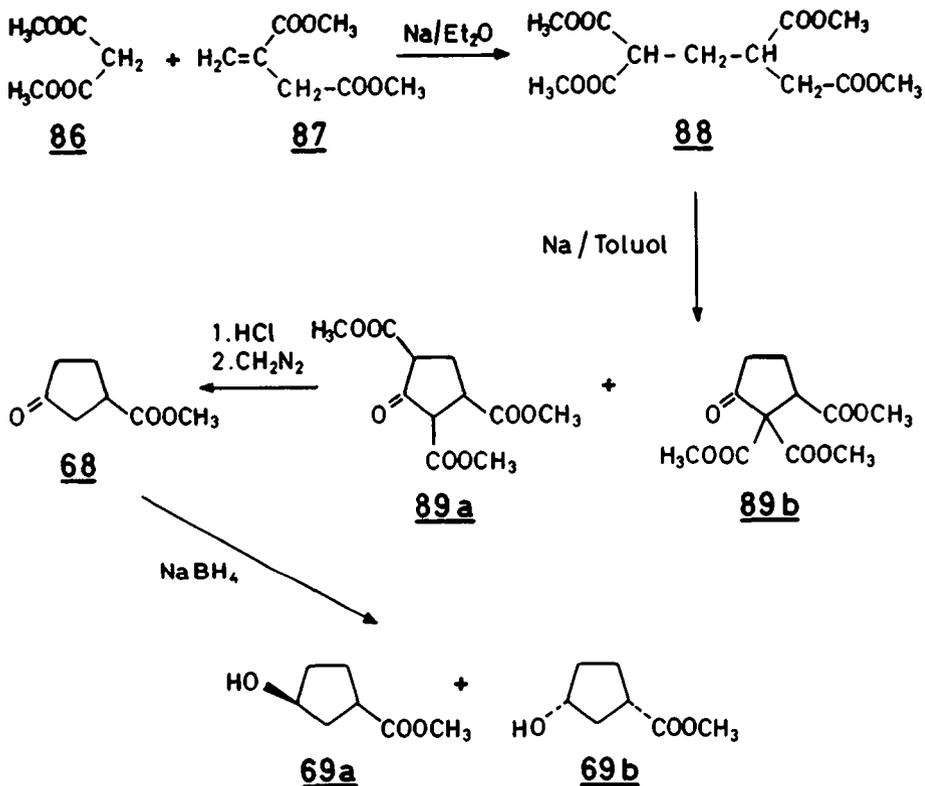
Die NMR.-Signale der Ester 84 und 85 sind im Spektrum der dritten Fraktion der Säulenchromatographie, die nach der GC.-Analyse aus 85, 84 und 83 im Verhältnis von 66:20:14 besteht, verstärkt sichtbar. Im IR.-Spektrum tritt jetzt ausserdem die längerwellige Carbonylschwingung des α,β -ungesättigten Esters 85 bei 1715 cm^{-1} deutlich in den Vordergrund.

Auf eine weitere Charakterisierung der drei Olefinester 83, 84 und 85 haben wir verzichtet.

U n a b h ä n g i g e S y n t h e s e n v o n V e r g l e i c h s s u b - s t r a t e n

Herstellung von 3-Oxo-1-cyclopentancarbonsäure-methylester (68) und von cis/trans-3-Hydroxy-1-cyclopentancarbonsäure-methylester (69)

Die Michaeladdition von Malonsäuredimethylester (86) an Dimethylitaconat (87) [57] führt zum Tetraester 88, der mit Hilfe der Dieckmannkondensation zu den beiden Ketoestern 89a und 89b cyclisiert werden kann (vgl. Schema 20). Wir haben nicht untersucht, ob dabei nur eines der beiden Isomeren (89a oder 89b) entsteht, sondern das Cyclisierungsprodukt direkt in saurem Milieu hydrolysiert und decarboxyliert. Dabei entsteht die 3-Oxo-1-cyclopentancarbonsäure, die wir nach Behandeln mit Diazomethan als Methylester 68 isoliert und charakterisiert (vgl. exp. Teil, S. 96) haben.

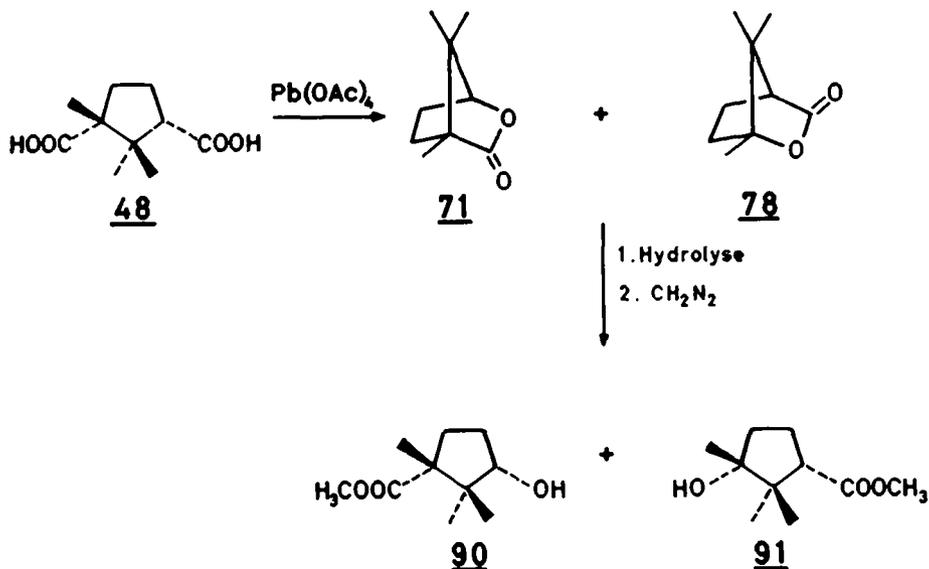


Schema 20

68 lässt sich mit NaBH_4 in schlechter Ausbeute zu einem Gemisch von 40% trans-Hydroxyester 69a und 60% cis-Hydroxyester 69b reduzieren. Im NMR.-Spektrum erscheint das Methoxysignal von 69a bei 3,60 ppm, dasjenige des cis-Esters 69b dagegen bei 3,65 ppm; beide Isomere zeigen Multipletts bei 4,25, bzw. 3,20-2,39 ppm, die den zur OH-Gruppe, bzw. den zur Methoxycarbonylgruppe α -ständigen Protonen zuzuordnen sind.

Herstellung von Camphonololacton (71), Campholytolacton (78) und c-3-Hydroxy-2,2,3-trimethyl-r-1-cyclopentancarbonsäure-methylester (91)

Nach der Vorschrift von L. L. MC COY et al. [66] haben wir die Campher-säure (48) durch Blei-IV-Acetat-Oxydation in das Gemisch der Lactone 71 und 78 übergeführt (vgl. Schema 21). Mit Hilfe der präparativen Gaschromatographie kann daraus eine nur 78 enthaltende Fraktion abgetrennt werden; hingegen gelingt es auf diesem Wege nicht, ganz reines Lacton 71 zu isolieren. 71 zeigt im IR.-Spektrum die Carbonylabsorption bei 1780 cm^{-1} und im NMR.-Spektrum das Ringproton am C4-Atom als Multipllett bei 4,17 ppm. Im IR.-Spektrum von 78 erscheint die Carbonylschwingung bei 1786 cm^{-1} , und das NMR.-Spektrum weist keine Protonensignale unterhalb von ca. 2,4 ppm auf. Die spektralen Eigenschaften von 71 und 78 stimmen mit den Literaturangaben [67] überein.



Schema 21

Das Gemisch von 10% 71 und 90% 78 wird in Lauge hydrolysiert; nach Ansäuern wird das Carbonsäuregemisch rasch extrahiert und mit Diazomethan zu den Estern 90 und 91 umgesetzt (vgl. Schema 21). Im NMR.-Spektrum des gereinigten, noch 3% 90 enthaltenden Methylesters 91 erscheint das Methoxysignal bei 3,64 ppm und die drei Methylsignale bei 1,07, 0,98 und 0,87 ppm.

Zu den Massenspektren der Lactone 70 und 82

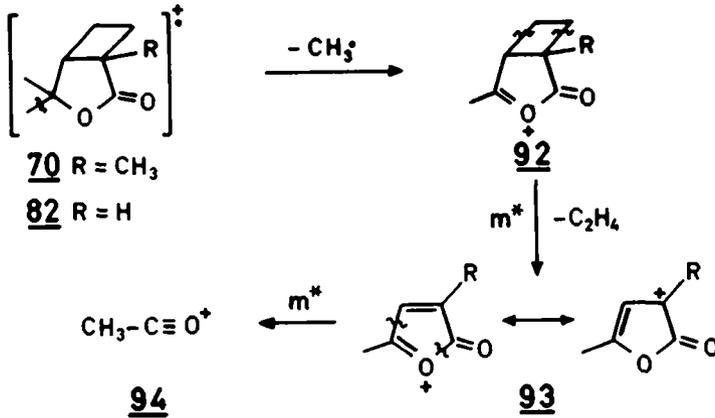
In Tabelle 2 sind einander die Intensitäten und metastabilen Uebergänge der wichtigsten Massenfragmente der γ -Lactone mit Cyclobutanskelett 70 und 82 gegenübergestellt. Daraus ist ersichtlich, dass diese beiden Verbindungen sehr

Zuordnung	Lacton <u>70</u>			Lacton <u>82</u>		
	Masse m/e	Inten- sität %	Metastabiles Ion m*	Masse m/e	Inten- sität %	Metastabiles Ion m*
M	154	1		140	3	
M-CH ₃	139	20		125	52	
M-28	126	1		112	2	
M-CH ₃ -28	111	35	88,7(139-28)	97	32	75,3(125-28)
M-CO ₂	110	31		96	7	
M-CO ₂ -CH ₃	95	89	82,1(110-15)	81	86	68,4(96-15)
M-CO ₂ -CH ₃ -28	67	69	47,3(95-28)	53	18	34,7(81-28)
C ₂ H ₃ O	43	100	16,7(111-68)	43	100	19,1(97-54)

Tabelle 2: Massenspektren der Lactone 70 und 82

ähnliche Spektren ergeben. Unter andern erscheint der Basepeak für beide Substrate bei m/e=43 und ist dem Fragment C₂H₃O⁺ (94; vgl. Schema 22) zuzuordnen. Im Gegensatz dazu tritt in den Massenspektren der γ -Lactone mit Cyclopentanskelett, nämlich 71, 78 bzw. 67, das Hauptfragment bei m/e=95, 83 bzw. 28 auf. Diese und andere Unregelmässigkeiten können auf den verschiedenen Substitutionsgrad der Brückenkopfatome des den drei Lactonen gemeinsamen bicyclischen Systems zurückgeführt werden.

Das Auftreten von Hauptfragmenten gleicher Massenzahl im Falle der Verbindungen 70 und 82 scheint hingegen für Substrate dieser Art mit Cyclobutan-



Schema 22

skelett typisch zu sein und kann folgendermassen erklärt werden (vgl. Schema 22):
 Das Molekülion verliert zunächst eine der geminalen Methylgruppen am γ -C-Atom des
 Lactonrings, wobei das Fragment 92 entsteht; letzteres wird dann unter Aethylen-
 absplattung zum resonanzstabilisierten Ion 93 abgebaut. Der Uebergang 92→93 ist
 durch die entsprechenden metastabilen Ionen ($m^*=88,7$ für Lacton 70, $m^*=75,3$ für
 Lacton 82) belegt. Aus 93 bildet sich dann das als stabil bekannte Acyliumkation
94 der Massenzahl 43. Auch diese Fragmentierung gibt Anlass zu entsprechenden
 metastabilen Ionen ($m^*=16,7$ für Lacton 70 und $m^*=19,1$ für Lacton 82).

D i s k u s s i o n

Wie wir in einem der vorangehenden Kapitel (vgl. S. 37 ff.) gezeigt haben,
 geht optisch aktive Aminolauronsäure (39) bei der Desaminierung zu 60% in das
 Olefin Laurolen (40) über, das ebenfalls optisch aktiv ist. Daneben entstehen 18%
 γ -Lacton mit Cyclobutanskelett 70, während neun weitere Produkte, nämlich die

Olefinsäuren 72¹⁾ und 73¹⁾, das γ -Lacton mit Cyclopentanskelett 71 und sechs nicht weiter untersuchte Verbindungen an der Reaktion mit zusammen 19% anteilig sind; (vgl. Schema 16, S. 38).

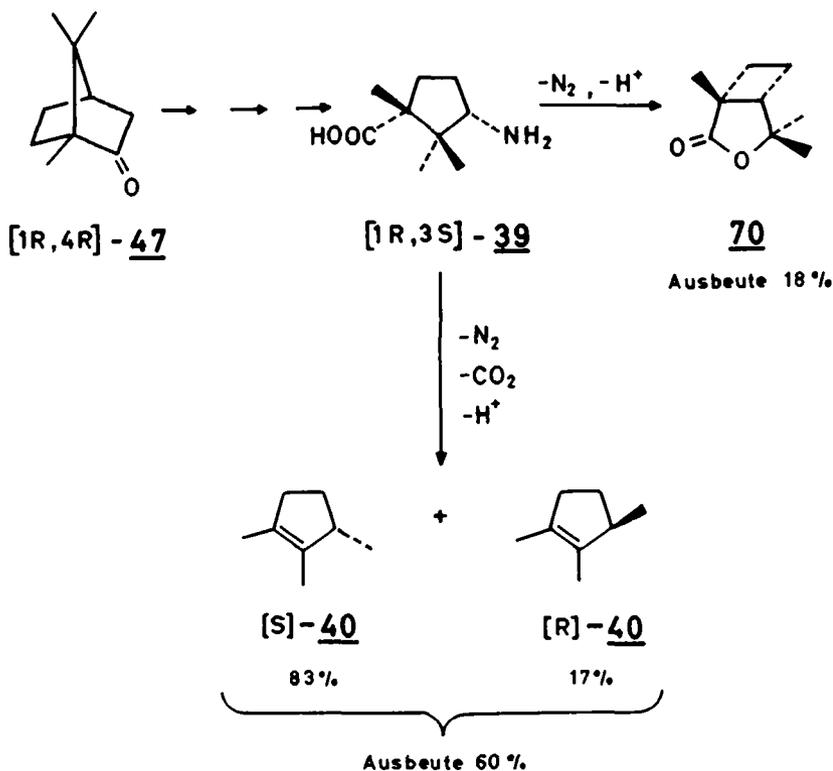
Im folgenden werden wir versuchen, den Ablauf dieser offensichtlich komplexen Reaktion zu deuten; dazu gehen wir von der in der Einleitung aufgezeigten Hypothese aus, wonach der Zerfall von Alkyldiazoniumionen als rascher, exergoner und ionischer Prozess aufzufassen ist, bei welchem - dem Hammond-Postulat entsprechend - die Produktbildung konformativer Kontrolle unterliegt.

Vergleicht man die Struktur des Eduktes 39 mit derjenigen des Hauptproduktes 40, so wird ersichtlich, dass zur Bildung des letzteren ausser der N_2 - und CO_2 -Abspaltung auch eine molekulare Umlagerung (Methylwanderung) erforderlich ist. Wie der optische Befund zeigt, kommt der Gesamtreaktion ausserdem eine gewisse Stereoselektivität zu.

Da wir die (-)-Aminolauronsäure (39) aus natürlichem Campher mit Hilfe von Reaktionen hergestellt haben, welche die Chiralität an den interessierenden Zentren nicht verändern (vgl. S. 26), sind die Konfigurationen an C1 und C3 von 39 bekannt (vgl. Schema 23): das C1-Atom hat [R]-, das C3-Atom [S]-Konfiguration. K. SCHAFFNER, E. BAGGIOLINI et al. [58] haben in anderem Zusammenhang die absolute Konfiguration von Laurolen (40) durch Verknüpfung mit 3-Methylheptan bestimmt: dem linksdrehenden Laurolen kommt [S]-Konfiguration zu. Wie schon vermerkt (vgl. S. 37), weist das von uns bei der Desaminierung von optisch reiner [1R, 3S]-39 isolierte (-)-Laurolen eine optische Reinheit von 67% auf und ist somit zu 83% unter Erhaltung der Konfiguration an C3 entstanden (vgl. Schema 23). Demzufolge muss im Hinblick auf die erwähnte molekulare Umlagerung einer der drei Methylgruppen in 39 eine Vorzugsstellung zukommen. Da der stereochemische Verlauf dieser Methylwanderung sicher auch von der räumlichen Orientierung der an der Reaktion beteiligten Molekülteile abhängt, soll zunächst die Struktur der Aminosäure 39 einer Konformationsanalyse unterzogen werden.

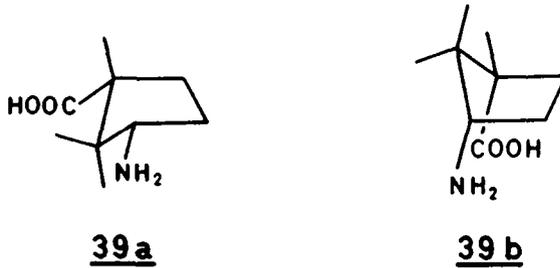
Modellbetrachtungen zeigen, dass 39 bevorzugt in einer der beiden Konformationen 39a oder 39b ("puckered" oder "envelope form" [68]) vorliegen wird, denn

¹⁾ Zur Auftrennung und Strukturanalyse der Desaminierungsprodukte war es aus rein technischen Gründen notwendig, die gebildeten Carbonsäuren in ihre Methylester überzuführen. Wir benützen in der Diskussion zur Bezeichnung dieser Carbonsäuren die gleichen Zahlen, die in den vorstehenden Kapiteln (vgl. S. 34, 37, 42 und 47) den korrespondierenden Methylestern zugeordnet worden sind.

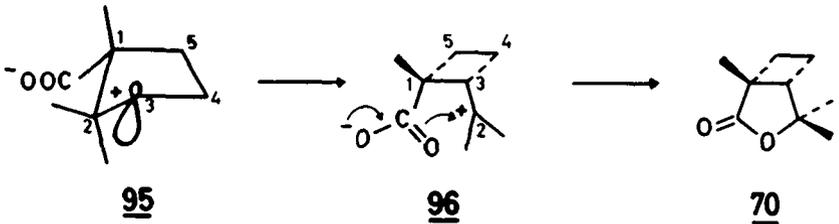


Schema 23

alle andern denkbaren Konformationen bringen die Substituenten an C1, C2 und C3 in eklyptische Anordnungen, die ungünstige, nichtbindende Wechselwirkungen zur Folge haben. In Konformation 39b nehmen die Amino-, die Carboxyl- und eine der beiden Methylgruppen an C2 eine pseudoaxiale Stellung ein. Konformation 39a hingegen weist mit der Methylgruppe an C1 und einer der Methylgruppen an C2 nur zwei pseudoaxiale Substituenten auf. Daher darf, im thermodynamischen Gleichgewicht, dem Konformer 39a die höchste Population zugeordnet werden. Man kann abschätzen [68], dass diese Konformation (39a) um 1-2 kcal/Mol stabiler ist als 39b; das bedeutet, dass sie im Mittel für etwa 90% aller Moleküle zutrifft.

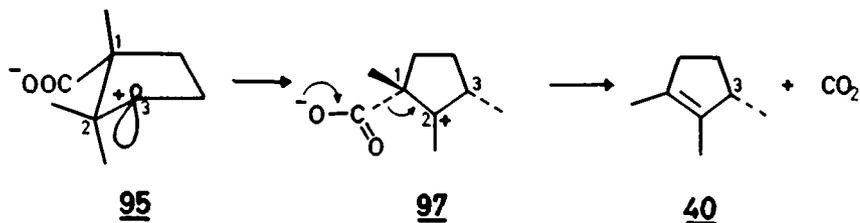


Da die Umwandlung der Amino- in die Diazoniumgruppe die Anordnung des restlichen Molekülteils nicht beeinflusst, ist dem Diazoniumkation und ebenso dem daraus spontan entstehenden Carbokation eine 39a entsprechende Konformation, nämlich 95, zuzuordnen (vgl. Schema 24). In 95 steht das vakante Orbital der ursprünglichen (C3-N)-Bindung zur (C1-C2)-Bindung antiperiplanar; daher wird aus stereoelektronischen Gründen die Wanderung der (C1-C2)-Bindung nach C3 attraktiv. Zwar wird beim Uebergang vom Fünf- zum Vierringsystem die Spannung beträchtlich erhöht; trotzdem ist diese Reaktion begünstigt, denn das nicht solvatisierte, sekundäre Carbeniumion 95 geht dabei in das stabilere, tertiäre Ion 96 über, das in der Folge durch die Carboxylatgruppe zum Lacton 70 abgesättigt wird (vgl. Schema 24). Da die Desaminierung in alkalischem Medium stattfindet und 70 zum grössten Teil bei der Extraktion der basischen Reaktionslösung isoliert wird (vgl. S. 84), kann die 70 entsprechende Hydroxysäure kein Zwischenprodukt bei der Bildung dieses Lactons sein (sie würde als im Aether unlösliches Salz in der wässrigen Phase verbleiben).



Schema 24

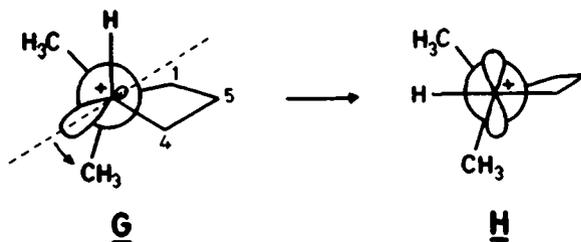
Die Wanderung einer der geminalen Methylgruppen von C2 nach C3 (vgl. Schema 25) ist ein weiterer attraktiver Weg zur Stabilisierung des Carbokations 95; dabei entsteht aus dem sekundären Ion 95 das tertiäre Carbeniumion 97, wobei aber - im Gegensatz zur Umlagerung 95→96 (vgl. Schema 24) - keine zusätzliche Ringspannung auftritt. In 97 befindet sich die positive Ladung in β -Stellung zur Carboxylatgruppe und kann, wie wir später zeigen werden, deren Decarboxylierung einleiten.



Schema 25

Wie das Experiment zeigt, ist die in Schema 25 skizzierte Reaktion (Methylwanderung und Decarboxylierung) gegenüber der Ringverengung (vgl. Schema 24) um den Faktor drei bevorzugt. Dies ist vom thermodynamischen Gesichtspunkt aus vernünftig und bedürfte keiner weiteren Diskussion, wenn dabei nicht Laurolen (40) unter Erhaltung der Konfiguration (83%) an C3 entstanden wäre. Dieser Befund kann dahingehend gedeutet werden, dass in 95 bevorzugt diejenige Methylgruppe wandert, welche zur ursprünglichen Aminogruppe synklinale und bezüglich des Fünfrings pseudoaxial angeordnet ist.

Eine derartige Alkylwanderung ist zunächst unerwartet, da ihr Mechanismus als syn-verlaufende Wagner-Meerwein-Umlagerung zu diskutieren wäre. Bei eingehender Betrachtung der geometrischen Verhältnisse, die beim Uebergang 95→97 vorliegen, wird die postulierte syn-Wanderung der Methylgruppe aber durchaus vernünftig: wie oben erwähnt, liegt das aus dem Alkyldiazoniumion entstandene Carbeniumion in der Konformation 95 vor; das heisst, das Ladungszentrum wird noch weitgehend sp^3 -Charakter haben. Die Newman-Projektion G (in Richtung der (C3-C2)-Bindungsachse) gibt die Geometrie der nächsten Umgebung des positiven Zentrums in 95 wieder. Daraus ist ersichtlich, dass die Orientierung des vakanten Orbitals lediglich für die zur Ringverengung führende Wanderung der (C1-C2)-Bindung günstig,



für die Umlagerung einer der beiden Methylgruppen an C2 dagegen gleich wenig attraktiv ist. Im Carbeniumion G (=95) besteht jedoch von Anfang an eine starke Tendenz zur Einebnung¹⁾. Betrachtet man den Einebnungsprozess des Kations (Uebergang $\text{sp}^3 \rightarrow \text{sp}^2$) am Modell, so wird ersichtlich, dass dabei das vakante Orbital und die dazu synklinale, in pseudoaxialer Stellung an C2 fixierte Methylgruppe aneinander vorbeigleiten müssen ($\text{G} \rightarrow \text{H}$). Dabei ergeben sich ideale Verhältnisse für eine Ueberlappung des (C-C)-Bindungsorbitals dieser Methylgruppe mit dem vakanten Orbital an C3. Es kommt zur Wanderung der Methylgruppe, wobei die ursprüngliche Chiralität an C3 wieder hergestellt wird.

Bei Solvolysereaktionen werden Wagner-Meerwein-Umlagerungen als Konkurrenzreaktionen meistens dann beobachtet, wenn einerseits die positive Ladung im dabei entstehenden Kation besser verteilt ist, und andererseits der wandernde Rest zur Abgangsgruppe antiperiplanar angeordnet ist. Wagner-Meerwein-Umlagerungen, bei welchen ein zur Abgangsgruppe syn-ständiger Rest wandert, sind nicht bekannt; der Grund dafür könnte darin liegen, dass die Energiebilanz gegenüber der anti-Wanderung äusserst ungünstig ist. Syn-Wanderung wird deshalb nur dann eintreten, wenn sich kein anderer, energetisch besserer Reaktionsweg anbietet.

Die Annahme, dass in Carbeniumionen, die beim Zerfall von Alkyldiazoniumkationen entstehen, energetisch günstige Verhältnisse für a priori unattraktive Reaktionswege vorliegen, ist berechtigt: die grosse Reaktivität dieser Carbo-kationen ist erwiesen; daraus muss man schliessen [24][12], dass ihr Energieinhalt ebenfalls ausserordentlich hoch sein muss. Sie tendieren dahin, sich im kleinstmöglichen Zeitintervall zu stabilisieren und benützen dazu auch Wege, die

¹⁾ Nach Berechnungen von G.E. KIMBALL ist ein tetrahedrales Carbeniumion (sp^3) um ca. 24 kcal/Mol weniger stabil als die entsprechende planare (sp^2) Form [68].

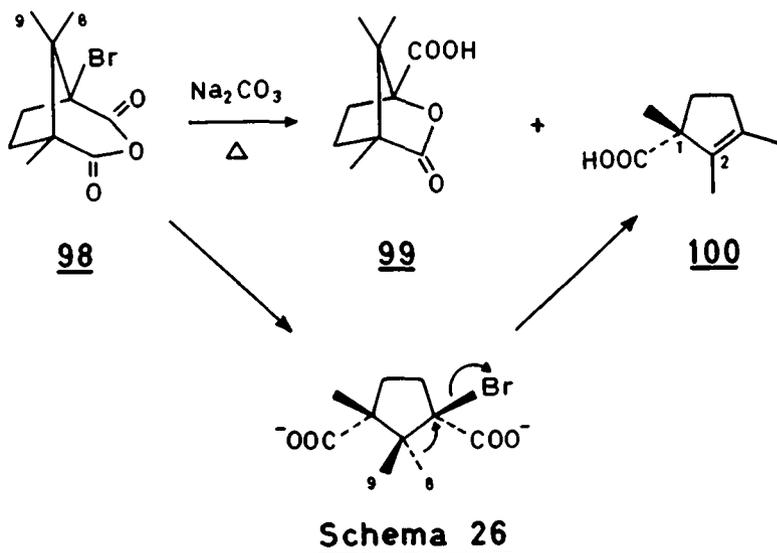
zwar energetisch ungünstig, sterisch aber durchaus "erlaubt" sind. In letzter Konsequenz bedeutet dies, dass die bei der Desaminierung auftretende Selektivität in den einzelnen Endprodukten auf der Basis der Stereochemie (konformative Kontrolle) diskutiert werden muss; energetische Argumente treten in den Hintergrund und können bestenfalls zur Erklärung des Produkteverhältnisses herangezogen werden.

In diesem Zusammenhang gewinnen die in der Einleitung zitierten Arbeiten von C.J. COLLINS et al. [24][25] an Bedeutung (vgl. S. 12): das dort als 20b bezeichnete Keton kann nur durch syn-Wanderung der Phenylgruppe entstanden sein. Die zum Keton 20a führende anti-Wanderung tritt jedoch stark in den Vordergrund (20a:20b ca. 9:1); dies bestätigt, dass die syn-verlaufende Umlagerung erlaubt ist, aber nur dann zur Hauptreaktion wird, wenn sich kein anderer Weg anbietet.

Selbstverständlich reichen die hier angeführten Experimente und Argumente für den endgültigen Beweis solcher syn-Wanderungen noch nicht aus. Weitere Untersuchungen an geeigneten Modellsubstraten unter Zuhilfenahme von Tracermethoden werden notwendig sein.

Wie wir gezeigt haben, entsteht bei der Methylwanderung (95→97, vgl. Schema 25) ein zur Carboxylatgruppe β -ständiges Carbeniumion; dieses dürfte für die Abspaltung der Carboxylatgruppe als CO_2 verantwortlich sein. Trifft diese Hypothese zu, dann sollte bei der Solvolyse von γ -substituierten Carbonsäuren, bei welchen aus strukturellen Gründen eine übliche Wagner-Meerwein-Umlagerung, die zu einem zur Carboxylgruppe β -ständigen, neuen Carbeniumion führt, erfolgreich mit der direkten Solvolyse konkurrieren kann, ebenfalls Decarboxylierung eintreten. In der Literatur haben wir zwei Beispiele gefunden, die diese Annahme bestätigen. Sie seien im folgenden kurz skizziert.

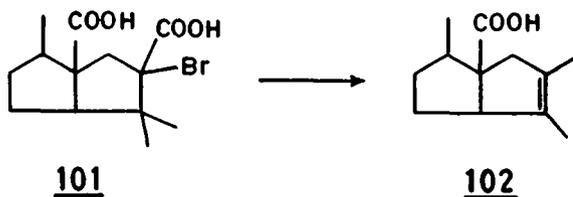
α -Bromcamphersäure-anhydrid (98) geht in warmer, wässriger Carbonatlösung in ein Gemisch von 60% Lactonsäure 99 und 15% Laurolensäure (100) über (vgl. Schema 26). M.L. MEYER et al. [63] haben die zur Laurolensäure führende Sekundärreaktion im Detail untersucht: Optisch aktives Anhydrid 98 (hergestellt aus natürlichem Campher), dessen C9-Methylgruppe deuteriert ist, ergibt optisch aktive Laurolensäure (100), deren C1-Konfiguration derjenigen des C1-Atoms von natürlichem Campher entspricht. Ausserdem ist in 100 nur diejenige Methylgruppe deuteriert, die an C2 haftet. Dies bestätigt, dass nur die zur Abgangsgruppe (= Br^-) anti-ständige C8-Methylgruppe gewandert ist (vgl. Schema 26). Das dabei entstehende Kation ist zu zwei Carboxylatgruppen β -ständig. Welche der beiden letzteren in der Folge als CO_2 frei wird, ist zwar bis jetzt noch nicht abgeklärt worden, hat



jedoch auf die Struktur des Endproduktes keinen Einfluss.

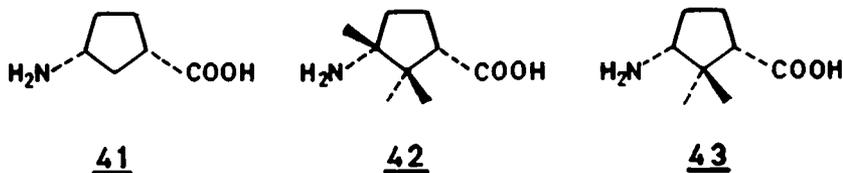
Wie G. STORK et al. [69] gezeigt haben, lagert sich Brom-norcedrendicarbonsäure (101) in alkalischer Lösung ebenfalls unter CO_2 -Verlust und Methylwanderung in die ungesättigte Carbonsäure 102 um (vgl. Schema 27). Obwohl die stereochemischen Verhältnisse in diesem System nicht bekannt sind, wird hier deutlich, dass nur die Carboxylatgruppe eliminiert wird, welche zu der sich lösenden (C-Methyl)-Bindung β -ständig ist.

Interessant erscheinen in diesem Zusammenhang auch die Arbeiten von H. MOLL und L. RODE [70], wonach bei der Desaminierung von offenkettigen β -Amino-



säuren das Ausmass der gleichzeitig auftretenden Decarboxylierung stark vom Substitutionsgrad des β -C-Atoms abhängt: die CO_2 -Ausbeute steigt mit zunehmender Alkylsubstitution an diesem Zentrum stark an. Dieses Resultat bestätigt die Annahme, dass die Ausbildung einer positiven Ladung in β -Stellung zur Carboxylatgruppe deren Decarboxylierung bewirkt.

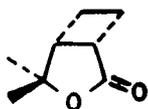
Der an der Aminolauronsäure (39) aufgezeigte Reaktionsverlauf wird durch das Verhalten der α -Aminosäuren 41, 42 und 43 bei der Desaminierung erhärtet.



Wenn unsere Aussagen richtig sind, dann sollte lediglich die Aminosäure 43 ähnlich wie die Aminolauronsäure reagieren: In der Tat zeigt die Analyse des Desaminierungsgemisches aus 43 (vgl. Schema 19, S. 48), dass sich als Hauptprodukt (46%) das Olefin 81 (= Methylwanderung und Decarboxylierung) und zu 11% das Lacton 82 (= Umlagerung unter Ringverengung) gebildet hat. Da wir die bis jetzt unbekannte Aminosäure 43 in racemischer Form hergestellt haben und ausserdem die absolute Konfiguration von 81 noch nicht bekannt ist, kann nicht bestimmt werden, welche der beiden Methylgruppen bei der Bildung des Olefins gewandert ist. Im Falle der Aminosäuren 41 bzw. 42 kann hingegen weder durch Ringverengung noch durch Wanderung einer Methylgruppe (in 42) bzw. eines Hydridions (in 41) ein höher substituiertes Carbeniumion entstehen (in 41 würde die Ringverengung gar zu einem primären Carbokation führen). Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass diese beiden Aminosäuren bei der Desaminierung eine ganz andere Produkteverteilung ergeben als 39 und 43.



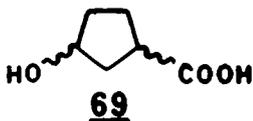
81



82

Bei der *cis*-3-Amino-1-cyclopentancarbonsäure (41) überwiegen die Olefin-säuren (39%) gegenüber den formal durch Substitution entstandenen Produkten (24%) (vgl. Schema 15, S. 35). Dass in diesem System hauptsächlich Eliminierung stattfindet, verweist erneut auf den hochreaktiven Charakter des nicht solvatisierten Carbeniumions. Offensichtlich gewährleistet hier die H^+ -Abspaltung eine raschere Stabilisierung als das Einfangen eines externen Nucleophils.

Als Substitutionsprodukte haben sich aus 41 die Hydroxysäuren 69a, 69b und das γ -Lacton 67 gebildet. Das Ausbeuteverhältnis 69a : (69b + 67) beträgt ca. 4:1. Dies bedeutet, dass am C3-Atom der Aminosäure 41 etwa 80% Inversion und 20%



a : *trans*

b : *cis*

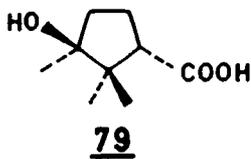
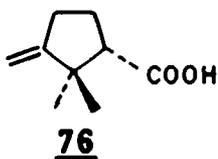
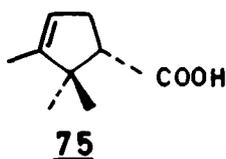


67

Retention der Konfiguration stattgefunden hat. R.A. MOSS et al. [28] haben bei der Hydrolyse von optisch aktivem 2-Octyl-Kaliumdiazotat (vgl. S. 19) etwa 60% Inversion am Reaktionszentrum festgestellt. Die Annahme der Autoren, dass sich das Carbeniumion wegen der relativ ausgeprägten Nucleophilie des Mediums bevorzugt auf seiner Rückseite mit Lösungsmittelkäfigmolekülen absättigt, findet somit im Ausbeuteverhältnis der Substitutionsprodukte aus 41 eine recht gute Bestätigung. Unsere Resultate zeigen überdies, dass sich weder die Carboxylgruppe, noch deren Solvathülle in signifikanter Weise an der Reaktion beteiligen; dies müsste sich nämlich durch überwiegende Konfigurationsretention (das heisst bevorzugte Bildung von 69b und/oder 67) bemerkbar machen. Die Stabilisierung des hochreaktiven Carbeniumions durch Eliminierung eines Protons oder Einfangen eines Käfignucleophils ist also offensichtlich rascher als die Ausbildung des Konformeren, in welchem die Carboxylatgruppe eine für die Reaktion mit dem positiven Zentrum geometrisch günstige Lage einnimmt.

Die zu 2% entstehende 3-Oxo-1-cyclopentancarbonsäure (68) ist auf die in Schema 14 (vgl. S. 33) angegebene Nebenreaktion zurückzuführen. Oxydation am Reaktionszentrum bei der Desaminierung ist auch in anderen Substraten beobachtet worden [14].

Wie die Produkte 77 und 80 in Schema 18 (vgl. S. 43) zeigen, tritt bei der Desaminierung der Aminosäure 42 die Methylwanderung nur als unbedeutende Nebenreaktion auf. Erwartungsgemäss verhält sich 42 ähnlich wie die nicht substituierte 3-Amino-1-cyclopentancarbonsäure (41): der Abbau der Aminogruppe führt hier zu einem tertiären Carbeniumion, das sich durch Eliminierung eines α -ständi-



gen Protons (Bildung der Olefinsäuren 75 und 76) oder durch Einfang eines externen Nucleophils (Bildung der Hydroxysäure 79) weiter stabilisieren kann.

Im Hinblick auf den Angriff eines Nucleophils ist das tertiäre Carbeniumion aus 42 im Gegensatz zum sekundären Kation aus 41 stark sterisch gehindert. Trotzdem beträgt das Verhältnis Substitution : Elimination im Falle von 42 praktisch 1 gegenüber 0,6 im Falle von 41. Dieser unerwartete Unterschied dürfte auf die grössere Stabilität (im Sinne einer längeren Lebensdauer) des tertiären Carbeniumions zurückzuführen sein. Letzteres ist aber immer noch deutlich von einem "solvolytischen" Carbeniumion verschieden, denn es führt unter Inversion am Reaktionszentrum praktisch ausschliesslich zum trans-Isomeren der Hydroxysäure (79); die Beteiligung der Carboxylgruppe bzw. ihrer Solvathülle an der Bildung der Substitutionsprodukte ist wiederum vernachlässigbar klein. Der beim Abbau der beiden Aminosäuren 41 und 42 aufgefundene hohe Anteil an invertierten Hydroxysäuren könnte zumindest teilweise auf einer Vorderseitenabschirmung durch das bei unserer Desaminierungsmethode entstehende voluminöse Sulfanilat-Gegenion beruhen.

Es muss schliesslich noch erwähnt werden, dass wir bis jetzt nicht untersucht haben, ob sich bei der Desaminierung dieser vier 3-Amino-cyclopentancarbonsäuren auch N-Substitutionsprodukte der Sulfanilsäure als Resultat der Absättigung des Carbeniumions durch sein Gegenion gebildet haben (vgl. dazu die Ionenpaar-Hypothese, S. 16 ff). Allerdings zeigen unsere durchwegs hohen Totalausbeuten, dass ein solcher Prozess bestenfalls als Nebenreaktion eingetreten sein kann.

Um die Desaminierungsprodukte aus den zyklischen γ -Aminosäuren 39, 41, 42 und 43 zu erklären, sind wir von der Hypothese ausgegangen, dass sich intermediär ein hochreaktives Carbeniumion bildet, das noch die konformativen Eigenschaften seiner Vorstufen aufweist und weiterreagiert, bevor sich diese wesentlich verändern. Deshalb ist die Struktur der einzelnen, über molekulare Umlagerungen entstandenen Reaktionsprodukte weitgehend von den stereochemischen Gegebenheiten im

Carbeniumion bestimmt. In der Tatsache, dass sich bei den untersuchten Aminosäuren die γ -ständige Carboxylgruppe an der Absättigung des primär entstehenden Carbeniumions praktisch nicht beteiligt, sehen wir ein weiteres Argument zu Gunsten der Theorie von hochreaktiven, nicht solvatisierten und äusserst kurzlebigen Carbeniumionen.

EXPERIMENTELLER TEIL

ALLGEMEINES

- IR.-Spektren:** BECKMAN-Spektrophotometer IR-20A, IR-5 bzw. Microspec.
- NMR.-Spektren:** VARIAN-Spektrograph A-60A. Die chemische Verschiebung ist in δ (ppm) bezogen auf TMS angegeben. Für Spektren in D_2O dient das H_2O -Signal als interne Referenz. Notierung: chemische Verschiebung (Multiplizität) Anzahl Protonen / Zuordnung.
- Massenspektren:** Massenspektrometer CEC 21-490; Ionisationsspannung 70 eV. Es werden nur die wichtigsten Massenzahlen angegeben. Notierung der Signale: Massenzahl (Intensität in % bezogen auf den Basepeak, Zuordnung).
- Optische Drehungen:** im 1-, bzw. 0,5dm-Rohr auf ZEISS-Kreispolarmeter $0,01^\circ$.
- Schmelzpunkte:** unter dem Mikroskop bestimmt; nicht korrigiert.
- Dünnschichtchromatogramme (DC.):** MERCK-Kieselgel G nach Stahl als Beschichtungsmittel. Nachweis der Substanzflecken: Jod-Dämpfe oder UV.-Licht (254 nm).
Notierung: Laufmittel, R_f .
- Papierchromatogramme:** nach der aufsteigenden Methode auf Filterpapier SCHLEICHER & SCHUELL No 2043a. Nachweis der Substanzflecken: Ninhydrin-Lösung. Notierung: Laufmittel, R_f .
- Gaschromatogramme (GC.):** Gaschromatograph BECKMAN GC-M mit Wärmeleitfähigkeitszelle; Trägergas: H_2 ; Strömungsgeschwindigkeit: wenn nichts anderes angegeben, 86 ml/Min. Für präparative Zwecke wurde, wenn nichts vermerkt, dieselbe Anordnung verwendet. Die Bruttoretentionszeiten (t_R) wurden nach [71] bestimmt, die quantitative Auswertung der Fraktogramme erfolgte durch planimetrische Integration.
- Kolonnen:**
Durchmesser 5 mm; Länge 190 cm.

Stationäre Phasen:

ApL : 20% Apiezon L auf Kieselgur (MERCK, 0,2-0,3 mm)

SPV/AP: 25% Speedvac-Hochvakuumöl + 2% konz. Phosphorsäure
auf Kieselgur (MERCK, 0,2-0,3 mm)

SE30 : 20% Siliconöl 550 auf Kieselgur (MERCK, 0,2-0,3 mm)

PG600 : 20% Polyäthylenglycol 600 auf Kieselgur (MERCK, 0,2-
0,3 mm).

Mikroanalysen: Dr. K. Eder, Laboratoire microchimique, Université de Genève.

Abkürzungen: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett),
m (Multiplett), b (breites, undeutlich oder komplex strukturiertes Signal), J (Kopplungskonstante), M (Molekülion).

HERSTELLUNG DER AMINOSÄUREN 41, 39, 42 UND 43

Herstellung der ([±]) - cis - 3 - Amino - 1 - cyclopentancarbonsäure (41)

cis/trans-1,3-Cyclopentandicarbonsäure (45) [37]

In ein Gemisch von 10 g (0,106 Mol) Bicyclo[2.2.1]hepten-2 (44), 20 ml Petroläther (Sdp. 40-60°) und 300 ml Wasser, in das ständig CO₂-Gas eingeleitet wurde, tropfte man unter starkem Rühren während 3 Std. 34,9 g KMnO₄, gelöst in 1,1 Liter Wasser. Dann gab man portionenweise noch 10 g festes KMnO₄ dazu (totale Menge KMnO₄: 44,9 g (0,284 Mol)). Nach 4 Std. Rühren wurde das Manganoxyd abfiltriert, das Filtrat mit festem NaHSO₃ entfärbt, am Rotationsverdampfer auf 150 ml eingengt und in der Kälte mit 50 g konz. Schwefelsäure in 70 ml Wasser versetzt. Das dabei freiwerdende SO₂ wurde im Vakuum abgezogen, die Lösung mit total 1,5 Liter Aether extrahiert, die Aetherphasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft: 11,5 g (69%) klebrige, weisse Kristalle; Smp. 95-115° (cis/trans-1,3-Cyclopentandicarbonsäure (45)). Die saure wässrige Phase lieferte nach 24 Std. kontinuierlicher Aetherextraktion 840 mg Oel, das nicht weiter untersucht wurde.

Isolierung der cis-1,3-Cyclopentandicarbonsäure (45b) über ihr Anhydrid 46

Das nach Literaturvorschriften [36][38][39] aus 49 g cis/trans-1,3-Cyclopentandicarbonsäure (45) und 200 ml Acetanhydrid hergestellte schwarzbraune Anhydrid 46 wurde zur weiteren Reinigung bei 130°/0,06 Torr sublimiert: 24,46 g (56%) farbloses, kristallines 1,3-Cyclopentandicarbonsäure-anhydrid (46) (verunreinigt durch wenig cis-1,3-Cyclopentandicarbonsäure (45b)); Smp. 150-160° (Lit. [36]: 160-162°). Man hydrolysierte das Sublimat in 250 ml warmem Wasser und dampfte zur Trockene ein [39]: 27,5 g (56%, bezogen auf cis/trans-1,3-Cyclopentandicarbonsäure) cis-1,3-Cyclopentandicarbonsäure (45b); Smp. 123-124° (Lit. [39]: 120-121,5°; [37]: 119,9-120,6°, korr.).

IR. (KBr): 3500-2300, 1690, 945 cm^{-1} .

NMR. (D_2O): 1,35-2,18 (m) 2H/2 Ringprotonen; 2,18-3,00 (m) 6H/6 Ringprotonen.

MS.: kein M bei 158; 140 (5, M- H_2O); 112 (62, 140-CO, metastabiles Ion bei 89,6); 95 (9, 140-COOH); 73 (52); 67 (100, 95-CO oder 112-COOH, metastabile Ionen bei 47,3 und 40,1); 55 (33); 41 (45).

Die IR.-, NMR.- und Massenspektren des cis/trans-Disäuregemisches waren praktisch identisch mit denjenigen des reinen cis-Isomeren.

cis-3-Amino-1-cyclopentancarbonsäure (41)

Die nach der Vorschrift von H. BERGER et al. [36] (Variante b.) aus cis-1,3-Cyclopentandicarbonsäure (45b) erhaltene Aminosäure 41 wurde an stark saurem Ionenaustauscher (DOWEX 50W (X4 20/50 mesh), H^+ -Form) und durch Umkristallisieren aus H_2O /Aethanol/Aether gereinigt: cis-3-Amino-1-cyclopentancarbonsäure (41) (63%) war papierchromatographisch rein (n-Butanol/Eisessig/Wasser (2:1:1), R_f ca. 0,62; n-Butanol/Pyridin/Wasser (4:1:1), R_f ca. 0,14) (Lit. [36]: 0,6 bzw. 0,13).

IR. (KBr): ca. 3400, 3020-2300, 2220, 1673, 1645, 1590-1535, 1405 cm^{-1} .

NMR. (D_2O): 0,90 (m) 1H/C3-H; 1,82 (m) 1H/C1-H; 2,12-3,15 (m) 6H/6 Ringprotonen.

MS.: 129 (8, M); 112 (1, M-17); 101 (10, M- C_2H_4); 100 (16, M- C_2H_5); 84 (26, 112-CO); 83 (20, 101- H_2O , metastabiles Ion bei 68,2); 67 (10); 56 (100, M- $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$, metastabiles Ion bei 24,3); 55 (15, 83-28, metastabiles Ion bei 36,5); 43 (20).

Eine Probe cis/trans-1,3-Cyclopentandicarbonsäure wurde unter denselben Bedingungen dem Schmidt-Abbau unterworfen. Die entsalzte Aminosäure zeigte auf dem Papierchromatogramm (n-Butanol/Pyridin/Wasser (4:1:1)) zwei ninhydrinpositive Flecken: R_f ca. 0,14 für die cis- und R_f ca. 0,07 für die trans-3-Amino-1-cyclopentancarbonsäure (Lit. [36]: 0,13 bzw. 0,083). Die IR-, NMR- und Massenspektren des Isomerengemischs waren nicht zu unterscheiden von denjenigen der reinen cis-Aminosäure.

Herstellung der (-)-c-3-Amino-1,2,2-trimethyl-r-1-cyclopentancarbonsäure [= (-)-Aminolauronsäure] (39)

1,2,2-Trimethyl-1,3-cyclopentandicarbonsäure-anhydrid [Camphersäure-anhydrid] (49)

80 g (0,40 Mol) (+)-Camphersäure ($[\alpha]_D^{20} = +45 \pm 2^\circ$ (c=1 in Aethanol)) wurden mit 80 ml (0,85 Mol) Acetanhydrid während 20 Min. am Rückfluss gekocht und dann auf 270 g Eis gegossen [42]. Die dabei ausfallenden farblosen Nadeln wurden abgenutzt und über KOH getrocknet: 72,5 g (99%) Camphersäure-anhydrid (49); Smp. 226-228° (Lit. [67]: 220-222°). Eine Prise Rohprodukt, aus Cyclohexan umkristallisiert, zeigte folgende spez. Drehung: $[\alpha]_D^{23} = -3,4^\circ$ (c=2,00 in Benzol) (Lit. [72]: $[\alpha]_D = -7,0^\circ$ (c=2,67 in Benzol); [73]: $[\alpha]_D = -0,8^\circ$ (c=10 oder 20 in Chloroform)).

IR. (CHCl_3): 1819, 1770, 1135, 1050, 990 cm^{-1} .

NMR. (CDCl_3): 2,86 (m) 1H/1 Ringproton; 2,51-1,70 (m) 4H/4 Ringprotonen; 1,27 (s) 3H/ CH_3 ; 1,10 (s) 3H/ CH_3 ; 1,02 (s) 3H/ CH_3 .

MS.: kein M bei 182; 138 (65, M- CO_2); 123 (21, 138- CH_3); 110 (14, 138-28, metastabiles Ion bei 87,8); 95 (100, 123-CO); 83 (58, 123- C_3H_4); 69 (85); 67 (17, 95-28, metastabiles Ion bei 47,2); 55 (49, 83-28, metastabiles Ion bei 36,5); 41 (62, 69-28, metastabiles Ion bei 24,4).

c-3-Carbamoyl-1,2,2-trimethyl-r-1-cyclopentancarbonsäure [α -Campheramidsäure] (50a)

α -Campheramidsäure (50a) wurde nach [41] aus Camphersäure-anhydrid (49) in 32% Ausbeute hergestellt: Smp. 185-186° (Lit. [41][45]: 184-186°); $[\alpha]_D^{24} = +24,2^\circ$ (c=6,016 in Aethanol) (Lit. [41]: $[\alpha]_D = +24,8^\circ$ (c=6,00 in Aethanol)).

IR. (KBr): 3480, 3365, 3200-3020, 3000-2400, 1705, 1665, 1635, 1610, 1250, 1165, 1125, 915 cm^{-1} .

NMR. ((CD_3)₂CO): 6,14 (bs) NH_2 ; 2,46-0,73 (m) Ringprotonen und komplexiertes (CH_3)₂CO; 0,68, 0,64 und 0,30 (3s) 3CH_3 .

MS.: 199 (4, M); 182 (3, M-17); 181 (4, M-H₂O); 154 (40, 182-CO); 153 (100, 181-CO, metastabiles Ion bei 129,2); 136 (30, 153-17, metastabiles Ion bei 120,9); 125 (24, 153-28); 109 (84, 153-CO₂, metastabiles Ion bei 77,6); 95 (34); 85 (29); 83 (17); 69 (34); 55 (36, 83-28, metastabiles Ion bei 36,5); 41 (45, 69-28, metastabiles Ion bei 24,4).

c-3-Amino-1,2,2-trimethyl-r-1-cyclopentancarbonsäure [Aminolauronsäure] (39) [41]

Zu 11,1 g (56 mMol) α -Campheramidsäure (50a), gelöst in 56 ml 10-proz. Natronlauge, wurde bei Zimmertemperatur unter Rühren eine bei 0° aus 70 ml 10-proz. Natronlauge und 9,06 g (56,6 mMol) Brom hergestellte, kalte Hypobromitlösung zuge- tropft. Man erwärmte das Gemisch auf 75° und rührte bei dieser Temperatur noch 30 Min. weiter, kühlte dann im Eisbad ab und tropfte vorsichtig 25 ml konz. Salz- säure dazu (von Zeit zu Zeit zur Entfärbung eine Prise Na_2SO_3 begeben). Die Reak- tionslösung wurde im Vakuum eingeengt, auf stark sauren Ionenaustauscher (DOWEX 50W (X4 20/50 mesh), H^+ -Form) gegeben und die Aminosäure nach Waschen mit Wasser mit 1N Ammoniak eluiert. Nach Eindampfen im Vakuum wurde das Rohprodukt in wenig heissem Wasser gelöst, filtriert und mit Aceton gefällt: 7,89 g (82%) Aminolauron- säure (39); $[\alpha]_D^{24} = -28,8^\circ$ (c=1,008 in Wasser) (Lit. [43]: $[\alpha]_D^{25} = -29,2^\circ$ (c=10 in Wasser)). 39 war papierchromatographisch rein (n-Butanol/Eisessig/Wasser (2:1:1), R_f ca. 0,79; n-Butanol/Pyridin/Wasser (4:1:1), R_f ca. 0,47 (langgezogener Fleck)).

IR. (KBr): ca. 3400, 3050-2300, 2120, 1620, 1560-1510, 1395 cm^{-1} .

NMR. (D_2O): 1,28 (m) 1H/C3-H; 1,98-3,54 (m) 4H/4 Ringprotonen; 3,63, 3,68 und 3,73 (3s) 9H/ 3CH_3 .

MS.: 171 (2, M); 156 (<1, M-CH₃); 153 (<1, M-H₂O); 138 (<1, 153-CH₃); 126 (<1, M-COOH); 110 (3, 138-CO); 95 (4, 110-CH₃); 83 (6); 70 (8, M-C₅H₉O₂); 56 (100, M-C₆H₁₁O₂, metastabiles Ion bei 18,4); 55 (8, 83-28, metastabiles Ion bei 36,5); 43 (16).

Herstellung der (+)-c-3-Amino-2,2,3-trimethyl-r-1-cyclopentancarbonsäure [= (+)-Aminodihydrocampholtsäure] (42)

c-3-Methoxycarbonyl-1,2,2-trimethyl-r-1-cyclopentancarbonsäure [Camphersäure- α -methylester] (51a) [46]

70 g (+)-Camphersäure ($[\alpha]_D^{20} = +45 \pm 2^\circ$ (c=1 in Aethanol)) wurden mit 350 ml abs. Methanol und 1 ml konz. Schwefelsäure vermischt und in einem mit 58 g Molekularsieb (Typ 4 A) beschickten SOXHLET-Extraktor unter Feuchtigkeitsschluss während 14 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen des Methanols wurde der Rückstand in Aether aufgenommen, jeweils dreimal mit 1N KHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und der Aether abgedampft. Der sofort erstarrende, etwas klebrige Rückstand konnte aus Hexan umkristallisiert werden: 57,9 g (77%) tafelförmige, farblose Kristalle (51a); Smp. 75-76° (Lit. [74][75]: 77°); $[\alpha]_D^{25} = +57,9^\circ$ (c=2,716 in Chloroform) (Lit. [75]: $[\alpha]_D^{23} = +57,71^\circ$ (c=5 in Chloroform); $[\alpha]_D^{23} = +58,50^\circ$ (c=2,5 in Chloroform)).

IR. (CHCl₃): 3530, 3000-2500, 1730, 1705, 1180 cm⁻¹.

NMR. (CCl₄): 12,00 (s) 1H/COOH; 3,67 (s) 3H/COOCH₃; 2,98-1,32 (m) 5H/5 Ringprotonen; 1,26 (bs) 6H/2CH₃; 0,84 (s) 3H/CH₃.

MS.: 214 (<1, M); 196 (5, M-H₂O); 182 (16, M-CH₃OH); 168 (54, 196-CO, metastabiles Ion bei 144,1); 164 (43, 182-H₂O, metastabiles Ion bei 147,8); 154 (24, 182-CO); 136 (100, 164-CO); 109 (72); 96 (20); 83 (16); 69 (33); 68 (45, 96-28, metastabiles Ion bei 48,1); 55 (24, 83-28, metastabiles Ion bei 36,5); 41 (46, 69-28, metastabiles Ion bei 24,4).

Nach Eindampfen der Mutterlauge blieb ein zähflüssiges Öl zurück, das gemäss NMR.-Spektrum fast 50% Dimethylester enthielt und folgende spezifische Drehung aufwies: $[\alpha]_D^{25} = +48,2^\circ$ (c=2,524 in Chloroform). Die Literatur [76] gibt

für den Dimethylester der (+)-Camphersäure ein $[\alpha]_D^{29} = +45,8^\circ$ (c=10,36 in Aethanol) an.

c-3-Amino-2,2,3-trimethyl-r-1-cyclopentancarbonsäure [Aminodihydrocampholytsäure] (42) [49]

45 g (0,21 Mol) Camphersäure- α -methylester (51a), aufgelöst in 70 ml Aceton und 30 ml Wasser, wurden bei 0° unter Rühren mit 35 ml (0,254 Mol) Triäthylamin in 200 ml Aceton tropfweise versetzt. Nach 30 Min. tropfte man 20 ml (0,261 Mol) Chlorameisensäure-methylester in 90 ml Aceton dazu (Ausfallen des Triäthylamin-hydrochlorids) und rührte noch 20 Std. bei 0° weiter. Dann wurden 19,5 g (0,30 Mol) NaN_3 , aufgelöst in 60 ml Wasser, zugesetzt. Nach weiteren 20 Std. Rühren bei 0° wurde das Gemisch in 450 g Eis gegossen. Man nahm das Azid 51c in total 2 Liter Toluol auf und schüttelte zweimal mit 2N Salzsäure und jeweils dreimal mit gesättigter NaHCO_3 - und gesättigter NaCl -Lösung aus. Nach Trocknen über MgSO_4 wurde das Toluolextrakt 1 Std. unter Rückfluss gekocht und das Toluol am Rotationsverdampfer abgezogen (das Isocyanat ging zu einem kleinen Teil mit dem Lösungsmittel über): 28,2 g hellgelbes Oel; IR. (Film): 2252 cm^{-1} .¹⁾

Das rohe Isocyanat wurde dann mit 210 ml 6N Salzsäure 14 Std. unter Rückfluss gekocht, die sich dabei bildenden farblosen Kristalle (wenig Camphersäure) und schwarzen Partikel nach 6 Std. Kühlen abfiltriert, das gelbe Filtrat eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und an stark saurem Ionenaustauscher (DOWEX 50W (X4 20/50 mesh), H^+ -Form) zunächst mit Wasser, dann mit 1N Ammoniak chromatographiert. Nach Eindampfen der aminosäurehaltigen Fraktionen im Vakuum wurde das Rohprodukt in wenig heissem Wasser gelöst, filtriert und mit Aceton gefällt: 9,57 g (27%) Aminodihydrocampholytsäure (42); $[\alpha]_D^{25} = +54,6^\circ$ (c=1,116 in Wasser) (Lit. [43]: $[\alpha]_D^{25} = +54,7^\circ$ (c=5 in Wasser)). 42 war papierchromatographisch rein (n-Butanol/Eisessig/Wasser (2:1:1), R_f ca. 0,68; n-Butanol/Pyridin/Wasser (4:1:1), R_f ca. 0,46 (langgezogener Fleck)).

IR. (KBr): ca. 3400, 3030-2250, 2200, 1630, 1590-1510, 1385 cm^{-1} .

¹⁾ Das Isocyanat muss unter möglichst milden Bedingungen aufgearbeitet werden. Allzulanges Kochen der Toluollösung oder Abdestillieren des Toluols bei Normaldruck oder über eine VIGREUX-Kolonnen führte nach der Hydrolyse mit Salzsäure zu einem braunschwarzen, aminosäurehaltigen Reaktionsprodukt, das zu reinigen fast unmöglich war.

NMR. (D_2O): 1,99 (m) 1H/C1-H; 2,23-3,04 (m) 4H/4 Ringprotonen; 3,35 (s) 3H/ CH_3 ;
3,60 und 3,63 (2s) 6H/ $2CH_3$.
MS.: 171 (4, M); 156 (2, M- CH_3); 153 (6, M- H_2O); 138 (2, 153- CH_3); 126 (6, M-COOH);
110 (16, 138-CO); 95 (13, 110- CH_3); 84 (9); 70 (100, M- $C_5H_9O_2$, metastabiles Ion bei 28,7); 69 (16); 57 (20); 41 (13, 69-28, metastabiles Ion bei 24,4).

Herstellung der (+)-cis-3-Amino-2,2-dimethyl-1-cyclopentancarbonsäure (43)

1-Carboxy-7,7-dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]heptan [Ketopinsäure] (53)

53 wurde ausgehend von (+)-10-Camphersulfonsäure (52a) nach bekannten Vorschriften [50] über das Sulfonsäure-chlorid 52b hergestellt. Die dünnschichtchromatographisch (Chloroform, R_f ca. 0,11) reine Ketopinsäure (53) (39%) schmolz bei 242-243° (Lit. [50]: 240-242°).

IR. ($CHCl_3$): 3480, 3000-2300, 1755, 1720, 1705(Schulter) cm^{-1} .
NMR. (CCl_4): 11,63 (s) 1H/COOH; 2,79-1,34 (m) 7H/7 Ringprotonen; 1,16 (bs) 6H/ $2CH_3$.
MS.: 182 (33, M); 164 (22, M- H_2O , metastabiles Ion bei 147,8); 154 (42, M-28);
138 (86, M- CO_2 , metastabiles Ion bei 104,8); 136 (26, 154- H_2O , metastabiles Ion bei 120,1); 123 (33, 138- CH_3); 112 (87, 154- C_2H_2O); 95 (100, 123-CO); 69 (55); 67 (62, 95-28, metastabiles Ion bei 47,2); 41 (78, 69-28, metastabiles Ion bei 24,4).

2,2-Dimethyl-1,1,3-cyclopentantricarbonsäure [Carboxy-apocamphersäure] (54) [51]

30 g Ketopinsäure (53) wurden in 750 ml konz. Salpetersäure während 14 Std. auf 90° erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und die nitrosen Gase im Vakuum abgezogen. Nach weiteren 48 Std. wurde der in der Kälte ausfallende farblose Niederschlag abgenutscht, mit eiskalter konz. Salpetersäure gut gewaschen und mehrere Tage über KOH getrocknet: 23,62 g (62%) Carboxy-apocamphersäure (54); Smp. 201-202° (Zers.) (Lit. [51]: 198° (Zers.); [52]: 200° (Zers.)). Aus der eingengten Mutterlauge konnten weitere 2,87 g 54 (Smp. 192-196°(Zers.)) gewonnen werden.

IR. (KBr): 3600-2200, 1700, 930 cm^{-1} .

NMR. (D_2O): 1,49 (m) 1H/C₃-H; 2,13-3,05 (m) 4H/4 Ringprotonen; 3,38 (s) 3H/CH₃;
3,83 (s) 3H/CH₃.

MS.: kein M bei 230; 212 (4, M-H₂O); 194 (3, M-2H₂O); 168 (25, 212-CO₂); 150 (29,
168-H₂O, metastabiles Ion bei 134,0); 140 (55, 168-28); 122 (95, 140-H₂O,
metastabiles Ion bei 106,2); 114 (36); 95 (64); 69 (28); 68 (54); 44 (100,
CO₂); 41 (71, 69-28, metastabiles Ion bei 24,4).

2,2-Dimethyl-1,3-cyclopentandicarbonsäure-anhydrid [Apocampfersäure-anhydrid] (56)

In einer Rückfluss-Apparatur wurden 22,86 g Carboxy-apocampfersäure (54) während 40 Min. auf 200-220° erhitzt [52]. Nachdem sich die Säure verflüssigt hatte, rührte man und zog gleichzeitig das freiwerdende Kohlendioxyd im schwachen Vakuum ab. Das in den Kühler sublimierte Apocampfersäure-anhydrid (56) wurde, nach Abkühlen, mit 200 ml Acetanhydrid in das Reaktionsgefäß zurückgespült, die Lösung 1 Std. unter Rückfluss gekocht, zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, jeweils dreimal mit 2N K₂CO₃- und mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der braune, klebrige Rückstand mit Chloroform über eine mit 30 g Aluminiumoxyd (MERCK, Aktivitätsstufe I, neutral) gefüllte Säule filtriert und zweimal bei 140°/0,3 Torr sublimiert: 10,42 g (63%) farbloses, dünnschichtchromatographisch reines (Chloroform, R_F ca. 0,48) Apocampfersäure-anhydrid (56); Smp. 177-181° (Lit. [52]: 178°; [53]: 174,5-175,5°).

IR. (CHCl₃): 1819, 1765, 1132, 978, 950 cm^{-1} .

NMR. (CDCl₃): 2,90-1,69 (m) 6H/6 Ringprotonen; 1,23 und 1,07 (2s) 6H/2CH₃.

MS.: 168 (<1, M); 124 (37, M-CO₂); 109 (10, 124-CH₃); 96 (23, 124-28, metastabiles Ion bei 74,3); 69 (72); 55 (100, C₃H₃O); 41 (32, 69-28, metastabiles Ion bei 24,4); 81 (28, 96-CH₃, metastabiles Ion bei 68,3).

Das angesäuerte, basische Extrakt ergab nach Ausschütteln mit Essigester nur 200 mg braunes, zähes Oel, das etwas Essigsäure enthielt.

DESAMINIERUNGEN UND ANALYSE DER REAKTIONSPRODUKTE

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Desaminierung von Aminosäuren mit Hilfe von p-Diazosulfanilsäure in mässig basischer Lösung [14]

Herstellung der p-Diazosulfanilsäure: 3,36 g (60 mMol) KOH in 60 ml Wasser wurden mit 10,39 g (60 mMol) Sulfanilsäure und dann mit einer Lösung aus 4,14 g (60 mMol) Natriumnitrit in 30 ml Wasser versetzt. Diese orange Lösung tropfte man unter Rühren und Kühlen zu 40 ml auf 0° vorgekühlte 6N Schwefelsäure, wobei die p-Diazosulfanilsäure als weisser Niederschlag ausfiel. Nach 30 Min. weiterem Rühren bei 0° wurde ein etwaiger Ueberschuss an Nitrosierungsreagens (Test mit Kaliumjodid-Stärkepapier) durch Zugabe von Sulfaminsäure zerstört.

Desaminierung: Zur p-Diazosulfanilsäure-Suspension (60 mMol) wurden bei 0° 20 mMol Aminosäure in 70 ml 2N Schwefelsäure gegeben. Dann neutralisierte (pH-Meter) man das Gemisch unter heftigem Rühren mit 6N Natronlauge und hielt das pH mit 2N Natronlauge konstant bei 8 bis 9. Um pH ca. 7,5 setzte jeweils unter starkem Baseverbrauch und Gelbfärbung heftige Gasentwicklung ein. Nach 30 Min. wurde die braunrote Lösung auf Raumtemperatur gebracht und noch 4,5 Std. bei pH 8 bis 9 gerührt.

Alle im folgenden aufgeführten Substrate wurden streng nach dieser Vorschrift desaminiert. Die weitere Aufarbeitung des Reaktionsgemischs wird jeweils bei den einzelnen Aminosäuren beschrieben.

Quantitative Bestimmung des bei der Desaminierung freigesetzten Kohlendioxyds

Bei 0° wurden 30 ml carbonatfreie Kalilauge, enthaltend 15 mMol KOH, unter kontinuierlicher Stickstoffspülung und Rühren mit 2,595 g (15 mMol) Sulfanilsäure und anschliessend mit 1,049 g (15 mMol) NaNO_2 versetzt. Nach Zugabe von 25 ml 2N Schwefelsäure (50 mÄqu.) rührte man das Gemisch noch 30 Min., wobei die Diazosulfanilsäure als weisser Niederschlag ausfiel. Der etwaige Nitritüberschuss

(Kontrolle auf Kaliumjodid-Stärkepapier) wurde durch Zugabe von Sulfaminsäure zerstört.

Zur sauren Diazosulfanilsäure-Suspension gab man dann auf einmal 5 mMol Aminosäure in festem Zustand, pufferte mit 90 ml gesättigter Na_3PO_4 -Lösung ab und rührte im Stickstoffstrom bei Raumtemperatur noch 1,5 Std. weiter. Das Gemisch wurde anschliessend mit 60 ml 6N Schwefelsäure angesäuert (Kongo) und das freigesetzte CO_2 mit Stickstoff in auf $60-70^\circ$ erwärmtes Barytwasser gespült. Nach 3 Std. wurde das Bariumcarbonat abfiltriert, mit carbonatfreiem Wasser, Alkohol und Aether gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Das Reaktionsgemisch enthielt jeweils gemäss Papierchromatogramm keine Aminosäure mehr; die so erhaltenen Resultate sind in Tabelle 3, Spalte 2, zusammengestellt (Mittelwerte aus 2-4 Messungen). Im Blindversuch (gleiches Verfahren, jedoch ohne Aminosäure) zeigte sich, dass eine gewisse Menge CO_2 aus den Reagenzien stammt (Spalte 3). Dieser Blindwert ist bei der Berechnung der effektiven, freigesetzten Menge CO_2 (Spalte 4) berücksichtigt.

Aminosäure	mMol CO_2		% CO_2
	aus Aminosäure und Reagenzien	aus Reagenzien	
<u>41</u>	0,685	0,371	6,3
<u>39</u>	4,214	1,230	59,7
<u>42</u>	1,529	1,230	6,0
<u>43</u>	2,650	0,371	45,6

Tabelle 3: Bei der Desaminierung freigesetzte Mengen Kohlendioxyd

Aufarbeitung und Identifizierung der Produkte aus (\pm) - cis - β - Amino - l - cyclopentan - carbonsäure (41)

Isolierung und Trennung der Produkte

Nach Ansäuern des braunschwarzen Desaminierungsgemisches mit 6N Schwefelsäure in der Kälte wurde mit total 1,5 Liter alkoholfreiem Aether extrahiert. Die Aetherphasen wurden dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und vom Lösungsmittel bei Raumtemperatur im Vakuum befreit. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden noch 15 Std. kontinuierlich mit Aether nachextrahiert. Die vereinigten Aetherextrakte ergaben 1,548 g stechend riechendes, leicht gelbes, viskoses Oel.

Dieses Oel wurde mit Diazomethan in Aether verestert. Nach Absaugen des Lösungsmittels bei 0° destillierte man den Rückstand im Kragenkolben bei 11 bis 0,5 Torr und einer Badtemperatur von maximal 150°. Das Estergemisch zeigte vor und nach der Destillation im DC. (Methylenchlorid und Methylenchlorid/Chloroform-Gemische) und im GC. (ApL 120°, H_2 75 ml/Min., t_R = 7,0; 16,5; 21,5; 24,0; 29,5 Min.) dieselben Komponenten.

825 mg Destillat wurden an 83 g Silicagel (MERCK, 0,2-0,05 mm) chromatographiert. Es wurde zunächst mit Methylenchlorid (3 Liter), dann mit Chloroform eluiert. 30 ml Vorlauf wurden verworfen und dann Fraktionen zu ca. 16 ml gesammelt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels bei 0° im Vakuum verblieben:

- 420 mg Eluat 1 (Fraktionen 7-16)
- 24 mg Eluat 2 (Fraktionen 30-39)
- 14 mg Eluat 3 (Fraktionen 48-75)
- 27 mg Eluat 4 (Fraktionen 76-112)
- 16 mg Eluat 5 (Fraktionen 113-188)
- 270 mg Eluat 6 (Fraktionen 225-240).

Qualitative Analyse der Desaminierungsprodukte

Eluat 1: Das farblose, stechend riechende Estergemisch wurde im Kragenkölbchen bei 11 Torr und 50-60° Badtemperatur destilliert. Obwohl das Destillat im DC. (Methylenchlorid, R_f ca. 0,50; Chloroform, R_f ca. 0,61) und im GC. (ApL

120°, H₂ 75 ml/Min., t_R = 7,0 Min.) nur eine Komponente zeigte, verwies das NMR.-Spektrum auf ein Gemisch von 65 und 66.

NMR. (CCl₄): 5,66 (m, überlagert von s bei 5,60) 2H/2 olefinische Protonen; 3,61 (s) 3H/COOCH₃; 3,60-1,82 (m) 5H/5 aliphatische Ringprotonen.

IR. (CCl₄): 3060, 1740, 1620, 1200, 1165 cm⁻¹.

MS.: 126 (17, M); 111 (11, M-15); 95 (11, M-OCH₃); 67 (100, 95-CO, metastabiles Ion bei 47,3); 59 (6, C₂H₃O); 41 (29, 67-26, metastabiles Ion bei 25,1).

Eluat 2: Der Schmelzpunkt des hygroskopischen, farblosen Lactons 67 betrug 54-60° (Lit. [57]: 53,7-54,5°; [56]: 56,5-60,5°). Versuche, das Material aus Aether/Hexan umzukristallisieren, schlugen fehl. Das Lacton war dünnschichtchromatographisch rein (Methylenchlorid, R_f ca. 0,24; Chloroform, R_f ca. 0,33) und zeigte im GC. nur einen Peak (ApL 120°, H₂ 75 ml/Min., t_R = 16,5 Min.).

IR. (CCl₄): 1795, 1780 (Schulter), 1175, 1080, 930 cm⁻¹.

NMR. (CCl₄): 4,82 (m) 1H/C1-H; 2,78 (m) 1H/C4-H; 2,33-1,21 (bm) 6H/6 Ringprotonen.

MS.: 112 (2, M); 84 (35, M-CO, metastabiles Ion bei 63,0); 68 (55, M-CO₂); 55 (73, C₃H₃O); 39 (26); 28 (100).

Eluat 3: Das leicht gelbe, viskose Oel zeigte im DC. einen Hauptfleck und eine polare Verunreinigung (Methylenchlorid, R_f ca. 0,14 und 0,08; Chloroform, R_f ca. 0,17 (langgezogener Fleck)). Durch GC.-Analyse (ApL 120°, H₂ 75 ml/Min.) konnten ca. 5% einer nicht weiter untersuchten Verbindung (t_R = 21,5 Min.) neben dem Ketoester 68 (t_R = 24,0 Min.) nachgewiesen werden. IR.-, NMR.- und Massenspektren: vgl. S. 96.

Eluat 4: Beim schwach gelben Oel handelte es sich um ein Gemisch von Ketoester 68 und der im Eluat 3 vorhandenen, nicht untersuchten Verbindung.

Eluat 5: Das bevorzugt Ketoester 68 enthaltende Gemisch wurde verworfen.

Eluat 6: Nach Destillation im Kragenkölbchen bei 0,5 Torr und 95-100° Badtemperatur war das farblose, viskose Öl dünn-schichtchromatographisch einheitlich (Methylenchlorid, R_f ca. 0,04; Chloroform, R_f ca. 0,08). Im GC. (ApL 120°, H_2 75 ml/Min.) konnte neben dem trans-Hydroxyester 69a bei $t_R = 29,5$ Min. etwa 10% cis-Hydroxyester 69b ($t_R = 26,5$ Min., mit 69a partiell überlappend) festgestellt werden.

IR. (CCl_4): 3620, 3480 (b), 1735, 1195, 1165, 1010 cm^{-1} .

NMR. (CCl_4 , 40°): 4,30 (m) 1H/C₃-H; 3,65 (s) und 3,60 (s) 3H/COOCH₃; 3,31-2,52 (bm, überlagert von s) 2H/C1-H und OH bei 2,98; 2,52-1,20 (bm) 6H/6 Ringprotonen.

NMR. (CCl_4 , -20°): 4,21 (s) OH.

MS.: 144 (<1, M); 127 (1, M-OH); 126 (<1, M-H₂O); 116 (30, M-28); 112 (22, M-CH₃OH); 87 (100, M-C₃H₅O, metastabiles Ion bei 52,6); 84 (33, 112-28, metastabiles Ion bei 63,0); 67 (29); 55 (49, 87-32, metastabiles Ion bei 34,8); 41 (36, 67-26, metastabiles Ion bei 25,1).

Durch eine Spinentkopplung bei 4,30 ppm (auf VARIAN-Spektrometer T-60, 30°) veränderte sich das Multiplett bei 3,31-2,52 ppm nicht.

Quantitative Analyse der Desaminierungsprodukte

Die quantitative Analyse erfolgte am veresterten, rohen Desaminierungsgemisch durch Gaschromatographie (ApL 130°, H_2 75 ml/Min; auf eine vollständige Entfernung des Lösungsmittels aus dem Estergemisch wurde wegen Gefahr von Substanzverlust verzichtet). Die Auswertung der GC. wurde mit der 100%-Methode ohne Berücksichtigung von Korrekturfaktoren durchgeführt [71]. Die so erhaltenen Gewichtsprozent wurden mit den Molekulargewichten in Molprozent umgerechnet (für unbekannte Substanzen setzte man entsprechend vernünftige Molekulargewichte ein; das Lösungsmittel wurde nicht berücksichtigt). Mit den Molprozent berechnete man dann ein mittleres Molekulargewicht für das unveresterte Desaminierungsgemisch, woraus sich die Ausbeute an nichtflüchtigen Desaminierungsprodukten ermitteln liess. Die Gesamtausbeute der Reaktion erhielt man durch Addition der früher bestimmten (vgl. S. 78) Decarboxylierungsprozent zu dieser Ausbeute. Tabelle 4 enthält die prozentualen Anteile aus zwei analog durchgeführten Desaminierungsansätzen, sowie den daraus berechneten Mittelwert (Spalte 4) unter Berücksichtigung der CO₂-Analyse.

Desaminierungsprodukt	Ausbeute %		
	Versuch 1	Versuch 2	Mittelwert
flüchtiges, nicht untersuchtes Produkt			6
Olefinester <u>65</u> und <u>66</u>	40,3	38,6	39
Lacton <u>67</u>	1,9	1,4	2
Ketoester <u>68</u>		1,7	2
Hydroxyester <u>69</u> ^{a)}	22,8	22,5	22
unbekannt (1 Verbindung)	0,5	0,6	1
Total	65,5	64,8	72
a) bestehend aus etwa 10% cis-Hydroxyester <u>69b</u> und 90% trans-Hydroxyester <u>69a</u> , vgl. qualitative Analyse.			

Tabelle 4: Prozentuale Zusammensetzung des Desaminierungsgemisches aus 41 auf Grund der CO₂- und GC.-Analyse

A u f a r b e i t u n g u n d I d e n t i f i z i e r u n g d e r P r o -
 d u k t e a u s (-) - c - 3 - A m i n o - 1, 2, 2 - t r i m e t h y l - r - l -
 c y c l o p e n t a n c a r b o n s ä u r e [= (-)-Aminolauronsäure] (39)

Isolierung und Trennung der Produkte

Die alkalische Reaktionslösung wurde mit total 600 ml alkoholfreiem Aether extrahiert, die organischen Phasen wurden dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und der Aether über eine WIDMER-Kolonne abdestilliert. Der im Extrakt verbleibende Lösungsmittelrest wurde vorsichtig im Vakuum bei 0° abgezogen. Rückstand: 2,323 g (= alkalisches Extrakt).

Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 6N Schwefelsäure in der Kälte auf Kongo angesäuert, mit total 700 ml alkoholfreiem Aether extrahiert, die Aetherphasen dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und bei Raumtemperatur eingedampft. Rückstand: 890 mg (= saures Extrakt). Eine zusätzliche kontinuierliche Extraktion mit Aether während 15 Std. ergab kein

weiteres Material.

Die GC.-Analyse (SPV/AP 130°) des alkalischen Extraktes zeigte, dass ein Gemisch von mindestens drei Verbindungen vorlag ($t_R = 5,0; 34,0; 38,0$ Min.). Die Chromatographie an 85 g Kieselgel (MERCK, 0,2-0,05 mm) ergab bei der Eluierung mit Pentan-Fraktion (500 ml) eine einheitliche Fraktion (= Eluat 1 (alkalisches Extrakt)); die Nacheluierung mit Aether lieferte eine weitere, aus zwei Komponenten bestehende Fraktion (= Eluat 2 (alkalisches Extrakt)).

Das mit aetherischem Diazomethan veresterte saure Extrakt erwies sich bei der GC.-Analyse (SPV/AP 130°) als ein Gemisch von mindestens zehn Produkten ($t_R = 19,5; 24,5; 30,0; 34,0; 38,0; 51,0$ und $55,0$ (überlappend); $63,0; 71,5$ und $77,5$ (überlappend) Min.). 700 mg dieses Estergemisches wurden an 70 g Silicagel (MERCK, 0,2-0,05 mm) mit Methylenchlorid als Eluierungsmittel chromatographiert. Es wurden Fraktionen von jeweils 10 ml genommen und das Lösungsmittel bei 0° abgesaugt:

- 21 mg Eluat 1 (saures Extrakt)(Fraktion 7)
- 314 mg Eluat 2 (saures Extrakt)(Fraktionen 8-10)
- 17 mg Eluat 3 (saures Extrakt)(Fraktionen 11-14).

Auf die Isolierung weiterer Produkte durch Eluieren mit polareren Lösungsmitteln wurde verzichtet.

Qualitative Analyse der Desaminierungsprodukte

Eluat 1 (alkalisches Extrakt): Die Hauptmenge des Lösungsmittels (Pentan-Fraktion) wurde über eine WIDMER-Kolonnen abdestilliert und der Rest bei 0° im Wasserstrahlvakuum weitgehend abgezogen, wobei etwas Produkt verloren ging. Der Rückstand, 967 mg einer farblosen, stechend riechenden Flüssigkeit, konnte bei Normaldruck und 130-135° Badtemperatur im Kragenkolben destilliert werden: 892 mg 1,2,3-Trimethyl-1-cyclopenten (40); $[\alpha]_D^{22} = -43,7^\circ$ ($d = 0,795$, unverdünnt), optische Reinheit 66,5% (Lit. [58]: $[\alpha]_D^{23} = -65,8^\circ$ (unverdünnt) für optisch reines 40); GC.: ApL 130°, $t_R = 2,5$ Min.; SPV/AP 130°, $t_R = 5$ Min.; DC.: Pentan-Fraktion, R_f ca. 0,64; Chloroform, R_f ca. 0,69; (verschwommene Flecken mit Joddämpfen).

IR. (Film): 1445, 1370 (d), 1330, 1080 cm^{-1} .

NMR. (CCl_4): 2,97-1,06 (bm) 11H/5 Ringprotonen und 2 Vinyl- CH_2 als bs bei 1,54; 0,96 (d, $J = 6,5$ Hz) 3H/ $\text{C}3-\text{CH}_3$.

MS.: 110 (23, M); 95 (100, M-CH₃); 67 (22, 95-C₂H₄, metastabiles Ion bei 47,3);
55 (15, 95-C₃H₄); 41(9).

Eluat 2 (alkalisches Extrakt): Das Eluierungsmittel wurde bei 0° im Wasserstrahlvakuum abgezogen und der Rückstand im Kugelrohr bei 110-120°/13 Torr destilliert: 710 mg farblose, leicht sublimierbare Kristalle, die im DC. nur einen Flecken zeigten (Methylenchlorid, R_f ca. 0,25; Chloroform, R_f ca. 0,37). Im GC. (ApL 130°, bzw. SPV/AP 130°) konnte neben dem Hauptlacton 70 (ca. 95%) bei t_R = 20,0 bzw. 34,0 Min. das Isomere 71 (ca. 5%) bei t_R = 23,0 bzw. 38,0 Min. festgestellt werden. Die beiden Verbindungen wurden gaschromatographisch (ApL 130°) getrennt.

Die 5%-Komponente, verunreinigt durch das Hauptlacton, entsprach in ihren spektralen Eigenschaften authentischem Lacton 71 (vgl. S. 97).

Das Hauptlacton 70 vom Smp. 33° war optisch aktiv ($[\alpha]_D^{28} = -65,5^\circ$ (c=1,312 in Chloroform)) und zeigte im UV. (Aethanol) ein $\lambda_{\max} = 219$ nm ($\epsilon = 56$) (aufgenommen auf BECKMAN-Spektrophotometer DB-G). Das Lacton veränderte sich beim Erhitzen in 3N Schwefelsäure auf 100° während 24 Std. in geschlossenem System nicht.

Mikroanalyse: C₉H₁₄O₂ ber. C 70,10. H 9,15
gef. C 70,23 H 9,26

NMR. (CCl₄): 2,64-2,25 (bm) 1H/1 Vierringproton; 2,25-1,65 (bm) 4H/4 Vierringprotonen; 1,34, 1,31 und 1,28 (3s) 9H/3CH₃; vgl. Fig. 3, S. 39.

NMR. (C₆H₆): 2,37-1,34 (bm) 5H/5 Vierringprotonen; 1,18 (s) 3H/CH₃; 1,03 und 0,96 (2s) 6H/2CH₃; vgl. Fig. 4, S. 40.

IR. (CCl₄): 1775, 1390 und 1375 (d), 1300, 1130, 1065 cm⁻¹.

MS.: 154 (<1, M); 139 (20, M-CH₃); 126 (1, M-28); 111 (35, 139-28, metastabiles Ion bei 88,7); 110 (31, M-CO₂); 95 (89, 110-15, metastabiles Ion bei 82,1); 82 (18); 69 (13); 68 (64, C₅H₈); 67 (69, 95-28, metastabiles Ion bei 47,3); 55(28); 43 (100, C₂H₃O, 111-68, metastabiles Ion bei 16,7); 41 (41, 69-28, metastabiles Ion bei 24,4).

Eluat 1 (saurer Extrakt): Der im DC. einheitliche Olefinester 72 (Methylenchlorid, R_f ca. 0,52, im UV-Licht unsichtbar) zeigte im GC. (SPV/AP 130°, t_R = 19,5 Min.) nur noch Spuren von beigemischem Isomere 73 bei t_R = 24,5 Min. (vgl.

Eluat 3 (saurer Extrakt)).

NMR. (CCl_4): 5,50 (bm) 2H/2 olefinische Protonen; 3,68 (s) 3H/ COOCH_3 ; 3,38 und 3,10 (je ein m mit $J_{\text{gem}} = 17$ Hz) 1H/1 C5-H; 2,17 und 1,88 (je ein m mit $J_{\text{gem}} = 17$ Hz) 1H/1 C5-H; 1,20 und 1,13 (2s) 6H/ 2CH_3 ; 0,88 (s) 3H/ CH_3 ; vgl. Fig. 5, S. 41.

IR. (Film): 3040, 1725, 1260, 1200, 1110, 715 cm^{-1} .

MS.: 168 (14, M); 153 (7, M- CH_3); 136 (4, M- CH_2OH); 125 (24, 153-28); 121 (9, 136- CH_3); 109 (100, M- COOCH_3 , metastabiles Ion bei 70,7); 93 (35, 121-28, metastabiles Ion bei 71,5); 77 (8); 67 (19, 109-42, metastabiles Ion bei 41,2); 55 (9); 41 (18).

Eluat 2 (saures Extrakt): Das stechend riechende Estergemisch wurde im Kragenkölbchen bei 10 Torr und einer Badtemperatur von 70-75° destilliert. Im DC. ergab das Destillat einen langgezogenen, im UV.-Licht unsichtbaren Flecken (Methylenchlorid, R_f ca. 0,51) und im GC. waren zwei Komponenten im Verhältnis von 53 : 47 sichtbar (SPV/AP 130°, $t_R = 19,5$ bzw. 24,5 Min.). Das NMR.-Spektrum entsprach einem Gemisch der beiden Olefinester 72 und 73 (vgl. Eluat 3 (saures Extrakt)).

Eluat 3 (saures Extrakt): Der nach GC. mit 11% 72 verunreinigte Olefinester 73 (SPV/AP 130°, $t_R = 24,5$ Min.) zeigte im DC. einen nur mit Joddämpfen sichtbaren Flecken (Methylenchlorid, R_f ca. 0,50).

NMR. (CCl_4): 3,65 (s) 3H/ COOCH_3 ; 2,68-1,33 (bm, überlagert von 2 bs) 10H/4 aliphatische Ringprotonen und zwei Vinyl- CH_2 bei 1,67 und 1,57.

IR. (Film): 1725, 1155, 1095 cm^{-1} .

MS.: 168 (9, M); 153 (<1, M- CH_3); 125 (2, 153-28); 109 (100, M- COOCH_3 , metastabiles Ion bei 70,7); 93 (5); 81 (5, 109-28, metastabiles Ion bei 60,2); 67 (16, 109-42, metastabiles Ion bei 41,2); 55 (6); 41 (7).

Quantitative Analyse der Desaminierungsprodukte

Nach dem auf S.81 beschriebenen Prinzip wurde im GC. die quantitative Zusammensetzung des alkalischen (SPV/AP 130° und ApL 130°) und des sauren (SPV/AP 130°) Extrakts gesondert bestimmt. Da die beiden Lactone 70 und 71 auch im sauren Extrakt in kleinen Mengen vorhanden waren, wurden die Molprozentage dieser Gemische

Desaminierungsprodukt	Ausbeute %		
	Versuch 1	Versuch 2	Mittelwert
Laurolen <u>40</u>	43,3 ^{a)}	35,7 ^{a)}	60 ^{b)}
Lacton <u>70</u>	17,8	17,8	18
Lacton <u>71</u>	0,9	0,6	1
Olefinester <u>72</u>	6,6	6,7	7
Olefinester <u>73</u>	5,4	5,2	5
unbekannt (mindestens 6 Verbindungen)	6,0	5,7	6
Total	80,0	71,7	97
a) bei der GC.-Analyse noch vorhandener Anteil b) durch CO ₂ -Analyse bestimmter Anteil			

Tabelle 5: Prozentuale Zusammensetzung des Desaminierungsgemisches aus 39 auf Grund der CO₂- und GC.-Analyse

für beide Extrakte in die effektive Anzahl Mole umgerechnet und für die entsprechenden Verbindungen addiert. Die in Tabelle 5, Spalte 4, angegebene Produktverteilung entspricht dem Mittelwert aus zwei analog durchgeführten Desaminierungsansätzen (Versuch 1 und 2) unter Berücksichtigung der CO₂-Analyse. Der grosse Unterschied im Laurolen-Anteil ist auf effektive Substanzverluste bei der Vorbereitung des Gemisches zur GC.-Analyse zurückzuführen.

Reduktion des Lactons 70

1 g Lacton 70 (6,5 mMol) ergab nach Reduktion mit 150 mg (4 mMol) LiAlH₄ [77a] in absolutem Aether 950 mg farbloses, viskoses, campherartig riechendes Oel, das nach DC. (Chloroform, R_f ca. 0,05; Essigester, R_f ca. 0,52) kein Edukt mehr enthielt. Beim Versuch, dieses Oel gaschromatographisch (SPV/AP 130^o, H₂ 100 ml/Min.) zu reinigen, trat im Einlass, bzw. auf der Kolonne, Wasserabspaltung ein, was zu einem stark unsymmetrischen Peak führte (beim Einspritzen von analytischen Mengen erschien unter denselben Bedingungen ein scharfer Peak bei t_R = 7,5 Min.): der entstandene, farblose, niedrigviskose Aether 74 roch intensiv campherartig.

IR. (CCl_4): 1455, 1380 und 1365 (d), 1250, 1035 cm^{-1} .

NMR. (CCl_4): 3,57 und 3,37 (AB-System, $J_{\text{gem}} = 9 \text{ Hz}$) 2H/2 C2-H; 2,32-1,47 (bm) 5H/5 Vierringprotonen; 1,22 und 1,15 (2s) 6H/2 CH_3 ; 1,02 (s) 3H/ CH_3 .

NMR. (C_6H_6): 3,65 und 3,43 (AB-System, $J_{\text{gem}} = 9 \text{ Hz}$) 2H/2 C2-H; 2,14-1,45 (bm) 5H/5 Vierringprotonen; 1,22 (s) 3H/ CH_3 ; 1,08 und 1,00 (2s) 6H/2 CH_3 .

MS.: 140 (1, M); 125 (69, M- CH_3); 109 (3); 97 (16, 125-28); 82 (29, M- $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$); 67 (71, 82-15, metastabiles Ion bei 54,8); 55 (24); 43 (100, $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$, 125-78, metastabiles Ion bei 14,8).

Aufarbeitung und Identifizierung der Produkte aus (+)-c-3-Amino-2,2,3-trimethyl-r-l-cyclopentancarbonsäure [= (+)-Aminodihydrocampholtsäure] (42)

Isolierung und Trennung der Produkte

Das Reaktionsgemisch wurde wie üblich mit 6N Schwefelsäure angesäuert und mit Aether extrahiert. Nach einer zusätzlichen kontinuierlichen Extraktion wog der heterogene Auszug 2,655 g. Er wurde mit Diazomethan verestert und gaschromatographiert (ApL 130^o), wobei fünf Verbindungen mit $t_R = 14,0; 19,5; 26,0; 34,5; 43,0$ Min. auftraten. 830 mg des Estergemisches wurden an 83 g Silicagel (MERCK, 0,2-0,05 mm) chromatographiert. Man eluierte zunächst mit 1 Liter Methylenchlorid, dann mit Chloroform. Nach einem Vorlauf von 30 ml wurden Fraktionen zu 20 ml aufgefangen, und nach Absaugen des Lösungsmittels bei 0^o verblieben:

308 mg Eluat 1 (Fraktionen 7-14)

7 mg Eluat 2 (Fraktionen 46-51)

512 mg Eluat 3 (Fraktionen 78-86).

Qualitative Analyse der Desaminierungsprodukte

Eluat 1: Das Olefinestergemisch wurde im Kragenkölbchen bei 8 Torr und 85-90^o Badtemperatur destilliert. Aus dem NMR.-Spektrum (C_6D_6) war ersichtlich, dass das Destillat aus den drei Olefinestern 75, 76 und 77 bestand, deren Verhältnis durch mehrfache Integration über die Olefin-, Methoxy- bzw. Methylsignale bei

einer Spektrendehnung von 100 Hz zu 70:25:5 bestimmt wurde.

NMR. (CCl_4): 5,19 (bm) olefinisches Proton von 75; 4,75 (bm) 2 olefinische Protonen von 76; 3,62 (s) COOCH_3 ; 2,98-1,68 (bm) aliphatische Ringprotonen; 1,60 (q, $J_{\text{allyl}} = J_{\text{homoallyl}} = 2 \text{ Hz}$) Vinyl- CH_3 von 77 und 75; 1,21 (s) CH_3 von 76; 1,17 (s) CH_3 von 75; 1,03 (s) 2 CH_3 von 77; 0,90 (s) CH_3 von 76; 0,82 (s) CH_3 von 75; vgl. Fig. 6, S. 44.

NMR. (C_6D_6): 5,12 (bm) olefinisches Proton von 75; 4,77 (bm) 2 olefinische Protonen von 76; 3,47 (s) COOCH_3 von 77; 3,39 (s) COOCH_3 von 75; 3,37 (s) COOCH_3 von 76; 3,14-1,57 (bm) aliphatische Ringprotonen; 1,48 (m) Vinyl- CH_3 von 77 und 75; 1,23 (s) CH_3 von 76; 1,16 (s) CH_3 von 75; 0,98 (s) CH_3 von 76; 0,90 (s) CH_3 von 75; 0,85 (s) 2 CH_3 von 77.

IR. (Film): 3075, 3040, 1735, 1655 (b), 1205 und 1195 (d), 1155, 880, 775 cm^{-1} .

Im GC. ($\text{ApL } 130^\circ$) erschienen 75 und 76 (95%) zusammen bei $t_R = 14,0 \text{ Min.}$ und 77 (5%) bei $t_R = 19,5 \text{ Min.}$ Durch Kopplung von Gas- und Dünnschichtchromatographie und anschliessende Entwicklung der Platten mit Methylenchlorid bzw. Chloroform erhielt man für 75 und 76 zusammen einen im UV.-Licht unsichtbaren, Jod-positiven Flecken bei R_f ca. 0,49 bzw. 0,55 und für die 5%-Komponente 77 einen schon in kleinsten Mengen stark UV.-Licht absorbierenden Flecken bei R_f ca. 0,44 bzw. 0,52. Der Ester 77 wurde gaschromatographisch vom Gemisch 75 und 76 abgetrennt und weiter durch ein Massenspektrum charakterisiert:

MS.: 168 (28, M); 153 (100, M- CH_3 , metastabiles Ion bei 139,3); 137 (16, M- OCH_3); 125 (9, 153-28); 121 (23, 153- CH_3OH , metastabiles Ion bei 95,6); 109 (6, M- COOCH_3); 93 (94, 121-CO, metastabiles Ion bei 71,4); 77 (8); 67 (8); 59 (7, COOCH_3); 41 (11).

Gemäss NMR.-Integration (vgl. oben) betrug das Verhältnis der GC.-isolierten Olefinester 75 und 76 74:26.

NMR. (CCl_4): 5,17 (bm) olefinisches Proton von 75; 4,75 (bm) 2 olefinische Protonen von 76; 3,62 und 3,61 (2s) COOCH_3 von 75 und 76; 3,02-1,68 (bm) aliphatische Ringprotonen; 1,59 (q, $J_{\text{allyl}} = J_{\text{homoallyl}} = 2 \text{ Hz}$) Vinyl- CH_3 von 75; 1,21 und 1,17 (2s) CH_3 von 76 und 75; 0,90 (s) CH_3 von 76; 0,82 (s) CH_3 von 75; vgl. Fig. 7, S. 44.

NMR. (C_6D_6): 5,08 (bm) olefinisches Proton von 75; 4,77 (bm) 2 olefinische Protonen von 76; 3,36 und 3,35 (2s) $COOCH_3$ von 75 und 76; 3,14-1,52 (bm) aliphatische Ringprotonen; 1,44 (q, $J_{allyl} = J_{homoallyl} = 2$ Hz) Vinyl- CH_2 von 75, darunter Rest von aliphatischen Ringprotonen; 1,21 (s) CH_3 von 76; 1,13 (s) CH_3 von 75; 0,98 (s) CH_3 von 76; 0,88 (s) CH_3 von 75.

Eluat 2: Das Lacton 78 wurde durch Sublimation gereinigt; es erschien im DC. als einheitlicher Flecken (Chloroform, R_f ca. 0,31; Methylenchlorid, R_f ca. 0,19) und zeigte im GC. (ApL 130°) nur einen Peak bei $t_R = 26,0$ Min. Smp. $116-119^\circ$ (Lit. [67]: $121,5-122^\circ$); seine spektralen Daten sind mit denjenigen des unabhängig hergestellten Lactons 78 identisch, vgl. S. 97.

Eluat 3: Nach Destillation im Kragenkölbchen bei $70^\circ/0,07$ Torr kristallisierte das Gemisch beim Ankratzen aus (Smp. $55-59^\circ$). Im DC. war nur ein Fleck sichtbar (Chloroform, R_f ca. 0,11; Methylenchlorid, R_f ca. 0,08). Im GC. (ApL 130°) hingegen zeigte sich neben dem Haupthydroxyester 79 ($t_R = 43,0$ Min.) eine weitere Verbindung (80, $t_R = 34,5$ Min.), deren Anteil am Gemisch ca. 5% betrug. Eine gaschromatographische Trennung erwies sich als undurchführbar, da sich beide Verbindungen im GC.-Auslass-System wegen notwendiger Ueberhitzung zum Teil zu Olefinestern zersetzten (MS.). Die NMR.-, IR.- und Massenspektren wurden deshalb an einer destillierten Probe aufgenommen.

NMR. (CCl_4 , 40°): 3,62 (s) $3H/COOCH_3$; 3,23-2,66 (bm) $1H/Cl-H$; 2,44-1,32 (bm, überlagert von bs) $5H/4$ Ringprotonen und OH bei 1,49; 1,13, 1,04 und 0,71 (3s) $9H/3CH_3$.

NMR. (CCl_4 , 0°): 2,40 (bs) OH.

IR. (CCl_4): 3620, 3530, 1735, 1170 cm^{-1} .

MS.: 186 (4, M); 171 (1, M- CH_3); 168 (1, M- H_2O); 154 (38, M- CH_2OH , metastabiles Ion bei 127,5); 137 (17, 168- OCH_3); 126 (52, 154-28, metastabiles Ion bei 103,1); 115 (58, 171- C_3H_4O); 108 (62, 126- H_2O , metastabiles Ion bei 92,6); 101 (33); 93 (18, 108- CH_3 , metastabiles Ion bei 80,1); 83 (46, 115- CH_3OH , metastabiles Ion bei 59,9); 69 (38); 55 (23, 83-28, metastabiles Ion bei 36,5); 43 (82); 41 (33, 69-28, metastabiles Ion bei 24,4); 28 (100).

Quantitative Analyse der Desaminierungsprodukte

Die quantitative GC.-Analyse erfolgte auf $\lambda = 130^\circ$, die Auswertung der Frakto gramme wurde wie auf S. 81 beschrieben durchgeführt. In Tabelle 6 sind in Spalte 4 Mittelwerte für die prozentualen Anteile der verschiedenen Komponenten unter Berücksichtigung der CO_2 -Analyse angegeben.

Desaminierungsprodukt	Ausbeute %		
	Versuch 1	Versuch 2	Mittelwert
flüchtiges, nicht untersuchtes Produkt			6
Olefinester <u>75</u>	25,2 ^{a)}		
Olefinester <u>76</u>	8,8 ^{a)}	40,9	37
Olefinester <u>77</u>	1,5	1,6	2
Lacton <u>78</u>	1,2	1,4	1
Hydroxyester <u>80</u>	2,0	2,2	2
Hydroxyester <u>79</u>	42,3	36,9	40
Total	81,0	83,0	88
a) durch NMR.-Integration bestimmt			

Tabelle 6: Prozentuale Zusammensetzung des Desaminierungsgemisches aus 42 auf Grund der CO_2 - und GC.-Analyse

Wasserabspaltung aus dem Hydroxyester 79

105 mg Hydroxyester 79 (zu 5% mit Hydroxyester 80 verunreinigt) wurden mit einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure in 25 ml Methylenchlorid zum Rückfluss erhitzt, wobei die Wasserabspaltung auf dem DC. verfolgt wurde. Nach 27 Std. war die Reaktion vollständig. Man engte bei 0° ein und entfernte das Reagens durch Chromatographie an 10 g Silicagel (MERCK, 0,2-0,05 mm) mit Methylenchlorid als Eluierungsmittel. Die Olefinsäureester enthaltenden Fraktionen wurden zusammen bei 0° eingedampft und im Kragenkölbchen bei 9 Torr und $75-80^\circ$ Badtemperatur destil-

liert. Das farblose Destillat, 93 mg (98%), zeigte im GC. (ApL 130°) den Ester 75 (97%) bei $t_R = 14,0$ Min. und Spuren von 77 (3%) bei $t_R = 19,5$ Min. und im DC. das auf S.88 beschriebene Verhalten.

NMR. (CCl₄): 5,17 (bm) 1H/olefinisches Proton; 3,64 (s) 3H/COOCH₃; 2,96-1,69 (bm) 3H/3 aliphatische Protonen; 1,59 (q, $J_{\text{allyl}} = J_{\text{homoallyl}} = 2$ Hz) 3H/Vinyl-CH₂; 1,17 (s) 3H/CH₃; 0,82 (s) 3H/CH₃; 77 ist nur durch sein s bei 1,03 ppm sichtbar.

IR. (Film): 3040, 1735, 1205 und 1190 (d), 1155, 795 cm⁻¹.

A u f a r b e i t u n g u n d I d e n t i f i z i e r u n g d e r P r o -
d u k t e a u s (±) - c i s - 3 - A m i n o - 2,2 - d i m e t h y l - 1 -
c y c l o p e n t a n c a r b o n s ä u r e (43)

Isolierung und Trennung der Produkte

Das Desaminierungsgemisch wurde durch Ausschütteln mit Aether (vgl.S. 82) in ein alkalisches und ein saures Extrakt getrennt.

Der alkalische Auszug wurde über eine WIDMER-Kolonnen weitgehend vom Aether befreit; es verblieben 1,162 g Rückstand, der - wie die GC.-Analyse zeigte - Aether als Hauptbestandteil enthielt. Wegen der Leichtflüchtigkeit des im Gemisch vorhandenen Olefins 81 musste die quantitative Analyse mit diesem stark aetherhaltigen Rückstand durchgeführt werden (vgl. quantitative Analyse, S. 94). Im GC. (ApL 120°) traten ausser dem Lösungsmittel Verbindungen bei $t_R = 2,0$ Min. und $t_R = 27,0$ Min. auf. Das Gemisch wurde gaschromatographisch auf einem BECKMAN-Gaschromatographen mit Rückspülvorrichtung (SE30 90°¹⁾) präparativ getrennt:

GC.-Fraktion 1: $t_R = 8,5$ Min.

GC.-Fraktion 2: trat sofort nach Betätigung der Rückspülvorrichtung aus.

Das alkalische Extrakt eines parallelen Ansatzes wurde so gut wie möglich vom Aether befreit und das verbleibende Gemisch (388 mg) an 26 g Silicagel (MERCK,

¹⁾ Kolonnen: Packungen zu je sechs geraden Edelstahlrohren (25x1,5 cm), gefüllt mit 20% Siliconöl 550 auf Kieselgur (MERCK, 0,2-0,3 mm); Auslassheizung 180°; Trägergas H₂.

0,2-0,05 mm) mit Pentan-Fraktion (200 ml), dann mit Methylenchlorid als Eluierungsmittel chromatographiert (Vorlauf 25 ml, Fraktionen zu 15-20 ml). Auf die Isolierung des flüchtigen Olefins 81 wurde verzichtet, die zweite Komponente wurde durch Eindampfen der Fraktionen 22-36 bei Raumtemperatur erhalten:

261 mg Eluat 1 (alkalischer Auszug).

Das saure Extrakt (1,163 g) wurde mit Diazomethan in Aether verestert und gaschromatographiert (ApL 120°); es erwies sich als ein Gemisch von mindestens neun Produkten ($t_R = 9,0; 15,5; 23,0; 27,0; 32,0$ und $34,5$ (partiell überlappend); $42,0$ und $44,5$ (partiell überlappend); $55,0$ Min.). Aus 600 mg dieses komplexen Estergemisches wurden durch Chromatographieren an 60 g Silicagel (MERCK, 0,2-0,05 mm) mit Methylenchlorid als Eluierungsmittel die Olefinester abgetrennt. Auf eine Isolierung der übrigen Verbindungen, die nach GC.-Analyse ca. 14% der Gesamtmenge (vgl. quantitative Analyse, S. 95) ausmachten, wurde verzichtet. Nach einem Vorlauf von 50 ml wurden Fraktionen zu 15 ml gesammelt und das Lösungsmittel bei 0° abgesaugt:

43 mg Eluat 1 (saures Extrakt) (Fraktionen 4-5)

176 mg Eluat 2 (saures Extrakt) (Fraktionen 6-8)

15 mg Eluat 3 (saures Extrakt) (Fraktionen 9-10).

Qualitative Analyse der Desaminierungsprodukte

GC.-Fraktion 1: Das NMR.-Spektrum des leichtflüchtigen Olefins 81 ist in der Literatur [64] bereits beschrieben.

NMR. (CCl_4): 5,23 (m) 1H/1 olefinisches Proton; 2,92-1,12 (bm, überlagert von bs) 8H/5 aliphatische Ringprotonen und Vinyl- CH_2 bei 1,66; 0,99 (d, $J = 6,5$ Hz) 3H/ C_3-CH_3 .

IR. (CCl_4): 3050, 1660, 1445, 1375 (d), 1250, 1010 cm^{-1} ; (Film): 800 cm^{-1} .

MS.: 96 (20, M); 81 (100, M-15, metastabiles Ion bei 68,3); 79 (16, 81-2, metastabiles Ion bei 77,1); 67 (8); 53 (14, 81- C_2H_4 , metastabiles Ion bei 34,7); 41 (14).

Eluat 1 (alkalisches Extrakt): Das schwach gelbe Oel zeigte wie die GC.-Fraktion 2 nach Destillation im Kragenkölbchen bei 110° Badtemperatur und 11 Torr im DC. einen einheitlichen Flecken (Chloroform, R_f ca. 0,25; Methylenchlorid,

R_f ca. 0,18). Das bei Raumtemperatur gerade noch flüssige Lacton 82 hatte im GC. (ApL 120°) eine Retentionszeit von $t_R = 27,0$ Min.

Mikroanalyse: $C_8H_{12}O_2$ ber. C 68,55 H 8,63
gef. C 68,58 H 8,65

NMR. (CCl_4): 3,32-2,48 (bm) 2H/2 Ringprotonen; 2,48-1,54 (bm) 4H/4 Ringprotonen;
1,35 (s) 3H/ CH_3 ; 1,25 (s) 3H/ CH_3 ; vgl. Fig. 8, S. 49.

NMR. (C_6D_6): 3,04-2,56 (bm) 1H/C1-H; 2,45-1,16 (bm) 5H/5 Ringprotonen; 1,00 (s)
3H/ CH_3 ; 0,87 (s) 3H/ CH_3 .

IR. (CCl_4): 1775, 1390 und 1375 (d), 1295, 1135 cm^{-1} .

MS.: 140 (3, M); 125 (52, M- CH_3); 112 (2, M-28); 97 (32, 125-28, metastabiles Ion
bei 75,3); 96 (7, M- CO_2); 81 (86, 96-15, metastabiles Ion bei 68,4); 69
(16); 59 (46); 54 (49, C_4H_6); 53 (18, 81-28, metastabiles Ion bei 34,7);
43 (100, C_2H_3O , 97-54, metastabiles Ion bei 19,1); 41 (28, 69-28, meta-
stabiles Ion bei 24,4).

Eluat 1 (saures Extrakt): Nach Destillation im Kragenkölbchen bei 70°
Badtemperatur und 10 Torr wies das angenehm riechende Destillat gemäss GC. (ApL
120°) neben dem Hauptolefinester 83 bei $t_R = 9,0$ Min. ca. 3% 84 bei $t_R = 15,5$ Min.
auf. Im DC. war nur ein im UV.-Licht unsichtbarer Flecken (Chloroform, R_f ca.
0,53; Methylchlorid, R_f ca. 0,42) festzustellen.

NMR. (CCl_4): 5,46 (bm) 2H/2 olefinische Protonen; 3,66 (s) 3H/ $COOCH_3$; 3,12-1,88
(bm) 3H/3 aliphatische Ringprotonen; 1,26 (s) 3H/ CH_3 ; 0,88 (s) 3H/ CH_3 ;
vgl. Fig. 9, S. 50. 84 ist nur durch ein bm bei 1,61 ppm sichtbar.

IR. (Film): 3060, 1735, 1620, 1190, 1155, 750, 720 cm^{-1} .

MS.: 154 (51, M); 139 (25, M- CH_3); 123 (16, M- OCH_3); 111 (37, 139-28); 107 (33,
139- CH_3OH , metastabiles Ion bei 82,4); 95 (100, 123-28, metastabiles Ion
bei 73,4); 79 (68, 107-28, metastabiles Ion bei 58,4); 67 (21, 95-28,
metastabiles Ion bei 47,2); 55 (20); 41 (20).

Eluat 2 (saures Extrakt): Das Gemisch wurde im Kragenkölbchen bei 70-75°
Badtemperatur und 10 Torr destilliert und gaschromatographisch (ApL 120°) unter-
sucht: 85% 83 bei $t_R = 9,0$ Min., 7% 84 bei $t_R = 15,5$ Min. und 8% 85 bei $t_R = 23,0$
Min. Beim Koppeln von Gas- und Dünnschichtchromatographie und anschliessendem

Entwickeln der Platten mit Methylenchlorid erschienen 83 und 84 als UV.-unsichtbare Flecken bei R_f ca. 0,42 und 0,37, 85 hingegen bei R_f ca. 0,34 als stark UV.-Licht absorbierender Fleck. Im NMR.-Spektrum waren folgende Signale sichtbar:

NMR. (CCl_4): 5,46 (bm) olefinische Protonen von 83; 3,66 bzw. 3,63 (2s) $COOCH_3$ von 83 und 85, bzw. 84; 3,42-2,12 (bm) aliphatische Ringprotonen; 2,03 (bm) Vinyl- CH_3 von 85; 1,61 (bm) 2 Vinyl- CH_3 von 84; 1,26 (s) CH_3 von 83; 1,07 (d, $J = 7$ Hz) $C3-CH_3$ von 85; 0,88 (s) CH_3 von 83.

IR. (Film): 3060, 1735, 1720 (Schulter), 1645, 1620, 1190, 1155, 750, 720 cm^{-1} .

MS.: von demjenigen des Eluats 1 (saures Extrakt) nicht signifikant verschieden.

Eluat 3 (saures Extrakt): Die GC.-Analyse (ApL 120⁰) des Gemisches ergab 66% 85, 20% 84 und 14% 83. Im NMR.-Spektrum erschienen die für 85 charakteristischen Signale verstärkt (vgl. Eluat 2 (saures Extrakt)).

IR. (Film): 1735 (Schulter), 1715, 1645, 1250 cm^{-1} .

Quantitative Analyse der Desaminierungsprodukte

Das alkalische Extrakt wurde im GC. auf ApL 110⁰ und das saure Extrakt (ebenfalls Lacton 82 enthaltend) auf ApL 120⁰ dosiert. Nach Auswertung der GC. auf die übliche Art und Weise (vgl. S. 81 und 85) erhielt man für die Produktverteilung unter Berücksichtigung der CO_2 -Messungen die in Tabelle 7 (vgl. S. 95), Spalte 4, angegebenen Mittelwerte.

Desaminierungsprodukt	Ausbeute %		
	Versuch 1 ^{a)}	Versuch 2 ^{b)}	Mittelwert
Olefin <u>81</u>	4,0 ^{c)}	10,2 ^{c)d)}	46
Lacton <u>82</u>	13,2	7,8 ^{d)}	11
Olefinester <u>83</u>	18,2	17,6	18
Olefinester <u>84</u>	1,4	1,4	1
Olefinester <u>85</u>	3,3	3,4	3
unbekannt (mindestens 5 Produkte)	13,9	14,8	14
Total	54,0	55,2	93

a) Aufarbeiten des alkalischen Extrakts mit anschliessender Säulenchromatographie
b) Aufarbeiten des alkalischen Extrakts mit anschliessender GC.-Fraktionierung
c) effektiv isolierte Menge gemäss GC.-Analyse
d) diese Werte sind wegen der Schwierigkeiten beim Aufarbeiten des alkalischen Extrakts stark fehlerbehaftet (vgl. S. 91)

Tabelle 7: Prozentuale Zusammensetzung des Desaminierungsgemisches aus 43 auf Grund der CO₂- und GC.-Analyse

U n a b h ä n g i g e S y n t h e s e n v o n V e r g l e i c h s s u b -
s t r a t e n

Herstellung von 3-Oxo-1-cyclopentancarbonsäure-methylester (68)

Zu 52,8 g (0,4 Mol) Malonsäure-dimethylester (86), gelöst in 400 ml absolutem Aether, gab man 4,6 g (0,2 At.gr.) pulverisiertes Natrium. Nachdem alles Natrium reagiert hatte, wurden 30 g (0,19 Mol) Dimethylitaconat (87) in 200 ml absolutem Aether bei 0° zugetropft. Das viskose Gemisch wurde dann 12 Std. bei Raumtemperatur gerührt, wobei man von Zeit zu Zeit etwas absoluten Aether beifügte. Nach Zugabe von einigen ml Methanol wurde das Reaktionsgemisch in 400 ml Wasser gegossen, dreimal mit Aether extrahiert, die Aetherphasen dreimal mit 2N

Na₂CO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Destillation des Rückstands ergab 42,5 g (73%) Tetramethylester 88 (125-126°/0,03 Torr); eine Probe 88 wurde in 6N Salzsäure zur 1,2,4-Butantricarbonsäure vom Smp. 122,5-124° (Lit. [57]: 121,2-121,8°) hydrolysiert.

Der Tetramethylester 88 wurde nach [77b] in 65% Ausbeute zu Trimethoxycarbonyl-cyclopentanon 89 (Sdp. 155-165°/0,3 Torr) umgesetzt. Man kochte dann das Cyclisierungsprodukt 14 Std. in 6N Salzsäure am Rückfluss, dampfte zur Trockene ein und kristallisierte die Ketosäure (Ester 68 entsprechend) aus Aether/Hexan um (Ausbeute 83%). Ohne weitere Reinigung wurde die bei längerem Stehen gelb werdende Ketosäure mit aetherischem Diazomethan verestert und das Reaktionsprodukt im Kragenkolben bei 115°/10 Torr destilliert: der farblose Methylester 68 war gemäss GC. (ApL 120°, H₂ 75 ml, t_R = 24,0 Min.) rein.

IR. (CCl₄): 1750, 1205, 1160 cm⁻¹.

NMR. (CCl₄): 3,68 (s) 3H/COOCH₃; 3,38-2,76 (bm) 1H/Cl-H; 2,57-1,82 (bm) 6H/6 Ringprotonen.

MS.: 142 (21, M); 114 (87, M-28); 111 (21, M-OCH₃); 86 (8, 114-28, metastabiles Ion bei 64,9); 83 (42, M-COOCH₃, metastabiles Ion bei 48,5); 59 (15, C₂H₃O₂); 55 (100, C₃H₃O, 83-28, metastabiles Ion bei 36,5).

Herstellung von cis/trans-3-Hydroxy-1-cyclopentancarbonsäure-methylester (69b/69a)

728 mg (5,1 mMol) Methylester 68, gelöst in 5 ml Tetrahydrofuran, wurden unter Rühren mit 194 mg (5,1 mMol) NaBH₄, gelöst in 5 ml Tetrahydrofuran, portionenweise versetzt. Dann erhitzte man während 4,5 Std. zum Rückfluss, kühlte ab und säuerte mit 2N Schwefelsäure (Kongo) an. Das Tetrahydrofuran wurde im Vakuum abgezogen und die wässrige Lösung 36 Std. mit Aether kontinuierlich extrahiert. Nach Trocknen über MgSO₄ und Eindampfen blieben 948 mg eines farblosen Oeles zurück, das mit in Aether wenig löslichen, farblosen Kristallen vermischt war. Man nahm das Gemisch in wenig Aether auf, filtrierte von den Kristallen ab, dampfte das Filtrat ein und destillierte den Rückstand im Kragenkölbchen. Nach einer Vorfraktion (100-120°/11 Torr), die hauptsächlich aus Edukt bestand, destillierten 110 mg (15%) farbloses Oel bei 90-100°/0,5 Torr. Im GC. (ApL 120°, H₂ 75 ml/Min.) erschien der cis-Hydroxyester 69b (ca. 60%) bei t_R = 26,5 Min. und der trans-Hydroxyester 69a (ca. 40%) bei t_R = 29,5 Min.

NMR. (CCl_4): 4,25 (m) 1H/C β -H; 3,65 (s) bzw. 3,60 (s) 3H/COOCH $_3$ von 69b bzw. 69a; 3,31-2,39 (bm, überlagert von s) 2H/C1-H und OH bei 3,15; 2,39-1,33 (bm) 6H/6 Ringprotonen.

IR. und MS.: mit denjenigen von Eluat 6 aus 41 (vgl. S. 81) weitgehend übereinstimmend.

Herstellung von 4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan (71) und 1,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan (78)

Das nach [66] durch Blei-IV-acetat-Oxydation von Camphersäure (48) erhaltene Reaktionsgemisch wurde gaschromatographisch (ApL 130 $^{\circ}$) analysiert; es erhielt die beiden Lactone 71 und 78 im Verhältnis 19:81 (Lit. [67]: 13:87; [66]: nur Spuren 71) neben einer andern, nicht weiter untersuchten Verunreinigung. Nach zweimaligem Sublimieren bei 120 $^{\circ}$ /10 Torr betrug dasselbe Verhältnis noch 10:90 (Ausbeute 77%; [66]: 70%). Die beiden Komponenten wurden gaschromatographisch getrennt (PG600 160 $^{\circ}$, H $_2$ 196 ml/Min.; 71 t_R = 27,5 Min., 78 t_R = 35,0 Min.).

Das Hauptlacton 78 hatte einen Smp. von 119-121 $^{\circ}$ (Lit. [67]: 121,5-122 $^{\circ}$) und die in [67] beschriebenen spektralen Eigenschaften:

IR. (CCl_4): 1786 (b), 1389, 1217, 1046 cm^{-1} .

NMR. (CCl_4): 2,38-1,44 (bm) 5H/5 Ringprotonen; 1,28 (s) 3H/CH $_3$; 1,04 und 0,94 (2s) 6H/2CH $_3$.

MS.: 154 (2, M); 139 (3, M-CH $_3$); 126 (38, M-28); 111 (24, 126-15); 108 (31, 126-18, metastabiles Ion bei 92,6); 95 (78, 139-CO $_2$); 83 (100, 111-28); 69 (45); 55 (40, 83-28, metastabiles Ion bei 36,5); 43 (83, C $_2$ H $_3$ O); 41 (36, 69-28, metastabiles Ion bei 24,4).

71 konnte nicht ganz frei von seinem Isomeren gewonnen werden. Seine NMR.- und IR.-Spektren entsprachen denjenigen der Literatur [67].

IR. (CCl_4): 1780, 1340, 1245, 1070 cm^{-1} .

NMR. (CCl_4): 4,17 (m) 1H/C1-H; 2,17-1,36 (bm) 4H/4 Ringprotonen; 1,02, 0,99 und 0,89 (3s) 9H/3CH $_3$.

MS.: 154 (<1, M); 139 (1, M-CH $_3$); 126 (15, M-28); 111 (11, 126-15); 108 (22, 126-18, metastabiles Ion bei 92,6); 95 (100, 139-CO $_2$); 83 (25, 111-28); 69 (24); 55 (32, 83-28, metastabiles Ion bei 36,5); 43 (13, C $_2$ H $_3$ O); 41 (32,

69-28, metastabiles Ion bei 24,4).

Herstellung von c-3-Hydroxy-2,2,3-trimethyl-r-1-cyclopentancarbonsäure-methyl-
ester (91)

1 g 78, verunreinigt mit 10% 71 (vgl. S. 97), wurde mit 25 ml 6N Natronlauge 5,5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen extrahierte man mit Aether, trocknete die organischen Phasen über $MgSO_4$ und dampfte ein. Das Extrakt war praktisch leer. Die wässrige Phase wurde im Eisbad mit 6N Schwefelsäure vorsichtig angesäuert, sofort mit Aether extrahiert, der Auszug über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Das dabei anfallende, hochviskose Oel bildete sehr langsam Kristalle, die aus Aether/Petrolaether umkristallisiert (633 mg) und anschliessend mit aetherischem Diazomethan verestert wurden. Das Estergemisch konnte im Kragenkolben bei 0,2 Torr und 75-80° Badtemperatur destilliert werden und bestand nach GC. (ApL 130°) zu 97% aus cis-Hydroxyester 91 ($t_R = 34,0$ Min.). DC.: Chloroform, R_f ca. 0,18

NMR. (CCl_4 , 40°): 3,64 (s) 3H/ $COOCH_3$; 3,07 (s) 1H/OH; 2,86-2,35 (bm) 1H/Cl-H;
2,30-1,28 (bm) 4H/4 Ringprotonen; 1,07, 0,98 und 0,87 (3s) 9H/ $3CH_3$.

NMR. (CCl_4 , 20°): 3,20 (s) OH.

IR. (CCl_4): 3620, 3480, 1735 (Schulter), 1720, 1170 cm^{-1} .

ZUSAMMENFASSUNG

γ -Aminosäuren erleiden während der Desaminierung in mehr oder wenig ausgeprägtem Masse Decarboxylierung. Um einen tieferen Einblick in den Reaktionsablauf zu erhalten, werden die (-)-c-3-Amino-1,2,2-trimethyl-r-1-cyclopentancarbonsäure (39), die cis-3-Amino-1-cyclopentancarbonsäure (41), die (+)-c-3-Amino-2,2,3-trimethyl-r-1-cyclopentancarbonsäure (42) und die bisher nicht bekannte cis-3-Amino-2,2-dimethyl-1-cyclopentancarbonsäure (43) hergestellt, charakterisiert und mit Hilfe von diazotierter p-Sulfanilsäure in mässig basischer, wässriger Lösung desaminiert. Nach Auftrennung der Desaminierungsgemische werden die einzelnen Produkte identifiziert und ihre Struktur mit derjenigen der entsprechenden Aminosäure korreliert. Dabei zeigt sich, dass die Decarboxylierung immer dann auftritt, wenn sich das bei der Stickstoffabspaltung entstehende Carbeniumion in ein zur Carboxylgruppe β -ständiges und gleichzeitig höher substituiertes Ion umlagern kann.

Beim Abbau der Aminosäure 39 wird die unter Decarboxylierung verlaufende Umlagerung zur Hauptreaktion. Anhand der bekannten optischen Eigenschaften von Edukt und Produkt kann der stereochemische Verlauf der Umlagerung abgeklärt werden: es handelt sich um eine neuartige, selektiv syn-verlaufende 1,2-Alkylwanderung, welche durch das intermediäre Auftreten eines hochreaktiven, nicht solvatisierten, jedoch konformativ definierten Carbeniumions erklärt wird.

Eine weitere Folge der grossen Reaktivität des Carbeniumions ist das Ausbleiben der Carboxylgruppen-Beteiligung bei der Bildung der Substitutionsprodukte. Die Beobachtung, dass vorwiegend Konfigurationsumkehr am Reaktionszentrum eintritt, kann auf einen sterischen Abschirmungseffekt durch das voluminöse Gegenion zurückgeführt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R.H. DeWolfe und W.G. Young, Chem. Rev. 56, 753 (1956).
- [2] A. Streitwieser, Jr., und W.D. Schaeffer, J. Amer. chem. Soc. 79, 2888 (1957).
- [3] C.G. Swain, C.B. Scott und K.H. Lohmann, J. Amer. chem. Soc. 75, 136 (1953).
- [4] R. Singer, Dissertation, München 1968.
- [5] J.G. Burr, Jr., J. Amer. chem. Soc. 75, 5008 (1953).
- [6] L.S. Ciereszko und J.G. Burr, Jr., J. Amer. chem. Soc. 74, 5431 (1952).
- [7] D.Y. Curtin und M.C. Crew, J. Amer. chem. Soc. 76, 3719 (1954).
- [8] J.H. Ridd, Quart. Rev. 15, 418 (1961).
- [9] E. Müller, H. Haiss und W. Rundel, Chem. Ber. 93, 1541 (1960).
- [10] J.R. Mohrig und K. Keegstra, J. Amer. chem. Soc. 89, 5492 (1967).
- [11] R. Huisgen und C. Rüchardt, Liebigs Ann. Chem. 601, 1 (1956).
- [12] E.H. White und D.J. Woodcock, in "The Chemistry of Amino Group", S. Patai, Ed. Interscience Publishers, London 1968, S. 440-483.
- [13] R.A. Moss, J. org. Chemistry 31, 1082 (1966).
- [14] H. Moll und R. Vuille, Helv. 52, 665 (1969).
- [15] R. Vuille, Dissertation, Universität de Lausanne 1970.
- [16] J.D. Roberts und C.M. Regan, J. Amer. chem. Soc. 74, 3695 (1952).
- [17] H. Dahn, H. Gold, M. Ballenegger, J. Lenoir, G. Diderich und R. Malherbe, Helv. 51, 2065 (1968).
- H. Dahn und M. Ballenegger, Helv. 52, 2417 (1969).
- [18] H. Dahn und H. Gold, Helv. 46, 983 (1963).
- [19] W.J. Albery und R.P. Bell, Trans. Farad. Soc. 57, 1942 (1961).
- [20] W. Kirmse und H.A. Rinkler, Liebigs Ann. Chem. 707, 57 (1967).
- [21] G.S. Hammond, J. Amer. chem. Soc. 77, 334 (1955).
- [22] W. Kirmse und H.A. Rinkler, Sitzungsber. der Ges. zur Beförderung der ges. Naturwissensch. Marburg 83/84 (1962), S. 547.
- [23] D.J. Cram und J.E. McCarty, J. Amer. chem. Soc. 79, 2866 (1957).
- [24] B.M. Benjamin, H.J. Schaeffer und C.J. Collins, J. Amer. chem. Soc. 79, 6160, (1957).
- [25] B.M. Benjamin, P. Wilder, Jr., und C.J. Collins, J. Amer. chem. Soc. 83, 3654 (1961).
- [26] B.M. Benjamin und C.J. Collins, J. Amer. chem. Soc. 83, 3662 (1961).

- [27] A. Streitwieser, Jr., *J. org. Chemistry* 22, 861 (1957).
- [28] R.A. Moss, D.W. Reger und E.M. Emery, *J. Amer. chem. Soc.* 92, 1366 (1970).
- [29] E.J. Corey, J. Casanova, Jr., P.A. Vatakencherry und R. Winter, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 169 (1963).
- [30] E.H. White und C.A. Elliger, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 165 (1967).
- [31] W.A. Noyes, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 28, 547 (1895).
- [32] F. Tiemann, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 33, 2935 (1900).
- [33] W.A. Noyes und C.G. Derick, *J. Amer. chem. Soc.* 31, 669 (1909).
- [34] W.A. Noyes und L.P. Kyriakides, *J. Amer. chem. Soc.* 32, 1064 (1910).
- [35] S. Nakamura, H. Umezawa und N. Ishida, *J. Antibiotics [Tokio] Ser.A* 14, 163 (1961).
- [36] H. Berger, H. Paul und G. Hilgetag, *Chem. Ber.* 101, 1525 (1968).
- [37] S.F. Birch, W.J. Oldham und E.A. Johnson, *J. chem. Soc.* 1947, 818.
- [38] W.H. Perkin, Jr., und H.A. Scarborough, *J. chem. Soc. (Transactions)* 1921, 1400.
- [39] K.T. Pospischill, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 31, 1950 (1898).
- [40] W.A. Noyes und R. de M. Taveau, *Amer. chem. J.* 32, 285 (1904).
- [41] H. Faigle und P. Karrer, *Helv.* 45, 73 (1962).
- [42] W. Koenigs und J. Hoerlin, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 26, 811 (1893).
- [43] W.A. Noyes und R.S. Potter, *J. Amer. chem. Soc.* 37, 189 (1915).
- [44] W.A. Noyes und R.S. Potter, *J. Amer. chem. Soc.* 34, 1067 (1912).
- [45] M. Delépine und M. Badoche, *Ann. Chim.* 17, 171 (1942).
- [46] H.R. Harrison, W.M. Haynes, P. Arthur und E.J. Eisenbraun, *Chem. & Ind.* 1968, 1568.
- [47] J.W. Brühl, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 26, 284 (1893).
- [48] R.A. Boissonnas, *Helv.* 34, 874 (1951).
- [49] J. Weinstock, *J. org. Chemistry* 26, 3511 (1961).
- [50] P.D. Bartlett, L.H. Knox und J.D. Roberts, *Org. Synthesis* 45, 14 und 55 (1965).
- [51] J. Bredt und R. May, *Chemiker-Zeitung* 34, 65 (1910).
- [52] J.E. Marsh und J.A. Gardner, *J. chem. Soc. (Transactions)* 69, 74 (1896).
- [53] G. Komppa, *Liebigs Ann. Chem.* 368, 126 (1909).
- [54] H. Moll, *Chimia* 20, 426 (1966).
- [55] S.J. Rhoades, J.K. Chattopadhyay und E.E. Waali, *J. org. Chemistry* 35, 3352 (1970).
- [56] H.K. Hall, Jr., *J. org. Chemistry* 28, 2027 (1963).
- [57] S. Noyce und J.S. Fessenden, *J. org. Chemistry* 24, 715 (1959).

- [58] E. Baggiolini, Dissertation ETH No 4433, Zürich 1969.
E. Baggiolini, H.P. Hamlow und K. Schaffner, J. Amer. chem. Soc. 92, 4906 (1970).
- [59] W.A. Noyes und C.G. Derick, J. Amer. chem. Soc. 32, 1061 (1910).
- [60] P. Guex, Travail de diplôme, Lausanne 1969.
- [61] P.K. Porter und W.A. Noyes, J. Amer. chem. Soc. 45, 2366 (1923).
- [62] W.A. Noyes und A.W. Homberger, J. Amer. chem. Soc. 32, 1665 (1910).
- [63] W.L. Meyer, A.P. Lobo und R.N. McCarty, J. org. Chemistry, 32, 1754 (1967).
- [64] M. Guisnet, P. Canesson und R. Maurel, Bull. Soc. chim. France 1970, 3566.
- [65] I. Fleming und D.H. Williams, "Spectroscopic Methods in Organic Chemistry", McGraw-Hill, London 1966.
- [66] L.L. McCoy und A. Zagalo, J. org. Chemistry 25, 824 (1960).
- [67] J. Meinwald und H.O. Klingele, J. Amer. chem. Soc. 88, 2071 (1966).
- [68] E.L. Eliel, "Stereochemistry of Carbon Compounds", Intern. Stud. Ed., McGraw-Hill, Tokio 1962.
- [69] G. Stork und R. Breslow, J. Amer. chem. Soc. 75, 3292 (1953).
- [70] H. Moll und L. Rodé, unveröffentlichte Arbeiten.
- [71] R. Kaiser, "Chromatographie in der Gasphase"; Band III, Teil 1, Tabellen zur Gaschromatographie; Band IV, Teil 2, Quantitative Auswertung; Hochschultaschenbücher-Verlag, Mannheim/Zürich, 2. Auflage 1969.
- [72] Beilstein 17, 455.
- [73] T.M. Lowry, J. chem. Soc. (Transactions) 73, 986 (1898).
- [74] Beilstein 2, 749.
- [75] S.R. Edminson und T.P. Hilditch, J. chem. Soc. (Transactions) 97, 223 (1910).
- [76] W.A. Noyes und G.S. Skinner, J. Amer. chem. Soc. 39, 2692 (1917).
- [77] "Organikum", VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 3. Auflage 1964; a) S. 461; b) S. 434.

LEBENS LAUF

Am 24. Oktober 1943 wurde ich als Tochter des Walter und der Charlotte Trepp-Burckhardt in Poschiavo (GR) geboren. 1945 zogen meine Eltern nach Chur, wo ich die städtische Primarschule und anschliessend das Gymnasium der Bündner Kantonsschule besuchte. Im Sommer 1963 legte ich dort die Maturitätsprüfung (Typ B) ab. Im gleichen Jahr begann ich mein Studium an der Abteilung für Chemieingenieure der Ecole Polytechnique de l'Université de Lausanne. Nach zwei Semestern in Lausanne setzte ich das Studium an der Abteilung für Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich fort, wo ich im Herbst 1967 mit dem Diplom als Chemikerin abschloss. Im Januar 1968 begann ich die vorliegende Promotionsarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Moll am organisch-chemischen Institut der Universität Lausanne. Während sechs Semestern war ich gleichzeitig als Assistentin im organisch-chemischen Praktikum tätig.

Juni 1971

Ursula Bünzli-Trepp

