

Synthese und Abbau des cyclischen Isopropylidenacylals der ^{14}C -markierten 2-(1'-Phenylisobutyl)-3-phenyl-cyclopropan-1,1-dicarbon-säure

(Zur Kenntnis organischer Lewissäuren, 17. Mitt.*)

Von

F. P. Schmook und O. E. Polansky

Aus dem Institut für Theoretische Chemie der Universität Wien
und dem Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr

(Eingegangen am 30. Mai 1969)

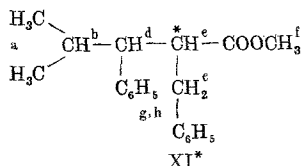
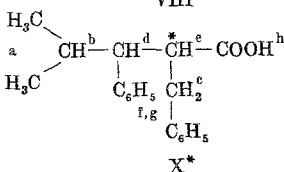
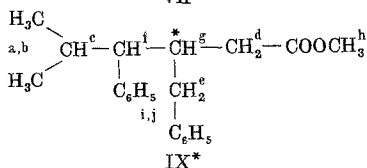
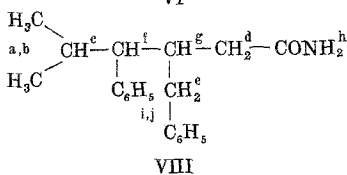
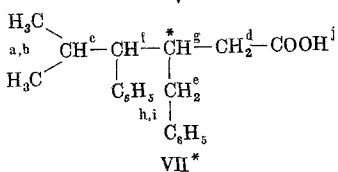
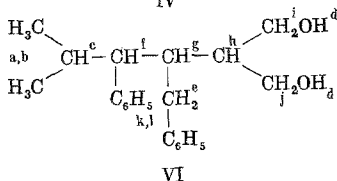
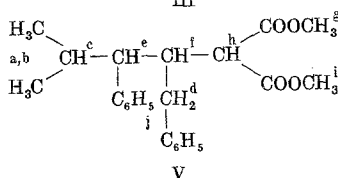
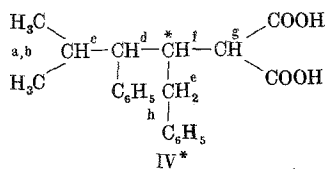
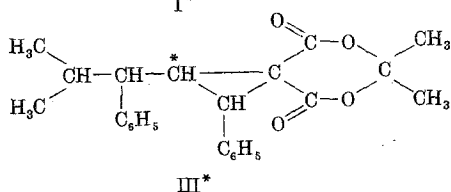
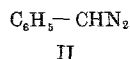
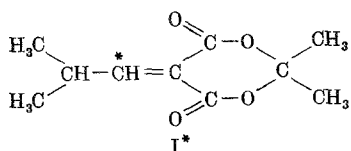
Die Synthese der ^{14}C -markierten Isobutyliden-Meldrumsäure (I*) bzw. die des cyclischen Isopropylidenacylals der 2-(1'-Phenylisobutyl)-3-phenyl-cyclopropanedicarbonsäure-(1,1) (III*) wird beschrieben. Letzteres wird einem gezielten Abbau unterworfen (s. Schema 1) und festgestellt, daß nur 0,47% der eingesetzten Aktivität in anderen als in der im Schema 1 mit (*) bezeichneten Positionen auftreten, die Reaktion von Phenyl-diazomethan (II) mit I in übersichtlicher Weise zu III führt. Die Strukturen der beim Abbau gebildeten, z. T. neuen Verbindungen wurden mit Hilfe chemischer Reaktionen, der Analyse sowie der IR- und NMR-Spektren sichergestellt.

Synthesis and Degradation of the Cyclic Isopropylidene Acylal of ^{14}C -Labelled 2-(1'-Phenylisobutyl)-3-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylic Acid (Organic Lewis Acids, XVII)

The synthesis of ^{14}C -labelled isobutylidene-Meldrum's-acid (I*) and of the cyclic isopropylidene acylal of 2-(1'-phenylisobutyl)-3-phenyl-cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid (III) is described. The latter is degraded (see scheme 1). Only 0,47% of the initial activity are found in other positions than that marked by the (*) in scheme 1. Therefore the reaction of phenyldiazomethane (II) with I* leading to III* proceeds in a distinct way. The structures of the mostly new products, which were obtained by degradation of III, were evaluated by means of chemical reactions, analysis, IR and NMR spectra.

* 16. Mitt.: F. P. Schmook und O. E. Polansky, Mh. Chem. **100**, 1631.

Wie wir in der vorhergegangenen Mitteilung¹ berichteten, bildet sich aus Isobutylylidenmeldrumsäure (I) und Phenylhydrazomethan (II) neben anderen Produkten das cyclische Isopropylidenacetal der 2-(1'-Phenyl-



isobutyl)-3-phenylcyclopropan-1,1-dicarbonsäure (III). Von allen Reaktionsprodukten, welche für ihre Bildung mehr als ein Molekül II je Molekül I benötigen, erscheint III in höchster relativer Ausbeute im Reaktionsgemisch. Da wir im Zusammenhang mit bestimmten, vorläufig noch nicht abgeschlossenen mechanistischen Überlegungen sicher sein wollten, daß

¹ F. P. Schmook und O. E. Polansky, Mh. Chem. **100**, 1631 (1969).

III in übersichtlicher Reaktion gebildet wird, führten wir die oben erwähnte Umsetzung¹ mit einer am Alkyliden-C-Atom (1') ¹⁴C-markierten Isobutylidenmeldrumsäure (I*) durch und bauten zwecks Lokalisierung der ¹⁴C-Radioaktivität das dabei isolierte III* ab, worüber hier kurz berichtet werden soll.

Für die Synthese von I* wurde die übliche Methode² insofern abgeändert, als der aus Isopropylmagnesiumbromid und ¹⁴CO₂ nach den von Currell und Fry³ bzw. Saunders und Stacey⁴ angegebenen Verfahren dargestellte Isobutylaldehyd-(carbonyl)-¹⁴C vorgelegt und mit einer stöchiometrischen Menge in Chloroform gelöster Meldrumsäure tropfenweise versetzt wurde. Dadurch war der Aldehyd stets im Überschuß, die unerwünschte Michael-Addition von Meldrumsäure an I unterdrückt und der ¹⁴C-markierte Aldehyd optimal ausgenützt; wir erhielten I* in 50% Ausbeute* mit einer Aktivität von 0,21 µC/mMol.

Um III* ebenfalls in günstigen Ausbeuten zu erhalten, führten wir die Umsetzung von I* mit II in Chloroform bei + 10° C durch; 28% Ausb.¹.

Tabelle 1. Aktivitätsverteilung in III*

C-Atom	Aktivität, % d. Th.	Fehlergrenze (± in % d. Th.)
1,2,3	0,08	0,02
4,6	0,05	0,03
7	0,33	0,03
8,9	0,005	0,01

Da die Methanolyse von III zu dem entsprechend substituierten Butyrolacton führt¹, bot sich für den Abbau von III* in erster Linie hydrogenolytische Spaltung des Cyclopropanringes⁵ und anschließende Verseifung des Acylalringes an. Bei der Hydrierung von III* an Pd/C (10%) in Eisessig liefen beide Reaktionen zugleich ab und wir erhielten in 77% Ausbeute die Dicarbonsäure IV*, deren einzelne C-Atome wir, wie im Schema 1 angegeben, bezeichnen. Die an ihnen lokalisierte Aktivität sowie deren einfacher statistischer Fehler sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Die alkalische Oxydation⁶ von IV mit KMnO₄ führte zu den die C-Atome 4 und 6 in der Carboxylgruppe enthaltenden inaktiven Benzoesäuren. Je größer dabei der hierbei angewandte Überschuß an KMnO₄

* Alle Ausbeuteangaben in % d. Th.

² P. Schuster, O. E. Polansky und F. Wessely, Mh. Chem. **95**, 53 (1964).

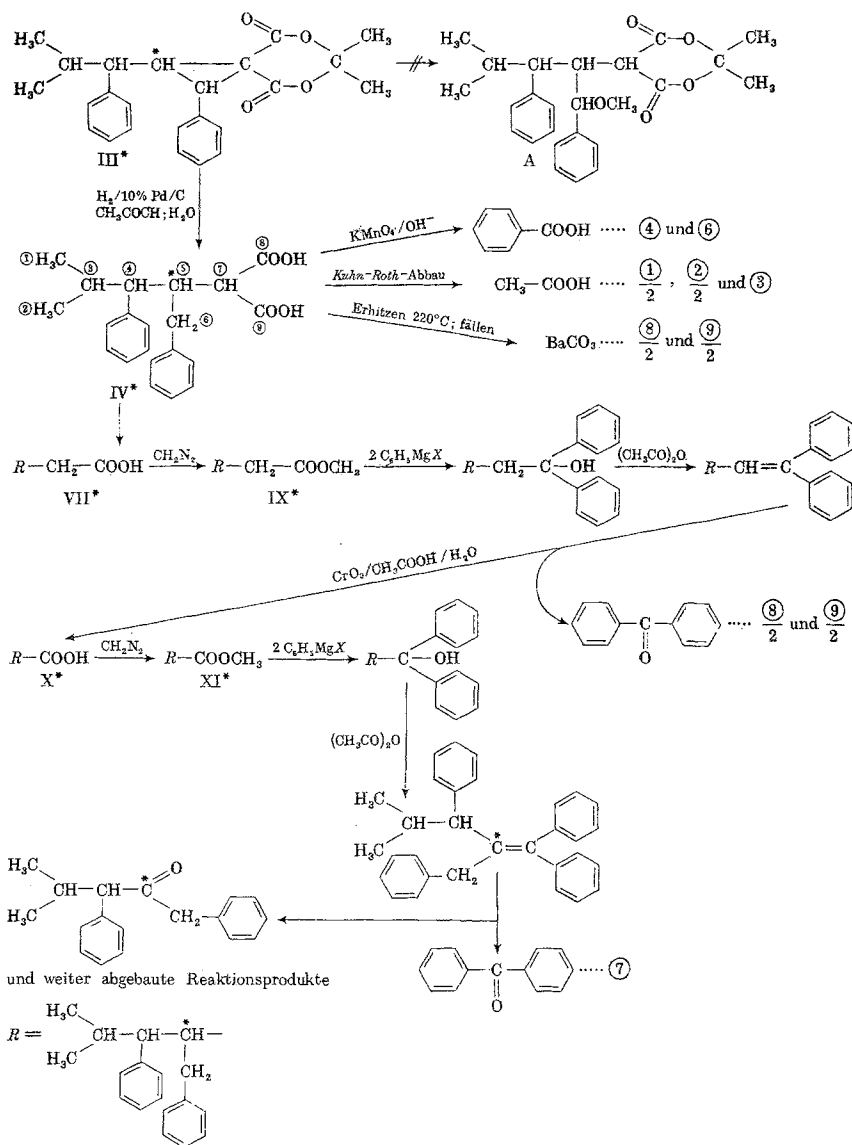
³ D. Currell und A. Fry, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 4377 (1956).

⁴ B. C. Saunders und J. Stacey, J. Chem. Soc. [London] **1948**, 1773.

⁵ G. Swoboda-Adametz, A. Eitel, J. Swoboda und F. Wessely, Mh. Chem. **95**, 1355 (1964).

⁶ G. Billek, O. Saiko und F. Wessely, Mh. Chem. **95**, 1376 (1964).

ist, um so reiner ist die isolierte Benzoesäure, aber um so geringer ist zugleich die Ausbeute; als optimal erwies sich die Anwendung der 1,5fachen stöchiometrischen Menge von KMnO_4 .



Der alkalische Permanganat-Abbau von III, welcher in heterogener Reaktion abläuft, lieferte nur unbefriedigende Resultate.

Die Isopropylgruppe mit den C-Atomen 1, 2 und 3 wurde nach *Kuhn* und *Roth*⁷ zur (ebenfalls inaktiven) Essigsäure abgebaut. Die im experimentellen Teil angegebene H_2SO_4 -Konzentration wurde durch zahlreiche Versuche als optimal ermittelt: bei höheren Konzentrationen tritt Verpuffen ein, welches die Ausbeute an Essigsäure stark vermindert, bei niedrigeren Konzentrationen sinkt die Ausbeute ebenfalls stark ab. Die durch Wasserdampfdestillation abgetrennte Essigsäure wurde acidimetrisch bestimmt (s. exper. Teil, 13 c).

Der Versuch, IV mit Butylnitrit in die entsprechend substituierte α -Ketocarbonsäure überzuführen⁸, mißlang, vermutlich wegen sterischer Hinderung. Auch der mit Diazomethan aus IV erhaltene Dimethylester V reagierte nicht mit Butylnitrit. Ebenso verlief der Versuch, den Ester V mit NaOCH_3 und CH_3J umzusetzen, ergebnislos.

Trotz Anwendung verschiedener Methoden gelang es ferner nicht, die Carboxylgruppen von V zu Methylgruppen zu reduzieren: es gelang nur, das 1,3 Glykol VI durch Umsetzung mit LiAlH_4 in 76% Ausbeute herzustellen; die weiteren Reaktionen verliefen aber unübersichtlich. Der Versuch, IV partiell zu Phenylelessigsäure (mit den C-Atomen 5 und 6) zu oxydieren, verlief erfolglos.

Die thermische Decarboxylierung (200—220° C, 90% Ausbeute) von IV* im Stickstoffstrom und Auffangen des entstandenen CO_2 in Barytlauge gestattet festzustellen, daß an den C-Atomen 8 und 9 keine Aktivität lokalisiert ist; die gleiche Reaktion (zweckmäßigerweise bei 140—170° C, 97% Ausb.) führt zu der Monocarbonsäure VII*. Der *Schmidtsche* Azidabbau von VII führt in unübersichtlicher Weise zu einer sehr komplexen, nicht weiter verwertbaren Reaktionsmischung. Über ein solches Versagen des *Schmidtschen* Abbaus wurde bereits früher von anderen Autoren berichtet⁶.

Auch der *Hofmannabbau* war nicht zielführend: wir erhielten das Amid VIII in 65% Ausb., konnten es aber nicht weiter zur Reaktion bringen.

Als erfolgreich für den weiteren Abbau von VII* erwies sich die Umsetzung mit Diazomethan zum Methylester IX*, welcher sich nach *Barbier—Wieland*⁹ glatt zur deshomologen Monocarbonsäure X* abbauen ließ. Ahermalige Anwendung dieses Verfahrens bei erhöhter Temperatur (100° C) auf X* (über den Methylester XI*) gestattete die Isolierung des C-Atoms 7 als Benzophenon (Streuaktivität von 0,33%) in infolge der Reaktionsbedingungen schlechter Ausbeute. Die *Schmidtsche* Abbaumethode versagte auch bei X.

⁷ R. Kuhn und H. Roth, Ber. dtsch. Chem. Ges. **66**, 1274 (1933).

⁸ R. H. Barey und W. H. Hartung, J. Org. Chem. **12**, 460 (1947).

⁹ a) J. F. Lane und E. S. Wallis, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 1674 (1941);
b) R. H. Mazur, W. N. White, D. A. Semenow, C. C. Lee, M. S. Silver und J. D. Roberts, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 4390 (1959).

Somit konnten alle C-Atome bis auf C-5 durch geeignete Abbau-schritte isoliert werden. Da alle diese Abbauprodukte, abgesehen von geringfügigen Streuaktivitäten, inaktiv waren — die Summe der an den C-Atomen 1 bis 4 und 6 bis 9 lokalisierten Aktivität beträgt nicht mehr als 0,47% —, müssen wir schließen, daß die gesamte eingesetzte Aktivität am C-Atom 5 lokalisiert ist. Dies wird durch den Umstand gestützt, daß die Zwischenprodukte des Abbaus IV*, VII*, IX*, X* und XI* die volle molare Aktivität enthielten. Für die eingangs erwähnte Frage ergibt sich somit, daß die Reaktion von II mit I* in übersichtlicher Weise zu III* führt.

Die oben erwähnten Umsetzungen stellen Hinweise auf die Konstitution der beim Abbau erhaltenen neuen Verbindungen dar. Darüber hinaus haben wir von allen isolierten Verbindungen die IR- und NMR-Spektren erhoben, welche in Tab. 2 und 3 wiedergegeben sind.

Tabelle 2. Lage einiger Banden im IR [cm⁻¹]

Verbindung	Lsgsm.	Carbonyl	Phenyl	Isopropyl	andere Gruppen
IV	KBr	1710 (m) 1735 (s)	1600	1362 1382	Hydroxyl: durch H ₂ O überdeckt
V	CCl ₄	1737 (s) 1757 (m)	1598	1363 1383	
VI	CHCl ₃		1590	1363 1382	Hydroxyl: 3570 (w, scharf) 3615 (m, scharf) 3520 (m, breit)
	KBr		1597	1365 1383	Hydroxyl: durch H ₂ O überdeckt
VII	CCl ₄	1706 (s)	1598	1362 1382	Hydroxyl: 2650—3000
VIII	CHCl ₃	1675 (s)	1595	1360 1380	Amidbande: 3170 (m) 3300 (Schulter) 3410 (s)
	KBr	1650 (s)	1599	1360 1380	Amidbande: 3395 (s) 3515 (s) beide z. T. durch H ₂ O überdeckt
IX	CCl ₄	1736 (s)	1597	1360 1380	
X	CCl ₄	1705 (s)	1596	1362 1382	Hydroxyl: 2650—3000
XI	CCl ₄	1734 (s)	1595	1360 1380	

Im einzelnen ist zu den NMR-Spektren zu bemerken: die Signale der Methylprotonen der Isopropylgruppierung und die der aromatischen Protonen liegen in allen Verbindungen separiert vor. Die Methylprotonen

Tabelle 3. Zuordnung der NMR-Signale*

Verbindung	Proton	δ [ppm]	Int.	Mult.	J [Hz]	Lsgsm., Bem.
IV	a (b)	0,61	3	(2)	$J_{ac} = 6,0$	$D_2O/K_2CO_3^{**}$
	b (a)	0,95	3	(2)	$J_{bc} = 6,0$	
	c	1,83	1	(M)		
	d, e	$\sim 2,7$	3	(M)		
	f, g	3,28	2	(M)		
	h	7,29	10	(M)		
V	a (b)	0,74	3	(2)	$J_{ac} = 6,2$	CCl_4
	b (a)	1,05	3	(2)	$J_{bc} = 6,2$	
	c	2,16	1	(M)		(breit)
	d, e,	2,5—3,0	3	(M)		
	g (i)	3,27	3	(1)		überlagert mit g (i)
	h	$\sim 3,3$	2	(?)		
	i (g)	3,52	3	(1)		
	j	7,17	10	(~ 1)		
	a (b)	0,76	3	(2)	$J_{ac} = 6,2$	CCl_4
	b (a)	1,00	3	(2)	$J_{bc} = 6,2$	
VI	c	1,7—2,4	1	(M)		überlagerte Multipletts
	d ***	2,13	2	(1)		
	e, f, g, h	2,2—3,1	5	(M)		
	i (j)	3,53	2	(2)	$J = 6,0$	
	j (i)	3,65	2	(M)		{ überlagerte Multipletts
	k (l)	7,18	5	(1)		
	l (k)	7,23	5	(1)		
	a (b)	0,78	3	(2)	$J_{ac} = 5,7$	CCl_4
	b (a)	1,13	3	(2)	$J_{bc} = 5,7$	
	c, d	1,7—2,3	3	(M)		{ überlagerte Multipletts
VII	e	2,45	2	(AB?)		
	f, g	2,5—3,1	2	(M)		
	h (i)	7,14	5	(1)		
	i (h)	7,23	5	(1)		überlagerte Multipletts
	j	11,78	1	(1)		
	a (b)	0,73	3	(2)	$J_{ac} = 6,2$	$CDCl_3$
	b (a)	1,15	3	(2)	$J_{bc} = 6,2$	
	c, d	1,5—2,1	3	(M)		überlagerte Multipletts
	e	2,45	2	(AB?)		
	f, g	2,7—3,2	2	(M)		sehr breit †
VIII	h	5,55	2	(2)		
	i (j)	7,18	5	(1)		
	j (i)	7,26	5	(1)		

Fortsetzung (Tabelle 3)

Verbindung	Proton	δ [ppm]	Int.	Mult.	J [Hz]	Lsgsm., Bem.
IX	a (b)	0,75	3	(2)	$J_{ac} = 5,7$	CCl ₄
	b (a)	1,10	3	(2)	$J_{bc} = 5,7$	
	c, d	1,7—2,2	3	(M)		überlagerte Multipletts
	e	um 2,45	2	(AB?)		
	f, g	2,5—3,1	2	(M)		
	h	3,53	3	(1)		
	i (j)	7,09	5	(1)		
	j (i)	7,18	5	(1)		
X	a	0,86	6	(2)	$J_{ab} = 6,6$	CCl ₄ breit
	b	1,97	1	(M)		
	c	2,58	2	(2)	$J_{ce} = 6,6$	
	d, e	2,7—3,4	2	(M)		
	f (g)	7,10	5	(1)		
	g (f)	7,24	5	(1)		
	h	11,67	1	(1)		
XI	a	0,81	6	(2)	$J_{ab} = 6,6$	CCl ₄ breit
	b	1,84	1	(M)		
	c	2,54	2	(2)	$J_{ce} = 7,2$	
	d, e	2,7—3,3	2	(M)		
	f	3,44	3	(1)		
	g (h)	7,09	5	(M)		
	h (g)	7,24	5	(M)		

* Bezüglich der Bezeichnung der Protonen siehe Formeltafel.

** Die chemischen Verschiebungen hängen von der (willkürlich gewählten und nicht näher bestimmten) Konzentration an K₂CO₃ ab. Die angegebenen δ -Werte sind nicht korrigiert.*** Verschwundet in D₂O-Lösung.† Aufspaltung in zwei Teilsignale angedeutet: $\Delta \bar{\nu} \approx 30$ [Hz].

geben zu zwei Dubletts Anlaß, lediglich bei X und XI fallen diese zusammen. Die Signale der aromatischen Protonen sind — abgesehen von IV in D₂O/K₂CO₃ — gering, aber deutlich im Intensitätsverhältnis 5 : 5 getrennt. Die Signale der Methin- und Methylenprotonen überlappen sich in einigen Fällen (V, VI, VII, VIII, IX), wodurch zwar die Zuordnung der Einzelsignale erschwert, die strukturanalytische Auswertung der betreffenden Spektren aber nicht wesentlich beeinträchtigt wird. Die letztere wird außerdem durch die kombinierte Auswertung der Spektren verschiedener funktioneller Säurederivate (z. B. Carbonsäure VII, Amid VIII, Methylester IX) erleichtert und gestützt.

Die IR-Spektren stehen mit der Struktur der hier beschriebenen Verbindungen im Einklang. Das Signal der Isopropylgruppe spaltet mit $\Delta \nu \approx 18$ bis 20 cm^{-1} auf. Die Absorption der Phenylgruppen (1590 bis 1600 cm^{-1}) ist deutlich zu erkennen.

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden auf einem IR-Spektrometer Infracord 237 der Firma Perkin Elmer gemessen; zur Untersuchung kamen etwa 1proz. Lösungen in CCl_4 oder CHCl_3 (Schichtdicke von 0,1 mm) bzw. KBr-Preßlinge.

Die Kernresonanzspektren wurden mit einem Kernresonanzspektrometer A-60 A der Firma Varian, Palo Alto, aufgenommen (*TMS* als innerer Standard).

Die Aktivitätsmessungen der radioaktiven Proben wurden mit einem Flüssig-Szintillationszähler (Liquid scintillation counter 720; Nuclear Chicago) durchgeführt. Die Zählausbeute wurde mit Hilfe von Eichkurven aus dem Kanalverhältnis ermittelt. Als Szintillatoren wurden 2,5-Diphenyloxazol (*PPO*) und 1,4-Di-(5'-phenyl-oxazol-2'-yl)-benzol (*POPOP*) verwendet.

Die potentiometrische Titration von IV wurde mit einem selbstregistrierenden Titrator, Type SBR 2 b, der Firma Radiometer, Kopenhagen, durchgeführt.

Alle Schmelzpunkte wurden mit einem *Kofler*-Heiztisch-Mikroskop der Firma Reichert bestimmt und sind unkorrigiert.

Die bei der Kugelfrohrdestillation angegebenen Temperaturen sind die des Luftbades.

1. Isobutyraldehyd-(carbonyl- ^{14}C)^{3, 10}

a) Isobuttersäure-(carboxyl- ^{14}C)

985 mg Isopropylbromid (8 mMol) wurden mit 220 mg Magnesium (9 mMol) in 50 ml absol. Äther zum Grignard-Reagens umgesetzt. Der Kolben wurde an den Manifold angeschlossen, gekühlt und auf 10^{-3} Torr evakuiert, mit Stickstoff kurz belüftet, abermals evakuiert und mit flüssigem N_2 eingefroren. Dann wurde das $^{14}\text{CO}_2$ aus einer Mischung von 985 mg BaCO_3 und 1 mg $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ (42 mC/mMol; das entspricht 0,21 mC) mit conc. H_2SO_4 entwickelt. Nach vollständiger Kondensation des $^{14}\text{CO}_2$ in dem das Grignard-Reagens enthaltenden Kolben wurde dieser durch Schließen des verbindenden Hahnes vom Manifold abgetrennt. Nach dem langsamen Aufwärmen auf -20°C wurde bei dieser Temperatur $\frac{1}{2}$ Stunde carboxyliert, dann die Reaktionsmischung mit Eis und verd. HCl hydrolysiert. Nach mehrmaliger Extraktion mit Äther und Reextraktion mit verd. NaOH wurde das gebildete Natriumisobutyrat zur Trockne abgedampft und mit 50 g reiner Isobuttersäure eine Stunde auf Rückfluß gehalten. Die radiochemische Ausbeute betrug 56%.

b) α -Bromisobuttersäureäthylester-(carboxyl- ^{14}C)

Zu der aus a) erhaltenen Isobuttersäure-(carboxyl- ^{14}C) und 6,3 g rotem Phosphor wurden 100 ml Brom langsam zugegeben¹¹. Das rohe Bromsäurebromid setzten wir mit absol. Äthanol zum Ester um (Vakuumdestillation; 85% Ausb.).

¹⁰ M. Calvin und C. Heidelberger, *Isotopic Carbon*, p. 178; Wiley: New York 1949.

¹¹ J. Volhard, *Ann. Chemie* **242**, 161 (1887).

c) *Methacrylsäureäthylester-(carboxyl-¹⁴C)*

95,5 g α -Bromisobuttersäureäthylester-(carboxyl-¹⁴C) wurden mit 142 g destill. N,N-Diäthylanilin nach *Auwers* und *König*¹² zum Methacrylsäureäthylester-(carboxyl-¹⁴C) umgesetzt. Das gebildete Produkt wurde über eine kurze Kolonne großen Querschnitts destilliert und durch fraktionierte Vakuumdestillation gereinigt (56% Ausb.).

d) *Methallylalkohol-(carbinol-¹⁴C)*

31,3 g Methacrylsäureäthylester-(carboxyl-¹⁴C) wurden zu 7,5 g LiAlH₄ in 300 ml absol. Äther bei 0° C unter Rühren zugetropft und nach dem Ende der Reaktion nach den Angaben der Literatur⁴ hydrolysiert und aufgearbeitet. Die Destillation über eine wirksame Kolonne lieferte 9,5 g Methallylalkohol-(carbinol-¹⁴C) (50% Ausb.).

e) *Isobutyraldehyd-(carbonyl-¹⁴C)*

9,5 g Methallylalkohol-(carbinol-¹⁴C) wurden mit 40 ml 12proz. H₂SO₄ durch 3stdg. Erwärmen zum Isobutyraldehyd-(carbonyl-¹⁴C) umgelagert⁴. Ausb. 7,0 g (73%; 0,21 μ C/mMol).

2. *Isobutyliden-Meldrumsäure-1'-¹⁴C (I*)*

7 g Isobutyraldehyd-(carbonyl-¹⁴C) wurde mit 50 ml trockenem CHCl₃ versetzt, eine Lösung von 0,3 ml Piperidin und 0,9 ml CH₃COOH in etwas CHCl₃ zugegeben und darauf eine Lösung von 12 g Meldrumsäure in 25 ml CHCl₃ langsam zugetropft. Das gebildete Wasser wurde durch azeotrope Destillation laufend entfernt (Wasserabscheider). Die Aufarbeitung und Reinigung erfolgte nach den Angaben der Literatur². Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser und darauffolgendem Trocknen ergaben sich 9,78 g Isobutyliden-Meldrumsäure-(1'-¹⁴C) (50% Ausb. 0,21 μ C/mMol).

Die radiochemische Ausbeute an I* (bezogen auf Ba¹⁴CO₃) betrug hiermit etwa 5%.

3. *2-(1'-Phenyl-isobutyl)-3-phenyl-cyclopropan-1,1-dicarbonsäure-isopropylidenacylal-(2-¹⁴C) (III*)*

Dieses Produkt wurde nach den Angaben der vorhergegangenen Mitteilung¹ aus I* und II in CHCl₃ dargestellt und gereinigt.

5,15 g III* (28,5% Ausb.; 0,21 μ C/mMol).

4. *2-Benzyl-3-phenyl-4-methylpentan-1,1-dicarbonsäure-(2-¹⁴C) (IV*)*

5,10 g (13,5 mMol), in 150 ml Eisessig suspendiert, und mit 200 mg 10proz. Pd/C-Katalysator versetzt, nahmen innerhalb von 5 Stdn. bei Zimmer-temp., in der Schüttelente hydriert, 14,8 mMole H₂ auf. Dann wurde der Katalysator abfiltriert, nachgewaschen und die klare Lösung unter vermindertem Druck abgedampft. Zur Entfernung letzter Reste von Eisessig wurde mehrmals mit CCl₄ abgedampft. Rohes IV* wurde in Diisopropyläther (*DIPÄ*) gelöst, die Lösung mit Aktivkohle gereinigt und mit dem gleichen Volumen Petroläther (*PÄ*) versetzt. Bei -20° C fällt 3,50 g IV* (76% Ausb.; 0,21 μ C/mMol; Schmp.: 168—183° C) aus.

Das Produkt decarboxyliert ab etwa 140° C sehr leicht, was den schlechten Schmelzpunkt erklärt; den Spektren nach war das Produkt rein.

¹² K. *Auwers* und F. *König*, Ann. Chemie **496**, 42 (1932).

Die potentiometrische Titration von IV ergab folgende Werte (in 50proz. wäbr. Methanol): $pK_{L'1}$: 4,05; $pK_{L'2}$: 6,65.

Analyse einer inaktiven, weiter gereinigten Probe:

$C_{21}H_{24}O_4$. Ber. C 74,09, H 7,11. Gef. C 73,70, H 6,95.

5. *2-Benzyl-3-phenyl-4-methyl-pentan-1,1-dicarbonsäure-dimethylester* (V)

2,70 g IV wurden mit äther. Diazomethanlösung verestert. Kugelrohrdestillation: 150–160° C/0,01 Torr. Umkristallisation aus $DIP\ddot{A}/P\ddot{A}$ (1 : 2): 2,70 g V (91% Ausb.; Schmp.: 82–86° C).

$C_{23}H_{28}O_4$. Ber. C 74,97, H 7,66. Gef. C 74,98, H 7,65.

6. *2-(1'-Benzyl-3'-methyl-2'-phenyl-butyl)-propan-1,3-diol* (VI)

Zu einer Suspension von 2,2 g $LiAlH_4$ in 50 ml absol. THF wurde 1 g V, in 30 ml absol. THF gelöst, zuge tropft, 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht und nach¹³ aufgearbeitet. Kristallisation aus $DIP\ddot{A}/P\ddot{A}$ 1 : 1 (–20° C) ergab 560 mg VI (76% Ausb.; Schmp.: 110–112° C).

$C_{21}H_{28}O_2$. Ber. C 80,73, H 9,03. Gef. C 80,51, H 8,82.

7. *3-Benzyl-4-phenyl-5-methyl-capronsäure-(3-¹⁴C)* (VII*)

2,30 g IV* wurden im Kugelrohr 30 Min. auf 140–160° C erhitzt. Nach dem Abklingen der lebhaften CO_2 -Entwicklung wurde die Temp. einige Min. auf 170° C erhöht. Aus dem abgekühlten Gemisch destilliert bei 145–165° C/0,01 Torr ein lichtgelbes Rohprodukt über. Kristallisation aus etwa 5 ml $P\ddot{A}$ (–20° C) ergab 1920 mg VII* (97% Ausb.; Schmp.: 115–118° C; 0,21 μ C/mMol).

Ein inaktives Vergleichspräparat wurde auch analysiert:

$C_{20}H_{24}O_2$. Ber. C 80,97, H 8,16. Gef. C 81,12, H 7,96.

8. *3-Benzyl-4-phenyl-5-methyl-capronamid* (VIII) (modifiziert nach⁶)

400 mg VII und 2 ml reines $SOCl_2$ wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 3 Stdn. bei 90° C gehalten (Steigrohr), und anschließend das überschüssige Reagens abgepumpt. Das Gemisch aus rohem Säurechlorid, 5 ml absol. Benzol und 3 ml konz. NH_3 wurde unter Eiskühlung 1 Stde. stark gerührt. Nach dem Aufnehmen in Äther wurde die organische Phase mit Wasser gewaschen, darauf getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Umkristallisation aus $DIP\ddot{A}/P\ddot{A}$ (1 : 2) (Aktivkohle) lieferte 260 mg VIII (65% Ausb.; Schmp.: 124–126° C).

$C_{20}H_{25}NO$. Ber. C 81,31, H 8,53, N 4,74.

Gef. C 81,23, H 8,57, N 4,72.

9. *3-Benzyl-4-phenyl-5-methyl-capronsäure-(3-¹⁴C)-methylester* (IX*)

1900 mg VII* wurden mit äther. CH_2N_2 -Lösung verestert. Kugelrohrdestillation bei 110–140° C/0,01 Torr lieferte 1950 mg IX* (98% Ausb.; Schmp.: 64–66° C; 0,21 μ C/mMol).

Die Analyse eines inaktiven Vergleichspräparates ergab folgende Werte:

$C_{21}H_{26}O_2$. Ber. C 81,25, H 8,44. Gef. C 81,20, H 8,39.

¹³ A. Stephen und F. Wessely, Mh. Chem. 98, 184 (1967).

10. *Barbier—Wieland-Abbau*^{9a} des Esters IX* zur deshomologen Säure 2-Benzyl-3-phenyl-4-methyl-valeriansäure-(2-¹⁴C) (X*)

1400 mg IX* wurden in 15 ml absol. Benzol gelöst und zu einer aus 11,3 g destill. Brombenzol und 1,85 g Mg in 50 ml absol. Äther bereiteten Grignard-Lösung unter Eiskühlung und Rühren (Magnetrührer) zugetropft. Dann wurde zunächst 2 Stdn. bei 60—70° C Badtemp. gekocht, darauf weitere 25 ml absol. Benzol zugegeben und während weiterer 2 Stdn. durch Erwärmen auf 90—95° C die Lösungsmittel unter Feuchtigkeitsausschluß und weiterem Rühren fast vollständig entfernt. Nach 2stdg. Erhitzen auf 100° C wurde der Rückstand noch warm in absol. Benzol gelöst und über NH₄Cl/Eis gegossen. Das gebildete Produkt wurde mit Benzol extrahiert, getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und der nicht umgesetzte Ester durch 2stdg. Kochen unter Rückfluß mit äthanol. 0,5*n*-KOH verseift. Nach Abdampfen des Äthanol unter vermindertem Druck nahmen wir den Rückstand mit Benzol und Wasser auf. Die organische Phase wurde mehrmals zur Entfernung der anorg. Salze und des Anions von VII* gewaschen, filtriert und anschließend zwecks Entfernung von Diphenyl mit Wasserdampf destilliert (6 Stdn.); der Rückstand wurde abermals in Benzol aufgenommen, getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

Das rohe Diphenylcarbinol wurde dann 30 Min. mit 10 ml Ac₂O unter Rückfluß gekocht, hierauf wurde zur Trockene abgedampft und wie üblich^{9a} weiter behandelt.

Zur Lösung des so erhaltenen Olefins in 15 ml reinem Eisessig (destill. über KMnO₄) wurde bei 15° C unter Rühren innerhalb 30 Min. eine Lösung von 1,45 g CrO₃ in 1,2 ml Wasser und 2,8 ml Eisessig zugetropft, nach 30 Min. weiteren Rührens der CrO₃-Überschuß mit wäßr. Hydrazinhydrochloridlösung zerstört (Temp. unter + 10° C) und die Säure X* aus der reduzierten Lösung nach den Angaben der Literatur^{9a} isoliert. Kugelrohrdestillation: 170° C/0,01 Torr; umkristallisiert aus wenig P₂O₅: 470 mg X* (37% Ausb.; Schmp.: 117—121° C; 0,21 µC/mMol).

Ein inaktives Präparat wurde analysiert:

C₁₉H₂₂O₂. Ber. C 80,81, H 7,85. Gef. C 81,01, H 7,69.

11. 2-Benzyl-3-phenyl-4-methyl-valeriansäuremethylester-(2-¹⁴C) (XI*)

X* wurde mit äther. CH₂N₂-Lösung verestert; Kugelrohrdestillation (110—130° C/0,01 Torr) ergab 485 mg XI* (98% Ausb.; 0,21 µC/mMol).

Die Analyse eines inaktiven Vergleichspräparats ergab folgende Werte:

C₂₀H₂₄O₂. Ber. C 80,97, H 8,16. Gef. C 80,92, H 8,10.

12. *Barbier—Wieland-Abbau des Esters XI**

Hier wurde wie beim Abbau des Esters IX* vorgegangen. Das nach der Dehydratisierung des Diphenylcarbinols entstandene tetrasubstituierte Äthylen wurde in 15 ml reinem Eisessig gelöst, die Lösung auf 100° C erwärmt und 2,5 g festes CrO₃ im Verlauf einer Stunde portionsweise zugegeben. Dann wurde noch 15 Min. auf 100° C gehalten und darauf mit 100 ml Wasser verdünnt. Nach Reduktion des CrO₃-Überschusses wurde mit Äther aufgenommen. Die durch mehrmaliges Waschen mit Wasser gereinigte äther. Phase wurde mit gesätt. NaHCO₃-Lösung entsäuert, über wasserfr. K₂CO₃ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die fraktionierte Destillation

(100—180° C/1 Torr) im liegenden Rohr¹⁴ lieferte eine größere Anzahl von Produkten. Aus der leichtflüchtigen Fraktion wurde Benzophenon als Phenylhydrazon (50 mg; 11% Ausb.; Schmp. und Misch-Schmp.: 135—136° C) isoliert.

13. *Abbau der aktiven Substanz IV** (Die Bezeichnung der einzelnen C-Atome ist aus dem Schema 1 zu ersehen)

a) *Gewinnung der C-Atome 8 und 9*

113 mg IV* (0,21 μ C/mMol) wurden in einer geschlossenen Apparatur bei 200—220° C decarboxyliert und das gebildete CO₂ als BaCO₃ gefällt: 59 mg BaCO₃ (90% Ausb.). Abgewogene Mengen wurden in einem thixotropen Gel (kolloidale Kieselsäure und 15 ml Toluol-Szintillator) durch Umschütteln gleichmäßig verteilt und die Aktivität gemessen. Aktivitätssumme C-8 und C-9 = 24 dpm/mMol $\pm$ 44 dpm, d. s. 0,005 $\pm$ 0,009%.

b) *Gewinnung der Atome C-4 und C-6*

121 mg IV* (0,21 μ C/mMol), in 10 ml 2*n*-NaOH gelöst, wurden mit 850 mg KMnO₄ (gelöst in 20 ml Wasser) während 15 Min. portionsweise versetzt und 15 Stdn. am Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen wurde langsam mit verd. HCl angesäuert (CO₂-Entwicklung) und dann tropfenweise mit salzsaurer Hydrazinhydrochloridlösung bis zur vollständigen Reduktion des MnO₂ versetzt. Nach dreimaliger Ätherextraktion wurde die organische Phase getrocknet, abgedampft, in ein liegendes Rohr¹⁴ übergeführt und bei 110—120° C/10 Torr sublimiert. Die Rohausbeute betrug 40 mg (47%). Zur weiteren Reinigung wurde zunächst aus Wasser, dann aus Benzol umkristallisiert und hierauf nochmals sublimiert.

Krist. aus 1. Sublimation	5890 dpm/mMol
Umkrist. aus Wasser	920 dpm/mMol
Umkrist. aus Benzol	364 dpm/mMol
Krist. aus 2. Sublimation	110 dpm/mMol

Da aus 1 Mol IV zwei Mole Benzoesäure entstehen, sind für die Aktivitätsberechnung diese Werte zu verdoppeln. Aktivitätssumme C-4 und C-6: 0,05 $\pm$ 0,03%.

c) *Bestimmung der Atome C-1, C-2 und C-3*

200 mg IV* (0,21 μ C/mMol) wurden zu einer abgekühlten Mischung aus 5 g CrO₃, 18 ml H₂O und 15 g konz. H₂SO₄ (p. A.) gegeben und im Verlauf von 1 Stde. langsam erwärmt (siehe auch Textteil). Nach 6stdg. Kochen unter Rückfluß wurde gekühlt, die überschüssige Chromsäure mit Hydrazinsulfatlösung reduziert und das Gemisch mit Wasserdampf destilliert. Die gebildete Essigsäure geht in den ersten 150 ml Destillat über; Titration (Phenolphthalein): 5,05 ml *n*/10-NaOH (86% Ausb.).

Nach der Neutralisation wurde unter vermindertem Druck abgedampft, der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst und mit 100 mg α -Naphthylaminhydrochlorid und 300 mg N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimidhydrochlorid¹⁵ versetzt. (Das gebildete α -Acetamidonaphthalin eignet sich

¹⁴ G. Billek, Atompraxis 4, 371 (1958).

¹⁵ E. Leete, H. Gregory und E. G. Gross, J. Amer. Chem. Soc. 87, 3475 (1965).

ganz besonders für die Zählung im liquid-scintillation counter¹⁶.) Dann wurde 15 Min. gerührt, 1 Stde. auf 0° C gekühlt, filtriert, das Produkt bei 60° C getrocknet und bei 140° C/0,01 Torr im liegenden Rohr sublimiert. Umkristallisation aus Benzol/*P* $\ddot{A}$ ergab 55 mg α -Acetamidonaphthalin (59% Ausb.). Dieses Produkt wurde nochmals sublimiert und aus *DIP* $\ddot{A}$ /CHCl₃ umkristallisiert.

Kristalle aus Benzol/ <i>P</i> $\ddot{A}$	633 dpm/mMol
Subl. bei 140° C/0,01 Torr	429 dpm/mMol
Krist. aus <i>DIP</i> $\ddot{A}$ /CHCl ₃	362 dpm/mMol

Einbaurate in $\frac{1}{2}$ C-1, $\frac{1}{2}$ C-2 und C-3 = $0,08 \pm 0,02\%$.

d) Gewinnung des Atoms C-7 (als Benzophenon)

Nach Veresterung der Säure X* zum Methylester XI* und darauffolgendem *Barbier—Wieland*-Abbau wurde das Benzophenon, das C-7 enthält, wie unter 12. gewonnen. Das gereinigte Phenylhydrazon wurde mit konz. HCl gespalten und das freigesetzte Benzophenon im liegenden Rohr bei 150° C/0,1 Torr destilliert. Zur Aktivitätsbestimmung wurden einige Milligramm der am leichtesten flüchtigen Anteile eingewogen und auf die übliche Art gemessen. Die Aktivität betrug 1550 dpm/mMol; das sind $0,33 \pm 0,03\%$.

Dieser relativ hohe Wert dürfte darauf zurückgehen, daß das aktive Bruchstück des gespaltenen Olefins nur wenig höher siedet.

Wir danken Frl. *H. Jager*, Frl. *H. Martinek* und Herrn *W. Zemann* für die Aufnahme der NMR- und IR-Spektren sowie Herrn *H. Bieler* für die Durchführung der Elementaranalysen.

¹⁶ *J. B. Conant* und *A. Blatt*, J. Amer. Chem. Soc. **50**, 555 (1928).