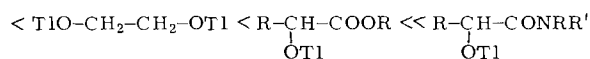
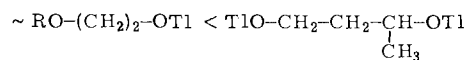
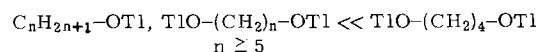
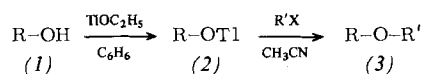


Alkylierung von Tl^I-Alkoholaten. Eine nützliche Variante der Williamson-Synthese

Von Hans Otto Kalinowski, Dieter Seebach und Gerhard Crass[*]

Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über asymmetrische Synthesen mit Hilfsstoffen aus Weinsäure^[1] benötigen wir eine einfache, möglichst selektive, milde und racemisierbare Asymmetriezentren unberührt lassende Methode der Verätherung von OH-Gruppen in Alkoholen (1) mit langkettigen Alkylhalogeniden. Hierzu fanden wir weder die Kombination NaH/RX noch die klassische Ag₂O/RX-Methode befriedigend^[2]. Auf der Suche nach einem neuen Weg stellten wir fest, daß sich bestimmte Thallium(I)-alkoholate (2)^[3] hervorragend zu Äthern (3) alkylieren lassen^[4].

Wir setzen dazu die aus käuflichem TiOC₂H₅ leicht zugänglichen^[5] Verbindungen ROTl (2) in Acetonitril oder anderen polaren Lösungsmitteln mit Alkylhalogeniden um. Einige Er-



Abstand eines im selben Molekül vorhandenen Sauerstoffatoms schneller; sie wird durch zunehmende Solvenspolarität (C₆H₆, CCl₄ < CH₃CN < DMF) beschleunigt; sie verläuft unter den bisher geprüften Bedingungen nur mit primären Alkylhalogeniden (Allyl-, Benzyl- > Methyl- > n-Alkylhalo-

Tabelle 1. Alkylierungen von Hydroxyverbindungen (1) über Thallium(I)-alkoholate (2) in Acetonitril (siehe Arbeitsvorschrift).

Substrat ROH (1)	Alkylierungs- mittel R'X	Mol- Verh. (1)/Tl ^I / R'X	Reakt.- Zeit [h]/ Temp. [°C]	Produkt (3)	Ausb. [a] [%]	Physikal. Daten [b]
1-Octanol	CH ₃ I	1/1/1	14/20	n-C ₈ H ₁₇ OCH ₃	26	Kp wie [9]
Äthylenglykol- monomethyläther	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	1/1/1	24/20	CH ₃ O-CH ₂ CH ₂ -OCH ₂ C ₆ H ₅	81	Kp = 54–56°C/0.35 Torr
trans-1,2-Cyclo- hexandiol	CH ₃ I	1/2/2	14/20	trans-2-Methoxycyclohexanol	85	Kp wie [9]
1,3-Butandiol	n-C ₆ H ₁₃ I	1/2/2	14/20 dann 2/70 (in DMF)	CH ₃ -CH(OH)-CH ₂ -CH ₂ OC ₆ H ₁₃	62	Kp = 60°C/0.3 Torr
1,4-Butandiol	CH ₃ I	1/2/2	14/20	HO-(CH ₂) ₄ -O-CH ₃	77	Kp wie [9]
Triäthylenglykol	CH ₃ I	1/2/2	14/20	Triäthylenglykoldimethyläther	75	Kp wie [10]
Glycerin	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	1/2/2	72/20	(C ₆ H ₅ CH ₂ OCH ₂) ₂ CHOH	61	Kp = 136°C/0.01 Torr
Milchsäure- äthylester	CH ₃ I	1/1/1	14/20	CH ₃ -CH(OCH ₃)-COOC ₂ H ₅	68	Kp wie [9]
Äpfelsäure- diäthylester	CH ₃ I	1/1/1	14/20	C ₂ H ₅ OOC-CH ₂ -CH(OCH ₃)-COOC ₂ H ₅	74	Kp wie [9]
(R,R)-(+)-Wein- säurediäthylester	CH ₃ I	1/2/2	20/60	C ₂ H ₅ OOC-CH(OR)-CH(OR)-COOC ₂ H ₅	> 90	Kp und [α] _D ²⁰ wie [9]
	n-C ₆ H ₁₃ I	1/2/2	20/60	R = C ₆ H ₁₃	> 90	nicht destillierbares Öl
(R,R)-(+)-Wein- säure-bis(dimethyl- amid)	CH ₃ I	1/2/2	3/45	(CH ₃) ₂ NCO-CH(OR)-CH(OR)-CON(CH ₃) ₂	78	[α] _D ²⁰ = +93° (c = 3, C ₆ H ₆); [9]: 94.4°; 95°
	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	1/2/2	2/20 dann 3/60	R = CH ₂ =CH-CH ₂	82	[α] _D ²⁰ = +94.0° (c = 3.1; C ₆ H ₆)
	n-C ₁₆ H ₃₃ Br	1/2/2	12/20 dann 4/40	R = C ₁₆ H ₃₃	95	Fp = 65–67°C
	CH ₂ I ₂	1/2/1	12/20 dann 3/60	-R-R- = -CH ₂ -	25	[α] _D ²⁰ = -56.2° (c = 2.9; CHCl ₃)
	BrCH ₂ COOC ₂ H ₅	1/2/2	14/20	R = CH ₂ COOC ₂ H ₅	90	[α] _D ²⁰ = +68.5° (c = 2.0; C ₆ H ₆)
(R,R)-(+)-Wein- säure-bis(methylamid)	CH ₃ I	1/2/2	15/30	CH ₃ NHCO-CH(OCH ₃)-CH(OCH ₃)-CONHCH ₃	75	Fp wie [9]

[a] Ausbeute an gereinigtem Produkt (destilliert, umkristallisiert oder chromatographiert).

[b] IR-, NMR-Spektren und (bei neuen Verbindungen) Elementaranalysen sind mit den Strukturen vereinbar.

[c] Neben den hier angegebenen Verbindungen ist kein höher alkyliertes Produkt nachweisbar.

gebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Verätherungsreaktion wird mit zunehmender „Donorstärke“ (Alkyl < RO < TlO < COOR < CONR₂) und mit abnehmendem

genide; Jodid > Bromid > Tosylat) und primären oder sekundären, nicht benzyllischen Hydroxygruppen.

Diese Reaktivitätsabstufungen gestatten es, Glykole selektiv zu monoalkylieren. Bei der Alkylierung von Milch-, Äpfel- oder Weinsäure-Derivaten tritt keine Racemisierung oder Epimerisierung ein^[6]. Acylierungen und Silylierungen von OH-Gruppen sind nach dieser Methode ebenfalls möglich. Ami-

[*] Dr. H. O. Kalinowski, Prof. Dr. D. Seebach und cand. chem. G. Crass
Institut für Organische Chemie des Fachbereichs 14 der Universität
63 Gießen, Heinrich-Buff-Ring 58

noalkohole mit primärer, sekundärer und tertiärer Amino-
gruppe konnten wir nicht veräthern^[7].

Arbeitsvorschrift:

Zur Lösung von 20 mmol TIOC_2H_5 in 150–200 ml wasser-
freiem Benzol gibt man unter Rühren die in Spalte 3 der
Tabelle 1 angegebenen Äquivalente Hydroxyverbindung (1).
In den meisten Fällen scheidet sich das TI-Alkoholat (2)
als farbloser oder gelber Niederschlag innerhalb 1 h quantita-
tiv ab^[8]. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Rotationsver-
dampfer wird der Rückstand in 150–200 ml wasserfreiem Ace-
tonitril aufgeschlämmt. Man versetzt mit der in Spalte 3 der
Tabelle 1 vermerkten Menge Alkylhalogenid und rührt 0.5–
24 h bei 20–60°C (GC-, DC- oder NMR-Kontrolle). Das TI-
Halogenid wird abfiltriert und mit CHCl_3 ausgewaschen. Das
Filtrat dampft man entweder direkt ein oder filtriert es vorher
zur Entfernung von Thalliumresten über eine kurze Silicagel-
Säule.

Eingegangen am 11. August 1975 [Z 309a]

- [1] D. Seebach, H. Dörr, D. Bastani u. V. Ehrig, *Angew. Chem.* 81, 1002 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* 8, 982 (1969); D. Seebach u. H. Daum, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 2795 (1971); D. Seebach u. H. A. Oei, *Angew. Chem.* 87, 629 (1975); *Angew. Chem. internat. Edit.* 14, 634 (1975).
- [2] Über Methylätherbildung nach diesen Methoden siehe: U. E. Diner, F. Sweet u. R. K. Brown, *Can. J. Chem.* 44, 1591 (1966), zit. Lit.; S. Bose u. P. L. Soni, *Sci. Cult.* 40, 368 (1974).
- [3] Übersichten über TI-Derivate in der organischen Synthese: E. C. Taylor u. A. McKillop, *Acc. Chem. Res.* 3, 338 (1970); *Chem. Brit.* 9, 4 (1973); O. Saiko, Kontakte; Merck 1973, 33.
- [4] In den Arbeiten von R. C. Menzies (*J. Chem. Soc.* 1947, 1378, zit. Lit.) findet man vereinzelt Beispiele für Verätherungen mit TI-Alkoholaten.
- [5] M. R. de Forcrand, *C. R. Acad. Sci.* 176, 20 (1923); S. Sakai, Y. Kuroda u. Y. Ishii, *J. Org. Chem.* 37, 4198 (1972).
- [6] Die bei Benzophenonpinakolen beobachtete Glykolspaltung durch TI^I [A. McKillop, R. H. Raphael u. E. C. Taylor, *J. Org. Chem.* 37, 4204 (1972)] tritt bei den Weinsäure-Derivaten nicht ein.
- [7] Heterocyklen können über TI-Derivate N-alkyliert werden; E. C. Taylor et al., *J. Org. Chem.* 34, 1170 (1969); 36, 3993 (1971); *J. Med. Chem.* 14, 242 (1971); *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1972, 2292.
- [8] Elementaranalysen der Äthylenglykol- und Weinsäure-bis(dimethylamid)-Derivate beweisen, daß Dithalliumsalze vorliegen.
- [9] Siehe Beilstein: Handbuch der Organischen Chemie.
- [10] Siehe D'Ans-Lax: Taschenbuch für Chemiker und Physiker.

Ein polyfunktioneller, chiraler, makrocyclischer Poly- äther aus L-(+)-Weinsäure

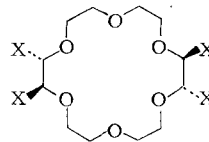
Von Jean-Marc Girodeau, Jean-Marie Lehn und Jean-Pierre Sauvage^[*]

Makropolycyclische Systeme sind für viele Gebiete der Che-
mie von Interesse^[1–3]. Makrocyclische Polyäther des „Kro-
nen“-Typs (1) bilden mit Ammoniumsalzen wie auch mit
Metallsalzen Komplexe^[3]. Auch chirale makropolycyclische
Systeme sind synthetisiert worden^[4, 5]; funktionalisierten Kro-
nenäthern mit der Binaphthyl-Gruppe ist die „Erkennung“
chiraler Ammoniumsalze möglich^[4].

Um die „Kronen“-Einheit (1) als Baustein für makropolycy-
clische Mesomoleküle^[2] verwenden zu können, müssen
funktionelle Gruppen an der Peripherie des Makrocyclus ein-
geführt werden, wenn möglich mit Kontrolle der Stereochemie
und der Chiralität. Wir beschreiben hier eine einfache Synthese
des chiralen Kronenäthers 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacycloocta-
decan-2,3,11,12-tetracarbonsäure-tetrakis(N,N-dimethylamid)
(2), der vier Carboxamidgruppen enthält^[6].

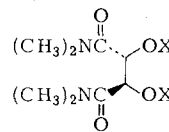
[*] J. M. Girodeau, Prof. Dr. J. M. Lehn und Dr. J. P. Sauvage
Institut Le Bel, Université Louis Pasteur, 4 rue Blaise Pascal
F-67 Strasbourg (Frankreich). ERA 265 du C.N.R.S.

Weinsäure mit ihren vier funktionellen Gruppen, die in
optisch aktiver Form sehr gut zugänglich ist, schien ein vielver-
sprechendes Ausgangsmaterial zu sein, sofern es gelänge, sie
durch Alkylierung der Hydroxylgruppen in einen Makrocyclus
einzugliedern. Wir haben eine neue Methode^[7] angewendet,
um das System (2) zu erhalten: die Ätherbildung durch Alky-
lierung von Thallium(I)-alkoholaten.



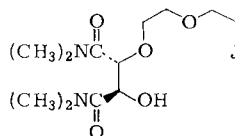
(1), X = H

(2), X = $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$

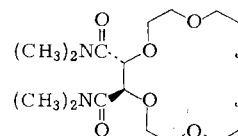


(3a), X = H

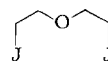
(3b), X = TI



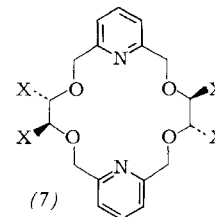
(4)



(5)



(6)



(7)

Die Ausgangsmaterialien sind leicht zugänglich: L-(+)-
Weinsäure-bis(N,N-dimethylamid) (3a)^[8], das Dijodid (6)
sowie Thallium(I)-äthanolat. Die Einheiten (3) und (6) kön-
nen auf verschiedene Weise gekoppelt werden: a) $2 \times (3)$ mit
 $2 \times (6)$; b) (3) mit (5); c) (4) mit (4). Die Umsetzung des
Dithalliumsalzes (3b) [aus (3a) + TIOC_2H_5 in wasserfreiem
DMF] mit (6) in fünflichem Überschuß (95°C; unter Stick-
stoff; 3 h) ergibt ein Gemisch von (4) und (5), das leicht
durch Lösungsmittelverteilung und Filtration über Alumi-
niumoxid trennbar ist. Der Anteil an (4) und (5) läßt sich
durch die Reaktionsbedingungen ändern.

Bei Zugabe von zwei Äquivalenten TIOC_2H_5 (2.9 ml) zu
einer Lösung von (3a) (4.1 g) und (6) (6.55 g) in wasserfreiem
DMF (400 ml) bei 90°C unter kräftigem Rühren fällt (3b)
aus, das dann mit (6) reagiert. Dabei bildet sich schnell ein
orangefarbener Niederschlag von TIJ. Nach 90 min wird die
Mischung abgekühlt, mit 50 ml Wasser versetzt und unter
verringertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in
Chloroform gelöst und über Aluminiumoxid filtriert. Durch
mehrmaliges Umkristallisieren aus Aceton/Heptan erhält man
(2) in 20% Ausbeute (1.1 g, $\text{Fp} = 186^\circ\text{C}$). Die Umsetzung von
(4) (1 Äq.) mit TIOC_2H_5 (1 Äq.) nach demselben Verfahren
sowie die Reaktion von (5) (1 Äq.), (3a) (1 Äq.) und TIOC_2H_5
(2 Äq.) ergeben (2) in 30% Ausbeute.

Die analytischen Daten und die Spektren (^1H - und ^{13}C -
NMR; MS) der beschriebenen Substanz stehen mit der Struk-
tur (2) im Einklang. Erwartungsgemäß^[3] bildet (2)
1:1-Kationenkomplexe mit KJ, NaJ, NH_4SCN ,
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3\text{Cl}$, CaCl_2 und $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (NMR-Beobach-
tung). Die Stabilitätskonstante des K^+ -Komplexes ($K_s = 35$
in Wasser bei 25°C) ist mit denjenigen verwandter Makrocy-
clen vergleichbar^[3]. Die optische Drehung wird durch die
Komplexbildung stark beeinflusst: $[\alpha]_D^{25} = +108^\circ$ (2), $+33.5^\circ$
(NaJ-Komplex), $+69^\circ$ (KJ-Komplex), $+76^\circ$ (RbJ-Komplex),
 $+50^\circ$ (NH_4J -Komplex) ($c = 1.5$ in CHCl_3).