

- [59] B. T. Golding, T. J. Kemp, E. Nocchi, W. P. Watson, *Angew. Chem.* 87, 841 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 813 (1975).
- [60] C. Bradbeer, *J. Biol. Chem.* 240, 4669, 4675 (1965).
- [61] B. M. Babior, *Acc. Chem. Res.* 8, 376 (1975) und dort zitierte Literatur.
- [62] G. N. Schrauzer, E. A. Stadlbauer, *Bioinorg. Chem.* 4, 185 (1975).
- [63] R. L. Blakley, *J. Biol. Chem.* 240, 2173 (1965).
- [64] H. P. C. Hogenkamp, G. N. Sando, *Struct. Bonding* 20, 23 (1975) und dort zitierte Literatur.
- [65] R. L. Blakley, R. K. Ghambeer, P. F. Nixon, E. Vitols, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 20, 439 (1965).
- [66] F. K. Gleason, H. P. C. Hogenkamp, *J. Biol. Chem.* 245, 4894 (1970).
- [67] a) R. H. Abeles, W. S. Beck, *J. Biol. Chem.* 242, 186 (1971); b) W. S. Beck, R. H. Abeles, W. G. Robinson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 25, 421 (1966).
- [68] J. A. Hamilton, R. Yamada, R. L. Blakley, H. P. C. Hogenkamp, F. D. Looney, M. E. Winfield, *Biochemistry* 10, 347 (1971).
- [69] W. H. Orme-Johnson, H. Beinert, R. L. Blakley, *J. Biol. Chem.* 249, 2338 (1974).
- [70] In Gegenwart von Thiolen ist der Nachweis von Vitamin B₁₂ oder von Cobalt(II)-Derivaten der Modellverbindungen im allgemeinen schwierig, weil sich Cobalamin- bzw. Cobaloxim-thiolate bilden. Diese Cobalt-Schwefel-Verbindungen können gewissermaßen als Cobalt(II)-Nucleophile in situ angesehen werden, da das Cobaltatom in den Komplexen in Gegenwart von Thiolen glatt alkyliert werden kann, auch wenn man die Cobalt(II)-Derivate selbst spektroskopisch nicht nachweisen kann.
- [71] D. W. Jacobsen, F. M. Huennekens, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 37, 793 (1969).
- [72] R. Stjernholm, H. G. Wood, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 47, 303 (1961).
- [73] H. Eggerer, E. R. Stadtman, P. Overath, F. Lynen, *Biochem. Z.* 333, 1 (1960).
- [74] R. W. Kellermeier, H. G. Wood, *Biochemistry* 1, 1124 (1962).
- [75] W. W. Miller, J. H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 1498 (1969).
- [76] H. F. Kung, S. Cederbaum, L. Tsai, T. C. Stadtman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 65, 978 (1970).
- [77] H. F. Kung, T. C. Stadtman, *J. Biol. Chem.* 246, 3378 (1971).
- [78] H. F. Kung, L. Tsai, *J. Biol. Chem.* 246, 6436 (1971).
- [79] H. A. Barker, V. Rooze, F. Suzuki, A. A. Iodice, *J. Biol. Chem.* 239, 3260 (1964).
- [80] A. A. Iodice, H. A. Barker, *J. Biol. Chem.* 238, 2094 (1963).
- [81] R. G. Eagar, Jr., B. G. Baltimore, M. M. Herbst, H. A. Barker, J. H. Richards, *Biochemistry* 11, 253 (1972).
- [82] L. L. Ingraham, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 112, 713 (1964).
- [83] G. N. Schrauzer, R. J. Windgassen, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 1999 (1967).
- [84] J. N. Lowe, L. L. Ingraham, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 3801 (1971).
- [85] G. Bidlingmaier, H. Flohr, U. M. Kempe, T. Krebs, J. Retey, *Angew. Chem.* 87, 877 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 822 (1975).
- [86] P. Dowd, M. Shapiro, K. Kang, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4754 (1975).
- [87] H. P. C. Hogenkamp, *Biochemistry* 13, 2736 (1974).
- [88] G. N. Schrauzer, R. N. Katz, J. H. Grate, T. M. Vickrey, *Angew. Chem.* 88, 186 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 170 (1976).
- [89] Bei der Photolyse von (16) beobachtet man neben Vitamin B₁₂ jeweils auch Vitamin B₁₂. Die Küvetten für die Photolyse müssen speziell vakuum-entgast werden, um Spuren an Sauerstoff zu entfernen. Bei sorgfältiger Durchführung erhält man Vitamin B₁₂ als Hauptprodukt der Lichtzersetzung von (16). Bestrahlt man Lösungen von Diol-Dehydratase, die mit (1) als Coenzym inkubiert wurden, so beobachtet man keine Erhöhung, sondern eine leichte Erniedrigung der enzymatischen Aktivität. Auch diese Versuche müssen unter streng anaeroben Bedingungen durchgeführt werden [88].

ZUSCHRIFTEN

Zuschriften sind kurze vorläufige Berichte über Forschungsergebnisse aus allen Gebieten der Chemie. Vom Inhalt der Arbeiten muß zu erwarten sein, daß er aufgrund seiner Bedeutung, Neuartigkeit oder weiten Anwendbarkeit bei sehr vielen Chemikern allgemeine Beachtung finden wird. Autoren von Zuschriften werden gebeten, bei Einreichung ihrer Manuskripte der Redaktion mitzuteilen, welche Gründe in diesem Sinne für eine vorrangige Veröffentlichung sprechen. Die gleichen Gründe sollen im Manuskript deutlich zum Ausdruck kommen. Manuskripte, von denen sich bei eingehender Beratung in der Redaktion und mit auswärtigen Gutachtern herausstellt, daß sie diesen Voraussetzungen nicht entsprechen, werden den Autoren mit der Bitte zurückgesandt, sie in einer Spezialzeitschrift erscheinen zu lassen, die sich direkt an den Fachmann des behandelten Gebietes wendet.

Synthese von Thiol- und Selenolestern aus Carbonsäuren und Thiolen bzw. Selenolen^[**]

Von Hans-Joachim Gais^[*]

Professor Robert B. Woodward zum 60. Geburtstag gewidmet

Thiolester (1) und Selenolester (2) besitzen gegenüber Nucleophilen häufig eine größere und selektivere Reaktivität als

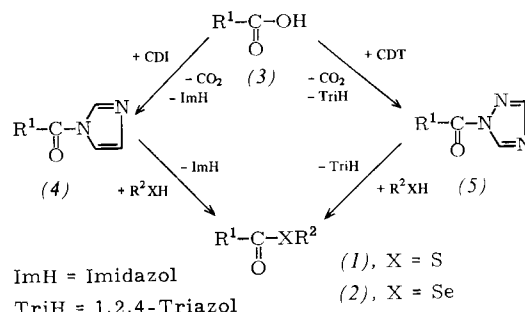
[*] Dr. H.-J. Gais

Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Petersenstraße 15, D-6100 Darmstadt

[**] Professor K. Hafner danke ich für die Unterstützung dieser Arbeit.

ihre O-Analoga, die durch Aktivierung mit Schwermetall-Ionen oder Oxidationsmitteln noch gesteigert wird. Diese Eigenschaften machen (1) und (2) zu wertvollen Acylüberträgern und erlauben selektive Umwandlungen in komplexen Molekülen. Besonders die Totalsynthese der Makrolid-Antibiotika und Cytochalasane und die Synthese von Acyl-Coenzym A verlangen einfache, milde und allgemein anwendbare Methoden zur Darstellung von (1) und (2).

Carbonsäure-imidazole (4) oder -1,2,4-triazole (5) sind mit nahezu quantitativen Ausbeuten aus Carbonsäuren (3) und Carbonyl-diimidazol (CDI) bzw. -1,2,4-triazol (CDT) zugänglich^[1]. Wie wir fanden, reagieren (4) und (5) mit aliphatischen^[2] und aromatischen Thiolen oder Selenolen mit ausgezeichneten Ausbeuten zu (1) und (2) (Tabellen 1 und 2)^[3].



Die Aktivierung von (3) mit CDI oder CDT und die Acylierung der Thiole oder Selenole werden ohne Isolierung von (4) oder (5) in inerten wasserfreien Lösungsmitteln bei oder unterhalb Raumtemperatur bei nahezu neutralem pH durchgeführt. Die Umsetzungen sind bei aromatischen Thiolen und Selenolen nach wenigen Minuten, bei aliphatischen Thiolen innerhalb einiger Stunden beendet. Das neben (1) und (2)

Tabelle 1. Synthetisierte Thiolester (1) und Selenolester (2).

	R ¹	R ²	Ausb. [%] [a]
(1a)	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	97
(1b)		C ₂ H ₅	89
(1c)		CH(CH ₃) ₂	95
(1d)		C(CH ₃) ₃	92
(1e)		CH ₂ COOH	91
(1f)		(CH ₂) ₂ COOH	84
(1g)		2-C ₅ H ₄ N	86 [b]
(1h)		(CH ₂) ₂ OH	89
(2a)		C ₆ H ₅	92 [b]
(1i)	(CH ₃) ₃ C	C ₆ H ₅	92
(1j)		C ₂ H ₅	93
(1k)		CH(CH ₃) ₂	86
(1l)		C(CH ₃) ₃	86
(2b)		C ₆ H ₅	90 [b]
(1m)	Cyclohexyl	C ₆ H ₅	94
(1n)		C ₂ H ₅	90
(1o)		CH(CH ₃) ₂	92
(1p)		C(CH ₃) ₃	93
(2c)		C ₆ H ₅	94 [b]
(1q)	R ² S—CO—(CH ₂) ₄	C ₆ H ₅	83 [d]
(1r)		C ₂ H ₅	87 [d]
(1s)		CH(CH ₃) ₂	81 [d]
(1t)	CH ₃ —(CH ₂) ₁₆ —	C ₆ H ₅	94
(1u)		C ₂ H ₅	86
(1v)		CH(CH ₃) ₂	92
(1w)		C(CH ₃) ₃	88
(2d)		C ₆ H ₅	94 [b]
(1x)	6,8-Dimethylazulen-4-ylmethyl	C ₆ H ₅	91
(1y)		C ₂ H ₅	86
(1z)		CH(CH ₃) ₂	89
(2e)		C ₆ H ₅	94 [b]
(1aa)	trans-8-Heptadecenyl	C ₆ H ₅	91
(1ab)		C ₂ H ₅	86
(1ac)		CH(CH ₃) ₂	91
(1ad)		C(CH ₃) ₃	84
(2f)		C ₆ H ₅	88 [b]
(1ae)	H ₃ CS—CH=C(SCH ₃)— c	1,5-Dioxa-9-thia-spiro- [5.5]undec-8-yl 4-Hydroxy-1-thia-cyclohex-2-yl	87 71 [c]
(1ag)	11-Hydroxy-trans-8-heptadecenyl	C ₆ H ₅	83
(1ah)		C ₂ H ₅	81
(1ai)		CH(CH ₃) ₂	84

[a] Ausbeute an analysenreiner Verbindung; [b] Aus (5); [c] Mischung zweier Diastereomere im Verhältnis 1:1; [d] Ausgehend von Adipinsäure.

entstehende Imidazol oder 1,2,4-Triazol ist durch Ausschütteln mit Wasser leicht zu entfernen.

Tabelle 2. Thiolester (1) und Selenolester (2) aus *N*-Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanin [a].

	R ²	Ausb. [%] [b]	Fp [°C] (Lit.-Fp [°C])	[α] _D ²⁰ [°] (Lit.-[α] _D ²⁰ [°])	Lit.
(1aj)	C ₆ H ₅	89 (95) [c]	115–116 (117–118)	–77.9 (–77.5) [d]	[5a]
(1ak)	C ₂ H ₅	91 (96)	65.5–66.5	–61.6 [e]	—
(1al)	CH(CH ₃) ₂	92 (97)	69–70	–61.0 [e]	—
(2g)	C ₆ H ₅	89 (95) [c, f]	107–108 (112–113)	–81.5 (–70) [g]	[5b]

[a] In DMF bei –10°C; [b] Ausbeute an umkristallisierter analysenreiner Verbindung. In Klammern: Rohausbeute an analytisch und spektroskopisch reiner Verbindung; [c] Optische Reinheit des analytisch und spektroskopisch reinen Rohproduktes >96%; [d] c=2 in DMF, T=25°C; [e] c=2 in Essigester, T=26°C; [f] aus (5); [g] c=4 in DMF, T=24°C.

Aktivierung und Acylierung sind beim *N*-Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanin nur mit sehr geringer Racemisierung (Tabelle 2) verbunden.

Die für eine Synthese makrocyclischer Lactone aus Thiolesteren von ω-Hydroxycarbonsäuren wichtige selektive Aktivierung der Carboxylgruppen mit CDI^[4] wird durch die Bildung von (1ag), (1ah) und (1ai) aus Ricinelaidinsäure demonstriert (Tabelle 1).

Arbeitsvorschrift

N-Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanin-phenylthiolester (1aj):

1.71 g (10.5 mmol) CDI und 2.99 g (10.0 mmol) *N*-Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanin werden in 50 ml wasserfreiem DMF 2 h bei –10°C unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt (CO₂-Entwicklung!). Anschließend versetzt man mit 1.08 ml (10.5 mmol) Thiophenol und rührt 30 min bei –10°C. Nach Zugabe von 50 ml Essigester wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Den kristallinen Rückstand chromatographiert man an Kieselgel 60 (Merck) mit CH₂Cl₂/*n*-Hexan (3:1). Rohausbeute 3.71 g (95 %). Umkristallisation aus Essigester/*n*-Hexan liefert 3.48 g (89 %) farbloser Nadeln.

Durch Einengen der wäßrigen Phase im Vakuum und Extraktion des Rückstandes mit heißem Essigester kann das Imidazol fast quantitativ zurückgewonnen und erneut zur Darstellung von CDI verwendet werden.

Eingegangen am 13. September 1976 [Z 556]

Auf Wunsch des Autors erst jetzt veröffentlicht

CAS-Registry-Nummern:

(1a): 884-09-3 / (1b): 1484-17-9 / (1c): 13291-41-3 / (1d): 13291-44-6 / (1e): 6398-74-9 / (1f): 60718-18-5 / (1g): 10002-30-9 / (1h): 52772-11-9 / (1i): 60718-19-6 / (1j): 22872-50-0 / (1k): 60718-20-9 / (1l): 28058-96-0 / (1m): 58587-03-4 / (1n): 10035-86-6 / (1o): 54829-35-5 / (1p): 54829-37-7 / (1t): 4222-48-4 / (1u): 60718-24-3 / (1v): 60718-25-4 / (1w): 33563-87-0 / (1x): 60718-26-5 / (1y): 60718-27-6 / (1z): 60718-28-7 / (1aa): 60718-29-8 / (1ab): 60718-30-1 / (1ac): 60718-31-2 / (1ad): 60718-32-3 / (1ae): 60718-33-4 / (1af), Isomer 1: 60718-34-5 / (1af), Isomer 2: 60761-39-9 / (1ag): 60718-35-6 / (1ah): 60718-36-7 / (1ai): 60718-37-8 / (1aj): 2075-55-0 / (1ak): 60718-38-9 / (1al): 60718-39-0 / (2a): 38447-68-6 / (2b): 60718-40-3 / (2c): 60718-41-4 / (2d): 60718-42-5 / (2e): 60718-43-6 / (2f): 60718-44-7 / (2g): 60746-24-9 / (3), R¹ = C₆H₅: 65-85-0 / (3), R¹ = (CH₃)₃C: 75-98-9 / (3), R¹ = Cyclohexyl: 98-89-5 / (3), R¹ = CH₃—(CH₂)₁₆: 57-11-4 / (3), R¹ = 6,8-Dimethylazulen-4-ylmethyl: 26157-14-2 / (3), R¹ = trans-8-Heptadecenyl: 112-79-8 / (3), R¹ = H₃CS—CH=C(SCH₃)—: 10500-00-2 / (3), R¹ = 11R-Hydroxy-trans-8-heptadecenyl: 540-12-5 / (4), R¹ = C₆H₅: 10364-94-0 / (4), R¹ = (CH₃)₃C: 4195-19-1 / (4), R¹ = Cyclohexyl: 60718-45-8 / (4), R¹ = CH₃—(CH₂)₁₆: 17450-32-7 / (4), R¹ = 6,8-Dimethylazulen-4-ylmethyl: 60718-47-0 / (4), R¹ = trans-8-Heptadecenyl: 60718-48-1 / (4), R¹ = H₃CS—CH=C(SCH₃)—: 60718-49-2 / (4), R¹ = 11-Hydroxy-trans-8-heptadecenyl: 60718-50-5 / (5), R¹ = C₆H₅: 60718-51-6 / (5), R¹ = (CH₃)₃C: 60718-52-7 / (5), R¹ = Cyclohexyl: 60718-53-8 / (5), R¹ = CH₃—(CH₂)₁₆: 60718-55-0 / (5), R¹ = 6,8-Dimethylazulen-4-ylmethyl: 60718-56-1 / (5), R¹ = trans-8-Heptadecenyl: 60718-57-2 / (5), R¹ = H₃CS—CH=C(SCH₃)—: 60718-58-3 / (5), R¹ = 11-Hydroxy-Trans-8-heptadecenyl: 60746-23-8 /

CDI: 530-62-1 / CDT: 41864-22-6 / Benzolthiol: 108-98-5 /
 Ethanthiol: 75-08-1 / 2-Propanthiol: 75-33-2 /
 2-Methyl-2-propanthiol: 75-66-1 / Mercaptoessigsäure: 68-11-1 /
 3-Mercaptopropionsäure: 107-96-0 / 2-Pyridinethiol: 2637-34-5 /
 2-Mercaptoethanol: 60-24-2 / Benzolselenol: 645-96-5 /
 Ethanselenol: 593-69-1 / 2-Propanseleol: 29749-04-0 /
 2-Methyl-2-propanseleol: 34172-59-3 / Selenylessigsäure: 25244-47-7 /
 3-Selenylpropionsäure: 60746-32-9 / 2-Pyridinselenol: 2044-26-0 /
 2-Selenylethanol: 60718-59-4 /
 N-Benzylloxycarbonyl-L-phenylalanin: 1161-13-3

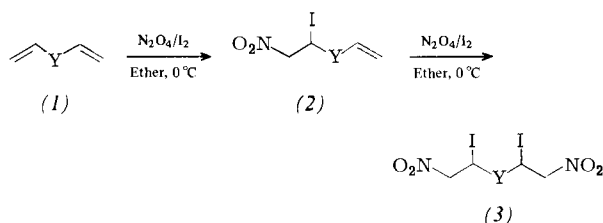
- [1] H. A. Staab u. W. Rohr in W. Foerst: Neuere Methoden der präparativen Organischen Chemie. Verlag Chemie, Weinheim 1967, Bd. V, S. 53, und dort zitierte Literatur.
 [2] Aliphatische Thioester (1) werden aus (4) in THF unter Imidazolzusatz oder in DMF aus (4) oder (5) ohne Imidazolzusatz dargestellt; vgl.: W. P. Jencks u. K. Salvesen, J. Am. Chem. Soc. 93, 1419 (1971).
 [3] Von allen Verbindungen liegen befriedigende Elementaranalysen und spektroskopische Daten vor.
 [4] a) D. Scherling, I. Csendes u. Ch. Tamm, Helv. Chim. Acta 59, 914 (1976); b) E. W. Colvin, T. A. Purcell u. R. A. Raphael, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 1031.
 [5] a) H. C. Beyerman, W. M. van der Brink, F. Weygand, A. Prox, W. König, L. Schmidhammer u. E. Nintz, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 84, 213 (1965); b) H.-D. Jakubke, Chem. Ber. 97, 2816 (1964).

Selektive Monofunktionalisierung nicht-konjugierter Diene durch Stickstoffdioxid/Iod-Monoaddition^[**]

Von Volker Jäger und Hans Jürgen Günther^[*]

Professor Robert B. Woodward zum 60. Geburtstag gewidmet

Die selektive Umwandlung einer von zwei oder mehreren gleichartigen funktionellen Gruppen, die durch zwei oder mehr gesättigte Kohlenstoffatome getrennt sind, stellt ein syntheti-

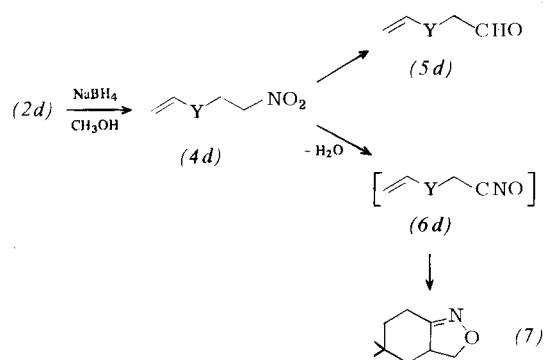


sches Problem dar, das im allgemeinen statistisch^[1] oder durch heterogene Reaktionsführung gelöst^[2] oder umgangen wird^[1].

Im Falle einfacher 1,5-, 1,6- und 1,7-Diene (1) läßt sich eine selektive Monofunktionalisierung durch Umsetzung mit der stöchiometrischen Menge Distickstofftetroxid in Gegenwart von Iod^[3] herbeiführen. Damit sind aus symmetrischen Dienen (1) selektiv die unsymmetrischen Monoaddukte (2) zugänglich. Die Bisaddukte (3) entstehen nur in untergeordnetem Maße^[4a] (siehe Tabelle 1).

Sterische Effekte^[5] oder die Fortpflanzung induktiver (polarer) Effekte^[6] besonders der Nitrogruppe über die C-Kette hinweg dürften für die verminderte Reaktivität der verbliebenen C=C-Doppelbindung kaum verantwortlich sein. Mögliche intramolekulare Wechselwirkungen der Iod/Nitrofunktion mit der C=C-Doppelbindung oder mit Zwischenstufen bleiben zu klären.

Aus den Verbindungen (2) sind ω -Nitroalkene (4), ω -ungesättigte Aldehyde (5) und (in situ) ω -ungesättigte Nitriloxide (6) nach Varianten bekannter Verfahren leicht erhältlich. Diese Produkte sind als Ausgangsstoffe für intramolekulare 1,3-dipolare Cycloadditionen^[7] von Interesse.



Diese präparativen Möglichkeiten seien am Beispiel einiger Umsetzungen, die von (2d) ausgehen, erläutert^[4b]: (2d) liefert mit Natriumborhydrid in Methanol bei 0 bis 20°C mit 72 %

Tabelle 1. NO₂-Iod-Addukte aus 1,n-Dienen [4b].

Edukt	—Y—	NO ₂ /I [Äquival.]	(2) Roh-Ausb. [%] (Gehalt [%]) [a]	(3) Roh-Ausb. [%] (Gehalt [%]) [a]
(1a)	—(CH ₂) ₂ —	1.10/1.25	99.5 [b]	(<5) [d, e]
(1b)	cis-Cyclohexan-1,2-diyl	1.04/1.22	86.5 [c]	(<5)
(1c)	—(CH ₂) ₃ —	1.11/1.25	95.5	(<5)
(1d)	—CH ₂ —C(CH ₃) ₂ —CH ₂ —	1.09/1.65 2.54/2.54	96 (<5)	(<5) 90.5 [d]
(1e)	—(CH ₂) ₄ —	1.00/1.00 [g] 1.05/1.12 [h]	81 93	9.7 [f] 5.8 [f]

[a] NMR-spektroskopisch und durch Elementaranalyse des Rohproduktes bestimmt.

[b] Kp ≈ 55°C/0.05 Torr.

[c] Kp ≈ 80°C/0.005 Torr.

[d] Bei Verwendung eines Überschusses an NO₂/Iod, längerer Reaktionszeit und Aufwärmenlassen (0→20°C; 12 h) läßt sich die Verbindung isolieren.

[e] Fp = 111°C.

[f] Fp = 92°C (Zers.).

[g] 0.24 mol (1), 0.51 Ether, Einleitdauer 6.5 h.

[h] 0.7 mol (1), 1.51 Ether, Einleitdauer 7 h.

[*] Dr. V. Jäger, Dipl.-Chem. H. J. Günther
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Lahn-Gießen

[**] Teil der geplanten Dissertation von H. J. Günther. — Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Ausbeute 4,4-Dimethyl-7-nitro-1-hepten (4d), das mit einer modifizierten Nef-Reaktion^[8] in den Aldehyd (5d) (77 % Ausbeute, Kp = 80°C/15 Torr) übergeführt wird. Dehydratisierung von (4d) mit Phenylisocyanat/Triethylamin/Benzol unter