

drofuran-Komplexen ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{R}$) $\text{Mn}(\text{CO})_2\text{THF}$ ($\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$) durch Ligandenaustausch erhältlichen Verbindungen überein, deren Identität durch Röntgen-Strukturanalyse gesichert ist^[5].

Diese Carbonylierungsreaktion eröffnet nicht nur einen neuen Zugang zu den bisher lediglich durch Einzelbeispiele repräsentierten η^2 -Keten-Komplexen^[6], sondern liefert auch einen präparativen Beweis für die von *Rüchardt* und *Schrauzer* postulierte Carben \rightarrow Keten-Umwandlung an Carbonylübergangsmetall-Fragmenten^[7]. Unsere Befunde stützen ferner das aus dem Produktspektrum der Druckcarbonylierung von Pentacarbonyl(methoxyphenylcarben)chrom in Gegenwart von Vinylpyrrolidonen abgeleitete Auftreten von freiem Methoxy(phenyl)keten^[8].

Relevant ist die Überführung von Carben- in Keten-Komplexe darüber hinaus als Modellsystem für einen Teilschritt der Fischer-Tropsch-Synthese, die wahrscheinlich über instabile Metall-Carben-Zwischenstufen verläuft^[3], in ihren mechanistischen Details aber immer noch weitgehend ungeklärt ist. Wir fanden nun, daß die Carbonylierungsprodukte (2a) und (2b) unter Hochdruckbedingungen hydrogenolytisch zu Diphenylacetaldehyd (3) und 2,2-Diphenylethanol (4) abgebaut werden, während (1a) und (1b) unterhalb ihrer Zersetzungstemperaturen gegen Wasserstoff beständig sind. Die Carben-Carbonylierung kann daher mit der reduktiven Ablösung des Carben-Liganden vom Metall erfolgreich konkurrieren. Die Reaktionsfolge Carben-Komplex \rightarrow Keten-Komplex \rightarrow Aldehyd/Akkohol bietet sich als Arbeitshypothese für die abschließenden, zur Bildung von „Oxoprodukten“ führenden Reaktionsschritte der Fischer-Tropsch-Synthese an.

Arbeitsvorschriften^[9]

a) *Carben-Carbonylierung*: Auf die Lösung von 1 mmol (1a) oder (1b) in 30 ml Tetrahydrofuran läßt man in einem 100 ml-Rotationsautoklaven mit Glaseinsatz 25 h bei 50 ± 5 bzw. $35 \pm 5^\circ\text{C}$ (Manteltemperatur) 650 bar CO (Anfangsdruck) einwirken. Das im Wasserstrahlvakuum eingedampfte braun-gelbe Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an SiO_2 (Akt. II–III; $60 \times 1.2\text{ cm}$; $+15^\circ\text{C}$) aufgearbeitet, wobei mit Benzol zuerst wenig ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{R}$) $\text{Mn}(\text{CO})_3$ als rasch wandern-de, hellgelbe Zone eluiert wird, der die leuchtend gelbe Zone des Keten-Komplexes (2a) bzw. (2b) folgt. Nach Umkristallisation (*n*-Pantan/Diethylether) sind die gelben, im festen Zustand luftstabilen Verbindungen analysenrein (IR, MS, Elementaranalyse). Ausbeute (2a): 122–167 mg (32–45 %), (2b): 116–161 mg (30–42 %).

b) *Keten-Hydrierung*: 2 mmol (2a) oder (2b) werden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit H_2 umgesetzt (100 ml-Rotationsautoklav mit Glaseinsatz, 20 h, $50 \pm 5^\circ\text{C}$ Manteltemperatur, 750 bar H_2 Anfangsdruck). Bei der Hochvakuumdestillation der eingeengten Lösung im rotierenden Kugelrohr ($130\text{--}140^\circ\text{C}$) erhält man ca. 200 mg ($\approx 51\%$) einer Mischung aus (3) ($\approx 25\%$) und (4) ($\approx 75\%$) als gelbliches Öl (Charakterisierung: IR, MS, $^1\text{H-NMR}$).

Eingegangen am 17. April 1978 [Z 988]

CAS-Registry-Nummern:

(1a): 55971-21-6 / (1b): 55971-28-3 / (2a): 53265-44-4 / (2b): 53265-43-3 / (3): 947-91-1 / (4): 1883-32-5 / CO: 630-08-0.

- [1] 23. Mitteilung über Komplexchemie reaktiver organischer Verbindungen. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Ethyl Corporation (Ferndale, Michigan, USA) unterstützt. – 22. Mitteilung: *W. A. Herrmann, M. Huber*, Chem. Ber., im Druck.
- [2] a) *E. O. Fischer*, Angew. Chem. 86, 651 (1974); Adv. Organomet. Chem. 14, 1 (1976); b) *C. P. Casey, S. M. Neumann*, J. Am. Chem. Soc. 99, 1651 (1977).
- [3] *G. Henrici-Olivé, S. Olivé*, Angew. Chem. 88, 144 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 136 (1976).
- [4] *W. A. Herrmann*, Chem. Ber. 108, 486 (1975).

- [5] *W. A. Herrmann*, Angew. Chem. 86, 345 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 335 (1974); *A. D. Redhouse, W. A. Herrmann*, ibid. 88, 652 (1976) bzw. 15, 615 (1976).
- [6] Die Reaktion von 10-Diazoanthron mit ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{R}$) $\text{Mn}(\text{CO})_2\text{THF}$ ($\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$) verläuft in Gegenwart von CO bereits bei Normaldruck unter Bildung der entsprechenden Keten-Komplexe (Ausb. 31–40 %), ohne daß die sonst zuerst auftretenden thermisch sehr stabilen Carben-Komplexe isoliert werden können: *W. A. Herrmann, J. Plank*, unveröffentlichte Untersuchungen 1977/78.
- [7] *Ch. Rüchardt, G. N. Schrauzer*, Chem. Ber. 93, 1840 (1960).
- [8] *B. Dorner, E. O. Fischer*, Chem. Ber. 107, 2683 (1974).
- [9] Alle Arbeiten unter Schutzgas und mit wasserfreien Lösungsmitteln.

Einfaches Verfahren zur Veresterung von Carbonsäuren^[1]

Von *Bernhard Neises* und *Wolfgang Steglich*^[*]

Die Darstellung von Carbonsäureestern und -thioestern nach der Dicyclohexylcarbodiimid(DCC)-Methode^[2, 3a] hat sich trotz vereinzelter Erfolge bei der Synthese von Zucker- und Aminosäurederivaten^[3b] nicht allgemein durchgesetzt. Grund hierfür sind stark wechselnde, nur im Falle von Phenolen sowie Thiophenolen^[4] gute Ausbeuten und Neigung zur Bildung unerwünschter *N*-Acylharnstoffe. Eine günstige Wirkung von Pyridin bei derartigen Umsetzungen^[3] legte Versuche mit dem als Acylierungskatalysator mehr als 10⁴fach wirksameren 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) nahe^[1, 5].

Wie wir fanden, wird durch Zugabe von 3–10 Molproz. DMAP die DCC-aktivierte Veresterung von Carbonsäuren mit Alkoholen oder Thiolen so beschleunigt, daß die Bildung von Nebenprodukten ausbleibt und selbst sterisch anspruchsvolle Ester (1) bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten entstehen (Tabelle 1).

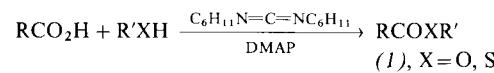


Tabelle 1. Dargestellte Ester und Thioester (1).

Verbindung	Ausb. [%] [a]
(1a) 1-Phenylcyclohexan-1-carbonsäure-methylester	87
(1b) Zimtsäure-methylester	98
(1c) 4-Methoxybenzoësäure-methylester	61
(1d) 2,6-Dihydroxybenzoësäure-methylester	96,5
(1e) 2,4,6-Trimethylbenzoësäure-methylester	74
(1f) 1,6-Dihydroxy-8-methoxy-3-methylanthrachinon-2-carbonsäure-methylester (Dermoluteinmethylester)	55
(1g) Malonsäure-di- <i>tert</i> -butylester	85,5, 29,5 [b]
(1h) Hydrozimtsäure- <i>tert</i> -butylester	68
(1i) Pentaacetyl-D-glucosäure- <i>tert</i> -butylester	82,5
(1j) 2,5-Cyclohexadien-1-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester	84, 34 [b]
(1k) Zimtsäure- <i>tert</i> -butylester	68
(1l) Benzoësäure- <i>tert</i> -butylester	40
(1m) 2,6-Dihydroxybenzoësäure- <i>tert</i> -butylester	54
(1n) 3,5-Dinitrobenzoësäure- <i>tert</i> -butylester	84
(1o) <i>rac</i> -4,4',6,6'-Tetrachlordiphensäure-di- <i>tert</i> -butylester	91,5
(1p) Glycerin-tristearat	87,5
(1q) Propionsäure-ethylthioester	85
(1r) 16-Hydroxyhexadecansäure-ethylthioester	92
(1s) 2,5-Cyclohexadien-1-carbonsäure-ethylthioester	90
(1t) Cyclohexancarbonsäure- <i>tert</i> -butylthioester	91

[a] Die Ausbeuten beziehen sich auf die reinen Produkte und sind nicht optimiert. Alle Ester gaben korrekte Elementaranalysen und mit ihrer Konstitution vereinbare spektroskopische Daten. K_p bzw. [F_p] der neuen Verbindungen: (1i) Öl; (1j) 80°C/0,5 Torr (Kugelrohr); (1m) 135/0,5 (KR); (1o) [82–84°C]; (1r) [57]; (1s) 60/0,2 (KR).

[b] Ohne DMAP-Zusatz.

[*] Prof. Dr. W. Steglich, cand. chem. B. Neises
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn

So wird die empfindliche 2,5-Cyclohexadien-1-carbonsäure glatt in den *tert*-Butylester (*1j*) und in den *S*-Ethylthioester (*1s*) umgewandelt, während mit der für ihre Veresterung empfohlenen Bortrifluorid-Etherat-Methode nur die Ester primärer und sekundärer Alkohole erhältlich sind^[6]. Auch die Darstellung von 3,5-Dinitrobenzoësäure-*tert*-butylester (*1n*) und Glycerin-tristearat (*1p*) gelingt im Unterschied zur nicht-katalysierten Reaktion, bei der *N*-Acylharnstoffe gebildet werden^[7]. 2,4,6-Trimethylbenzoësäure, die unter normalen Veresterungsbedingungen als inert gilt, reagiert mit Methanol/DCC/DMAP in 74% Ausbeute zum Methylester (*1e*).

Auch Thioester (*1*)^[8] lassen sich aus Carbonsäuren und Thiolen mit DCC unter DMAP-Katalyse bequem darstellen, wobei die Ausbeuten gegenüber der nichtkatalysierten Reaktion^[9] beträchtlich erhöht werden. Am Beispiel der 16-Hydroxyhexadecansäure wird gezeigt, daß die Umsetzung zum Thioester (*1r*) ohne Schutz der Hydroxygruppe möglich ist. Gegenüber einigen anderen Verfahren hat die DCC/DMAP-Methode den Vorteil, daß die freien Thiole verwendet werden können.

Die Darstellung von *tert*-Butylestern findet bei großer sterischer Hinderung der Carbonsäure ihre Grenze. So wurden bei Adamantancarbonsäure, 1-Phenylcyclohexan-1-carbonsäure und 2,4,6-Trimethylbenzoësäure statt der *tert*-Butylester die symmetrischen Anhydride isoliert. Auch die wenig reaktive 4-Methoxybenzoësäure ergibt nur das Anhydrid neben wenig *N*-Acylharnstoff, dessen Bildung nur hier festgestellt wurde. Bei der Veresterung von Z-Aminosäuren mit *tert*-Butylalkohol oder 2-Methyl-2-propanthiol wurde unter Standardbedingungen teilweise Racemisierung beobachtet, die jedoch durch kurze Reaktionszeit und niedrige Temperatur stark vermindert werden kann.

Arbeitsvorschrift

Zu 10 mmol Carbonsäure in 10 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ (bei Schwerlöslichkeit: DMF) werden unter Rühren 30–110 mg DMAP und 20–40 mmol Alkohol oder Thiol (im Falle schwer entfernbarer Alkohole oder Thiole 10 mmol ohne wesentliche Ausbeuteverminderung; bei Glycerin 3,4 mmol) gegeben. Bei 0°C setzt man 11 mmol DCC zu und röhrt 5 min bei 0°C und 3 h bei 20°C. Vom ausgefallenen Harnstoff wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und in CH₂Cl₂ aufgenommen. Nach eventuell erneuter Filtration wäscht man je zweimal mit 0,5 N HCl und gesättigter NaHCO₃-Lösung, trocknet über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und destilliert den Ester oder kristallisiert ihn um. Kristalline Produkte können durch Filtration über eine kurze Kieselgelsäule (Eluent CH₂Cl₂ oder CHCl₃) rein erhalten werden.

Eingegangen am 24. April 1978 [Z 989]

- [1] 5. Mitteilung über 4-Dialkylaminopyridine als Acylierungskatalysatoren. – 4. Mitteilung: G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, Angew. Chem. und Angew. Chem. Int. Ed. Engl., im Druck. – Wir danken Prof. Vorbrüggen, Schering AG, Berlin, für 4-Dimethylaminopyridin.
- [2] Erstes Beispiel: F. Zetsche, A. Fredrich, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 72, 1735 (1939); H. G. Khorana, Can. J. Chem. 32, 227 (1954); A. Buzas, C. Egnell, P. Freon, C. R. Acad. Sci. 255, 945 (1962) und bei E. Vowinkel, Chem. Ber. 100, 16 (1967) zusammengestellte Literatur.
- [3] a) E. Schmidt, R. Schnegg, DBP 825684 (1951), Farbenfabriken Bayer; Chem. Abstr. 49, 3258c (1955); b) L. A. Shchukina, S. N. Kara-Murza, R. G. Vdovina, Zh. Obsch. Khim. 29, 340 (1959); N. K. Kochetkov, V. A. Derevitskaya, C. M. Likhosherskoy, Chem. Ind. (London) 1960, 1532; N. I. Sokolova, V. A. Bakanova, Z. A. Shabarov, M. A. Prokofev, Zh. Obsch. Khim. 33 (8), 2480 (1963).
- [4] D. F. Elliott, D. W. Russel, Biochem. J. 66, 49P (1957); M. Rothe, F. W. Kunitz, Justus Liebigs Ann. Chem. 609, 88 (1957); M. Bodanszky, V. Du Vigneaud, J. Am. Chem. Soc. 81, 2504, 5688 (1959).
- [5] W. Steglich, G. Höfle, Angew. Chem. 81, 1001 (1969); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 981 (1969); G. Höfle, W. Steglich, Synthesis 1972, 619. DCC/DMAP wurde bereits vereinzelt zur Aktivierung *N*-geschützter

Aminosäuren benutzt: M. J. Robins, R. A. Jones, M. MacCoss, Biochemistry 13, 553 (1974); S. S. Wang, J. Org. Chem. 40, 1227, 1235 (1975); Bildung von *N*-Acylaminosäure-methyl- und -benzylestern mit DCC/HOBt: U. Weber, Z. Naturforsch. B 31, 1157 (1976).

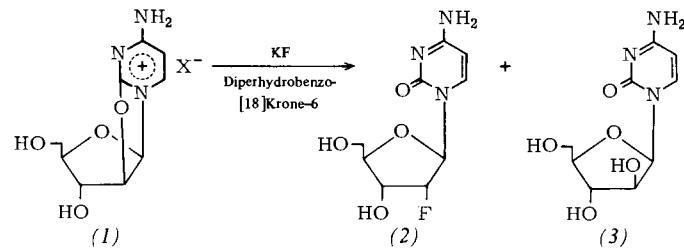
- [6] J. L. Marshall, K. C. Erickson, T. K. Folsom, Tetrahedron Lett. 1970, 4011.
- [7] M. Moreno, J. Pascual, An. R. Soc. Esp. Fis. Quim., Ser. B, 62, 923 (1966); F. Amat, R. M. Utrilla, A. Olano, ibid. 65, 829 (1969); vgl. aber L. Peyron, Bull. Soc. Chim. Fr. 1960, 613.
- [8] Vgl. Y. Yokoyama, T. Shioiri, S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. 25, 2423 (1977); F. Souto-Bachiller, G. S. Bates, S. Masamune, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 719; K. Horiki, Synth. Commun. 7, 251 (1977) und zit. Lit.; H.-J. Gais, Angew. Chem. 89, 251 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 244 (1977); H.-J. Gais, Th. Lied, ibid. 90, 283 (1978) bzw. 17, 267 (1978).
- [9] J. R. Grunwell, D. L. Foerst, Synth. Commun. 6, 453 (1976).

Einfache Umwandlung von 2,2'-Anhydrocytidin in 2'-Desoxy-2'-fluorocytidin durch nucleophile Substitution mit Kaliumfluorid/Kronenether^[11]

Von Rudolf Mengel und Wilhelm Guschlbauer^[*]

Fluorderivate von Naturstoffen interessieren aus biochemischer und pharmakologischer Sicht^[2]. So zeigen Fluorzucker-Nucleoside cytostatische und virostatiche Aktivität^[3a]; Poly-2'-desoxy-2'-fluoruridylsäure hemmt selektiv virale Polymerasen^[3b]. 2'-Desoxy-2'-fluor-Pyrimidinnucleoside sind in 3'-endo-Konformation fixiert^[4a], und die entsprechenden Polynucleotide verhalten sich wie Polyribonucleotide^[4b].

Für pharmakologische Untersuchungen der Poly-2'-desoxy-2'-fluorocytidylsäure suchten wir nach einem einfachen und ergiebigen Syntheseweg zu 2'-Desoxy-2'-fluorocytidin (2). Bis her konnte (2) nur aus 2'-Desoxy-2'-fluoruridin über Schwefelung, Methylierung und Ammonolyse^[4a, 5] oder mit geringer Ausbeute auch durch Erhitzen des 2,2'-Anhydrocytidin-hydrofluorids (1) erhalten werden^[6]. Versuche, analog zur Synthese von 2'-Desoxy-2'-fluoruridin, (1) durch Erhitzen mit HF in Dioxan in (2) zu übersetzen, hatten keinen Erfolg^[6]. Wie wir nun fanden, gelingt die Umwandlung (1) → (2) durch Anion-Aktivierung von Fluorid mit Kronenether^[7] bei rigorossem Feuchtigkeitsausschluß. Neben der gesteigerten Nucleophilie des durch Kronenether aktivierte F⁻ macht sich auch die Basewirkung^[8] bemerkbar, und Spuren von Feuchtigkeit rufen Hydrolyse von (1) hervor, wobei 1-β-D-Arabinofuranosylcytosin (araCytidin) (3)^[6] gebildet wird. So führten die Umsetzungen von (1) in Acetonitril, Dimethylformamid, Dioxan oder Hexamethylphosphorsäuretriamid zunächst vorwiegend zu (3), erst nach Entfernen von Wasserspuren durch Azeotropdestillation mit Benzol aus dem Gemisch DMF/KF/Kronenether wurde die gewünschte Fluoridsubstitution erreicht.



[*] Priv.-Doz. Dr. R. Mengel
Fachbereich Chemie der Universität
Postfach 7733, D-7750 Konstanz

Dr. W. Guschlbauer
Service de Biochimie, Département de Biologie, Centre d'Etudes Nucléaires de Saclay
B.P. No. 2, F-91190 Gif-sur-Yvette (Frankreich)