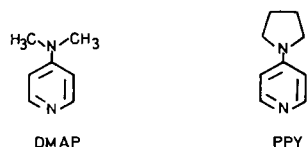


Von Gerhard Höfle, Wolfgang Steglich und Helmut Vorbrüggen<sup>[\*]</sup>

4-Dialkylaminopyridine, aus Pyridin in zwei Stufen leicht zugänglich, sind etwa 10<sup>4</sup>mal wirksamere Acylierungskatalysatoren als die Stammsubstanz. Sie werden in zunehmendem Maße bei Acylierungen eingesetzt, die mit Pyridin als Katalysator nicht oder nur unvollständig ablaufen. Der Aufsatz gibt eine Übersicht über die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten, u. a. in der Chemie der Terpene, Steroide, Kohlenhydrate und Nucleoside, bei der Umwandlung von Aminosäuren in  $\alpha$ -Acyloxyketone und bei der Polymerisation von Isocyanaten. Daneben können *N*-substituierte 4-Dialkylaminopyridinium-Salze in wässrigen Medien zur Übertragung empfindlicher Gruppen auf Nucleophile verwendet werden. Der außerordentlich hohe katalytische Effekt der neuen Katalysatoren beruht u. a. darauf, daß sie auch in unpolaren Solventien hohe Konzentrationen an *N*-Acyloxypyridinium-Salzen bilden und daß diese Salze als locker gebundene reaktive Ionenpaare vorliegen.

## 1. Einleitung

Als milde, zuverlässige Methode zur Acetylierung von Hydroxyverbindungen wird die Umsetzung mit Acetanhydrid/Pyridin allgemein benutzt. Das Verfahren wurde 1901 von Verley und Bölsing<sup>[3]</sup> zur quantitativen Bestimmung von Terpenalkoholen in etherischen Ölen entwickelt und später vor allem von Emil Fischer und Bergmann<sup>[4]</sup> mit großem Erfolg in der Kohlenhydratchemie angewendet. Auch Hydroxyverbindungen und Säurehalogenide werden vorteilhaft in Gegenwart von Pyridin umgesetzt<sup>[5]</sup>.



1967 fanden Litvinenko und Kirichenko<sup>[6]</sup> bei einer erst später bekannt gewordenen kinetischen Untersuchung, daß der Ersatz des Pyridins durch 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) die Benzoylierung von *m*-Chloranilin um das ca. 10<sup>4</sup>fache beschleunigt. Unabhängig davon entdeckten Steglich und Höfle<sup>[7]</sup> 1969 die außerordentlich starke katalytische Wirkung von DMAP und 4-Pyrrolidinopyridin (PPY) bei präparativen Acylierungen und gaben damit den Anstoß zur breiteren Anwendung dieser neuen Acylierungskatalysatoren. Die enorme Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit macht der folgenden Demonstrationsversuch deutlich:

Man mischt äquimolare Mengen von wasserfreiem oder 96proz. Ethanol (29 ml=0.5 mol) und Acetanhydrid (47 ml=0.5 mol) in zwei 250-ml-Erlenmeyerkolben mit Magnetrührern und gibt in den ersten Kolben unter Rühren Pyridin (8 ml=0.1 mol). Innerhalb von 3–4 min erwärmt sich die Reak-

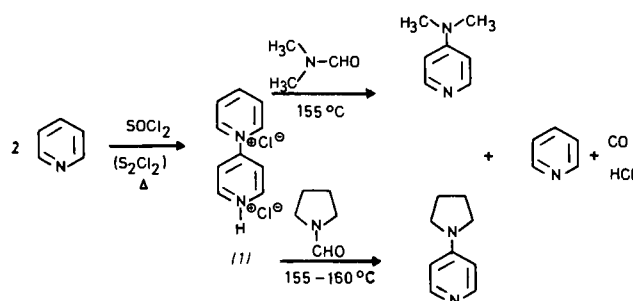
tionsmischung zum Sieden. Gießt man aber in den zweiten Kolben eine Lösung von DMAP (0.6 g=0.005 mol) in wenig Ethanol, so siedet die Reaktionsmischung spontan unter Veresterung auf.

Seit Vorbrüggen et al.<sup>[2]</sup> ein bequemes und wohlfeiles Verfahren zur Darstellung von 4-dialkylamino-substituierten Pyridinen entwickelt haben, stehen die neuen Katalysatoren DMAP und PPY<sup>[8]</sup> in beliebigen Mengen zur Verfügung.

## 2. Darstellung

4-Dimethylaminopyridin (DMAP) wurde zuerst durch Reaktion von 4-Chlordipicolinsäure mit Dimethylamin und anschließende Decarboxylierung erhalten<sup>[9]</sup>. Auch fast alle späteren Synthesen gingen von 4-substituiertem Pyridin aus. Für die Herstellung von DMAP im technischen Maßstab sind diese Methoden jedoch wenig geeignet<sup>[2]</sup>.

Erst die kürzlich entdeckte Umsetzung des aus Pyridin und Thionylchlorid leicht zugänglichen<sup>[10–13]</sup> 1-(4-Pyridinio)-pyridiniumdichlorids (I) mit *N,N*-Dimethylformamid (DMF) ermöglicht die ökonomische technische Darstellung von DMAP in Tonnenmengen bei Normaldruck in ca. 65–70% Gesamtausbeute (bezogen auf SOCl<sub>2</sub>)<sup>[2]</sup>. Die analoge Umsetzung von (I) mit *N*-Formylpyrrolidin liefert 4-Pyrrolidinopyridin (PPY)<sup>[2, 8, 14]</sup> in gleich hohen Ausbeuten.



[\*] Priv.-Doz. Dr. G. Höfle  
Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität  
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12  
Prof. Dr. W. Steglich  
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität  
Gerhard-Domagk-Straße, D-5300 Bonn  
Prof. Dr. H. Vorbrüggen  
Forschungslaboratorium der Schering AG, Berlin/Bergkamen  
Postfach 650311, D-1000 Berlin 65

DMAP (Fp=112–113°C) und PPY (Fp=57–58°C)<sup>[14]</sup> sind farblose, kristalline Substanzen, die gut löslich sind in Methanol, Essigester, Chloroform, Dichlormethan, 1,2-Dichloräthan, Aceton sowie Essigsäure und weniger löslich in kal-

tem Hexan, Cyclohexan sowie Wasser. DMAP läßt sich am einfachsten aus Essigester, PPY aus Pentan oder Hexan umkristallisieren.

Die Basizitäten von DMAP<sup>[15–24]</sup> und PPY<sup>[23]</sup> in Wasser sowie das Dipolmoment von DMAP<sup>[25–27]</sup> in Benzol und Dioxan wurden von mehreren Arbeitsgruppen bestimmt. Insbesondere wurde auch die Thermodynamik der Protonierung von DMAP in Wasser untersucht<sup>[18]</sup> und der Einfluß von Substituenten auf die Basizität berechnet<sup>[24, 27, 28]</sup>.

pK<sub>a</sub>-Werte: (DMAP) = 9.70 (20°C)<sup>[19]</sup>

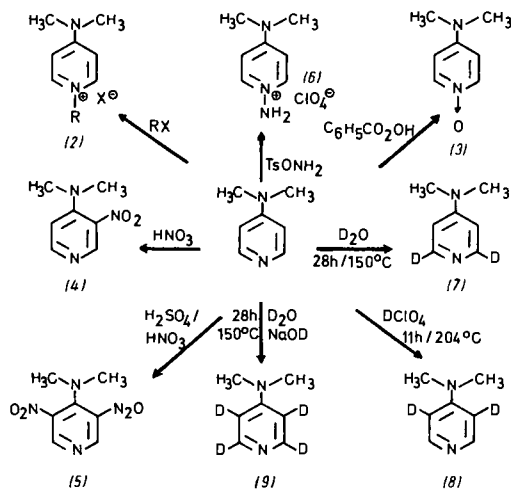
(PPY) = 9.90 (20°C)<sup>[23]</sup>

Dipolmoment: DMAP = 4.31 D (Benzol, 25°C)<sup>[26]</sup>

Ferner wurden von DMAP die UV<sup>[15–17, 22, 29–31]</sup> und NMR-Spektren<sup>[18, 19, 32–37]</sup> gemessen und analysiert. Charakteristisch ist die starke bathochrome Verschiebung des UV-Maximums von DMAP in Wasser [ $\lambda_{\text{max}} = 259 \text{ nm}$  ( $\log \epsilon = 4.26$ )] bei Protonierung des Ringstickstoffs [ $\lambda_{\text{max}} = 280 \text{ nm}$  ( $\log \epsilon = 4.24$ )]<sup>[16]</sup>.

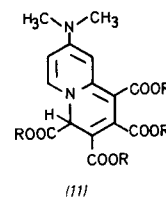
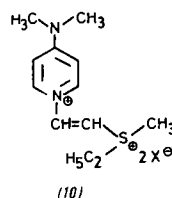
### 3. Chemische Reaktionen

DMAP reagiert bereitwillig mit elektrophilen Reagentien. So läßt es sich sehr leicht in hoher Ausbeute mit Methyljodid oder Ethylbromid zu (2), R = CH<sub>3</sub> bzw. C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, quaternisieren<sup>[38, 39]</sup>. (2), R = CH<sub>3</sub>, zersetzt sich quantitativ mit wäßrigem Alkali zu *N*-Methyl-4-pyridon<sup>[38]</sup>.



Mit Perbenzoesäure bildet DMAP das stark polare *N*-Oxid (3), Fp = 214–215°C<sup>[15, 40]</sup>. Die Nitrierung von DMAP mit HNO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ergibt in 81 % Ausbeute die 3-Nitroverbindung

(4) und unter verschärften Bedingungen die 3,5-Dinitroverbindung (5)<sup>[37, 41]</sup>. Mit *O*-(*p*-Toluolsulfonyl)hydroxylamin bildet sich in 67 % Ausbeute die *N*-Aminoverbindung (6), die als Perchlorat isoliert wird<sup>[42]</sup>. Mit D<sub>2</sub>O lassen sich in DMAP selektiv die  $\alpha$ -Protonen zu (7), mit DCIO<sub>4</sub> die  $\beta$ -Protonen zu (8), mit D<sub>2</sub>O/NaOD aber alle aromatischen Protonen zu (9) austauschen<sup>[43]</sup>.



Die Anlagerung von DMAP an *S,S'*-Diethyl-*S,S'*-dimethyl-*S,S'*-vinylendisulfoniumsalze ergibt unter Entwicklung von Ethylmethylsulfid glatt das Salz (10)<sup>[44]</sup>. Die Reaktion von DMAP mit Acetylendicarbonsäureestern führt spontan in hohen Ausbeuten zum Bisaddukt (11)<sup>[45]</sup>.

### 4. Anwendungen als Katalysator für Acylierungen

#### 4.1. Acylierung von Alkoholen

Die hohe katalytische Wirksamkeit von DMAP und PPY kann dazu benutzt werden, sterisch gehinderte sekundäre oder tertiäre Alkohole mit Carbonsäureanhydriden oder Carbonsäurehalogeniden umzusetzen, bei denen die Pyridin-Methode oft versagt. Meistens genügt es, 0.05–0.2 mol Katalysator pro mol Substrat zu verwenden und die freiwerdende Säure mit der äquivalenten Menge Triethylamin<sup>[1, 7]</sup> oder Pyridin<sup>[46]</sup> zu binden. Als Lösungsmittel haben sich Hexan, Toluol, Benzol, Dichlormethan, Chloroform, Essigester, Tetrahydrofuran, Triethylamin, Pyridin oder Acetanhydrid bewährt.

Von tertiären Alkoholen, die sich unter DMAP- oder PPY-Katalyse leicht acylieren lassen, seien 1-Methylcyclohexanol (12), 1-Ethynylcyclohexanol (13), 1,1-Diphenylethanol (14),

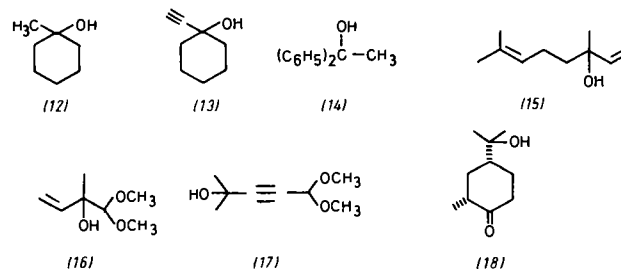


Tabelle 1. Acylierung tertiärer Alkohole mit Carbonsäureanhydriden unter DMAP- und PPY-Katalyse.

Alkohol	Carbonsäureanhydrid	Katalysator/Hilfsbase	t [h]	T [°C]	Ausb. [%]	Lit.
(12)	(Bz) <sub>2</sub> O	DMAP/NEt <sub>3</sub>	13	80 [a]	87	[1]
(13)	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CO) <sub>2</sub> O	DMAP/NEt <sub>3</sub>	1	24 [a, b]	94	[1]
(14)	Ac <sub>2</sub> O	PPY/NEt <sub>3</sub>	40	24 [a]	92	[47]
(15)	Ac <sub>2</sub> O	DMAP/NEt <sub>3</sub>	14	24 [a]	80	[1]
(16)	Ac <sub>2</sub> O	PPY/NEt <sub>3</sub>	12	24 [a]	86	[48]
(17)	Ac <sub>2</sub> O	DMAP	0.5	24 [c]	92	[1]
(18)	Ac <sub>2</sub> O	DMAP	7	24 [d]	95	[49]
(18)	Ac <sub>2</sub> O	Pyridin	18	110 [e]	81	[50]
(13)	Ac <sub>2</sub> O/HCO <sub>2</sub> H	DMAP/NEt <sub>3</sub>	1.5	–30 [c]	72	[23]

[a] Ohne Lösungsmittel. [b] Exotherme Reaktion. [c] In CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. [d] In NEt<sub>3</sub>. [e] In Toluol.

Linalool (15), 1,1-Dimethoxy-2-methyl-3-buten-2-ol (16), 5,5-Dimethoxy-2-methyl-3-pentin-2-ol (17) und *cis*-4-(1-Hydroxyisopropyl)-2-methylcyclohexanon (18) genannt (Tabelle 1). Die milden Bedingungen gestatten bei (16) und (17) die Acetylierung unter Erhaltung der säurelabilen Acetalfunktion. Bohlmann et al.<sup>[51]</sup> verwendeten PPY in Pyridin zur Acetylierung empfindlicher Terpen- und Polyinalkohole.

#### Linalylacetat:

Eine Mischung aus Linalool (15) (7.7 g = 50 mmol), Triethylamin (10 ml = 75 mmol), Acetanhydrid (7.6 g = 50 mmol) und DMAP (0.5 g = 4 mmol) wird 14 h bei 24°C stehen gelassen. Man verteilt zwischen Ether und 2 N HCl, schüttelt mit gesättigter wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aus, dampft die über MgSO<sub>4</sub> getrocknete organische Phase ein und destilliert den Rückstand im Vakuum; Ausbeute: 7.9 g (80 %); Kp = 100°C/10 Torr.

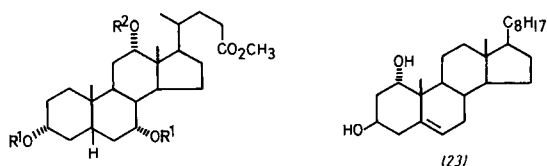
Auch die Formylierung mit einem Gemisch aus Ameisensäure und Acetanhydrid wird durch DMAP und PPY außerordentlich beschleunigt. So können selbst tertiäre Alkohole wie (13) unter basischen Bedingungen selektiv formyliert werden, wenn man durch Reaktionstemperaturen unter -30°C den Abbau der Ameisensäure zu Kohlenmonoxid verhindert<sup>[23]</sup>.

#### 1-Ethynylcyclohexylformiat:

1-Ethynylcyclohexanol (0.62 g = 5 mmol), Ameisensäure (0.45 ml = 12 mmol), Triethylamin (3.2 ml = 25 mmol) und DMAP (0.5 g = 4 mmol) werden in 40 ml Dichlormethan gelöst und auf -40°C abgekühlt. Anschließend wird Acetanhydrid (0.93 ml = 10 mmol) zugegeben, 30 min bei -35°C gerührt und im Verlauf von 1 h auf Raumtemperatur erwärmt. Man schüttelt mit 2 N HCl und mit gesättigter wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aus, dampft die über MgSO<sub>4</sub> getrocknete organische Phase ein und destilliert den Rückstand im Vakuum; Ausbeute: 0.55 g (72 %), Kp = 90°C (Ofen)/10 Torr. Das Produkt enthält nach dem NMR-Spektrum weniger als 0.5 % (13) und dessen Acetat.

Gute Beispiele für den katalytischen Effekt von DMAP und PPY bei Acylierungsreaktionen finden sich in der Steroidreihe. Mit Acetanhydrid/Pyridin reagieren im Cholsäuremethylester (19) bei Raumtemperatur bevorzugt die Hydroxylgruppen in 3- und 7-Stellung unter Bildung des Diacetats (20)<sup>[52]</sup>. Verwendet man PPY, so wird auch die axiale 12 $\alpha$ -OH-Gruppe rasch acetyliert, und es entsteht nach 2 h bei 24°C quantitativ das Triacetat (21)<sup>[11]</sup>.

Ein Gemisch aus Ameisensäure und Acetanhydrid liefert unter DMAP-Katalyse das Triformiat (22)<sup>[53]</sup>. Auch beim 1 $\alpha$ -Hydroxycholesterin (23) werden mit Acetanhydrid/DMAP bei Raumtemperatur beide OH-Gruppen acetyliert<sup>[54]</sup>.



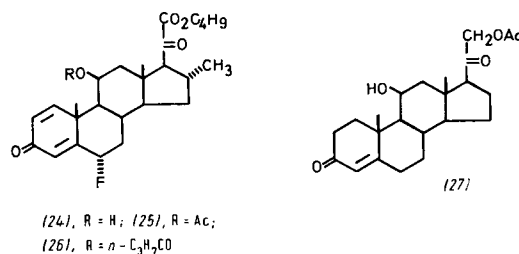
(19), R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; (20), R<sup>1</sup> = Ac, R<sup>2</sup> = H  
(21), R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ac; (22), R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CHO

#### 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Triformyl-cholsäuremethylester (22):

Cholsäuremethylester (19) (1.7 g = 4 mmol), DMAP (0.5 g = 4.1 mmol), Triethylamin (8 ml = 58 mmol) und Amei-

sensäure (1 ml = 20 mmol) werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und auf -15°C gekühlt. Unter Rühren tropft man während 30 min Acetanhydrid (6 ml = 63 mmol) zu. Nach weiteren 30 min bei 0°C versetzt man mit einigen ml Methanol, dampft im Vakuum ein und nimmt den Rückstand in Essigester auf. Die Lösung wird mit 1 N HCl und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt, die organische Phase mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es hinterbleiben 2.0 g (97 %) amorphes, dünn-schichtchromatographisch reines (22).

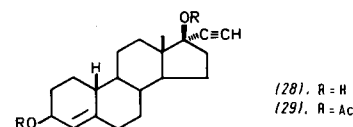
Die axiale 11 $\beta$ -OH-Gruppe in (24) wird von Acetanhydrid bzw. Buttersäureanhydrid in Pyridin unter Zusatz von DMAP bei 27°C innerhalb von 16 h zu (25) bzw. (26) acyliert<sup>[55]</sup>. Mit Ameisensäure/Acetanhydrid/DMAP läßt sich die 11 $\beta$ -OH-Gruppe in (27) unter basischen Bedingungen formylieren<sup>[53]</sup>.



#### 11 $\beta$ -Acetoxy-6 $\alpha$ -fluor-16 $\alpha$ -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-n-butylester (25):

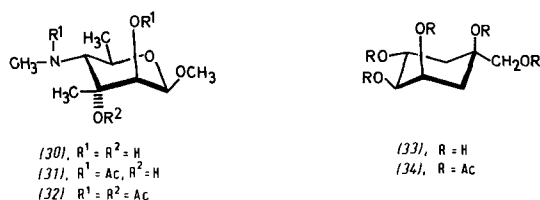
Zum Ester (24) (2.0 g = 0.45 mmol) in 30 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid gibt man DMAP (0.1 g = 0.8 mmol) und läßt über Nacht bei 24°C stehen. Das Reaktionsprodukt wird mit Eiswasser ausgefällt und in Dichlormethan aufgenommen. Man wäscht die Lösung mehrfach mit Wasser, trocknet über MgSO<sub>4</sub> und chromatographiert den Eindampfrückstand an Kieselgel [Eluent: *n*-Hexan mit 17–21 % Aceton]. Umkristallisation aus Aceton/Hexan ergibt 1.80 g (82 %) (25), Fp = 148.3°C.

Von besonderer Bedeutung ist die Veresterung der tertiären 17 $\beta$ -OH-Gruppe von 17 $\alpha$ -Ethynylsteroiden, da hierbei wirksame Gestagene entstehen. Die Reaktion, z. B. (28)  $\rightarrow$  (29), kann unter milden Bedingungen mit Acetanhydrid/DMAP/Triethylamin durchgeführt werden (24 h, 24°C)<sup>[56]</sup>.



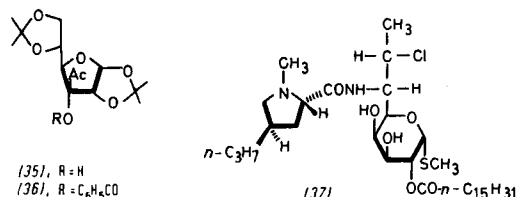
Die DMAP-katalysierte Acetylierung sterisch gehinderter Hydroxylgruppen hat sich auch bei Totalsynthesen und Acylierungen von Naturstoffen bewährt<sup>[46, 49, 57–59]</sup>.

DMAP wurde auch bei Kohlenhydraten als Katalysator zur Acylierung sterisch gehinderter Hydroxylgruppen verwendet. So erhält man aus Methylsibirosaminid (30) mit Acetanhydrid/Pyridin nur das *N*-Acetyl-acetat (31), während mit



Acetanhydrid/DMAP/Triethylamin glatt das *N*-Acetyl-diacetat (32) entsteht<sup>[60]</sup>. (–)-Chinaalkohol (33) ergibt mit Acetanhydrid/Pyridin bei Raumtemperatur kein einheitliches Produkt, nach Zugabe von DMAP aber das Pentaacetat (34)<sup>[61]</sup>.

Paulsen et al.<sup>[62]</sup> gelang die Benzoylierung der tertiären Hydroxylgruppe im Furanose-Derivat (35) mit Benzoylchlorid, Pyridin und DMAP. Anschließend wurde der Benzoyloxyrest aus (36) mit Tri-*n*-butylzinhydrid reaktiv entfernt.

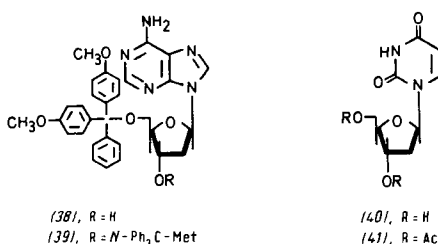


### 3-*C*-Acetyl-3-*O*-benzoyl-1,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-allofuranose (36):

Das Zuckerderivat (35) (0.39 g = 1 mmol) in 5 ml wasserfreiem Pyridin wird bei 0°C mit 2 ml Benzoylchlorid sowie DMAP (100 mg = 0.8 mmol) versetzt. Nach 2 Tagen bei 24°C gibt man 10 ml Wasser/Aceton (1:1) und anschließend unter Rühren festes NaHCO<sub>3</sub> zu, bis ein Bodenkörper verbleibt. Nach 1 h engt man im Vakuum ein, nimmt in Chloroform auf, wäscht zweimal mit Wasser, je einmal mit 1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser und engt die über MgSO<sub>4</sub> getrocknete Lösung im Vakuum ein. Der Rohsirup wird in CHCl<sub>3</sub>/*n*-Hexan (1:1) gelöst und ca. 30 min mit 1 g Kieselgel gerührt. Nach Abfiltrieren wird (36) aus *n*-Hexan bei –20°C kristallisiert; Ausbeute: 0.34 g (85%), Fp = 107°C;  $[\alpha]_D^{20} = +120^\circ$  ( $c = 1.0$  in CHCl<sub>3</sub>).

Die enorme Beschleunigung der Acylierung und ihr quantitativer Verlauf machen den Zusatz von DMAP oder PPY auch bei der Acylierung primärer oder sekundärer Alkohole attraktiv. Connors und Albert<sup>[63]</sup> empfehlen Acetanhydrid/DMAP/Pyridin zur quantitativen Bestimmung von Hydroxylgruppen in Alkoholen und Phenolen. Bei der Acetylierung von Isopropanol bei 54°C nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit bei Ersatz von Pyridin durch DMAP etwa um den Faktor  $2 \times 10^4$  zu<sup>[63]</sup>. Clindamycin-palmitat (37) wird unter DMAP-Katalyse innerhalb von 30 min bei 24°C quantitativ acetyliert, während mit Pyridin 3 h auf 95°C erhitzt werden muß<sup>[64]</sup>.

Auch zur Verankerung von Boc-Aminosäuren an Hydroxymethyl-Harzen bei Festkörpersynthesen von Peptiden hat sich DMAP bewährt<sup>[65–67]</sup>. Robins et al.<sup>[68]</sup> verwendeten katalytische Mengen DMAP zur Acylierung des 2'-Desoxyadenosin-Derivates (38) mit dem aus *N*-Trityl-L-methionin und Dicyclohexylcarbodiimid in situ erzeugten symmetrischen Anhydrid. In Pyridin allein war das Produkt (39) nicht nachzuweisen. Bei der Acetylierung von (40) zu (41) verhindert DMAP als Katalysator die Bildung farbiger Nebenprodukte und liefert



ein so reines Produkt (Ausb. > 90%), daß auf weitere chromatographische Reinigung verzichtet werden kann<sup>[69]</sup>.

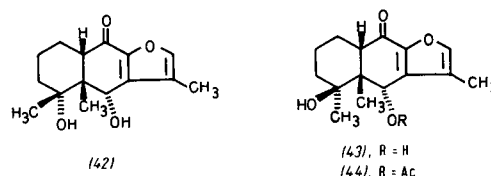
Ganz allgemein verläuft die Veresterung von Carbonsäuren mit Alkoholen und Thiolen mit Hilfe von Dicyclohexylcarbodiimid in Gegenwart katalytischer Mengen an DMAP in hohen Ausbeuten. So erhält man 2,4,6-Trimethylbenzoesäuremethylester in 74%, Malonsäure-di-*tert*-butylester in 86% sowie Thiopropionsäure-*S*-ethylester in 85% Ausbeute<sup>[70]</sup>.

Dicarbonsäureanhydride reagieren mit Alkoholen unter DMAP- oder PPY-Katalyse in hohen Ausbeuten zu Halbestern, die z. B. für Racemattrennungen brauchbar sind<sup>[1,71]</sup>.

### Phthalsäure-mono-(–)-menthylester:

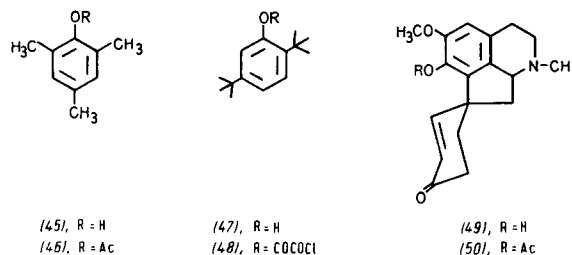
Eine Lösung von (–)-Menthol (3.1 g = 20 mmol), Phthalsäureanhydrid (6.0 g = 34 mmol), Triethylamin (4.1 ml = 30 mmol) und DMAP (0.5 g = 4.1 mmol) in 20 ml Dioxan wird 6 h bei 24°C stehen gelassen. Man versetzt mit Ether, extrahiert mit 2 N HCl und trocknet die organische Phase über MgSO<sub>4</sub>. Nach dem Eindampfen wird der ölige Rückstand in CCl<sub>4</sub> gelöst und durch Filtration von Phthalsäure befreit. Nach Eindampfen und Trocknen im Vakuum erhält man 5.6 g (92%) des Halbesters, Fp = 90–93°C; nach Umkristallisieren aus Methanol/Wasser Fp = 111°C;  $[\alpha]_D^{20} = 89.2^\circ$  ( $c = 5$  in CHCl<sub>3</sub>).

Während *tert*-Butylalkohol mit Isobuttersäureanhydrid unter DMAP-Katalyse verestert wird, unterbleibt die Reaktion dieses Alkohols mit Pivalinsäureanhydrid<sup>[1]</sup>. Auch an den sterisch gehinderten Sesquiterpen-dien (42) und (43) wird die Grenze der Methode sichtbar: In (43) wird von Acetanhydrid/DMAP nur die sekundäre Hydroxylgruppe acetyliert, (42) bleibt offensichtlich wegen der starken Wasserstoffbrücke zwischen den OH-Gruppen unverändert<sup>[72]</sup>.



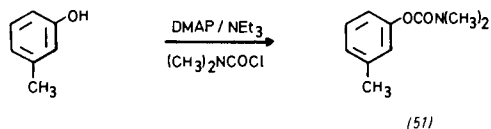
## 4.2. Acylierung von Phenolen

Bei der Acylierung von Phenolen bewirken DMAP oder PPY eine ähnliche Reaktionsbeschleunigung wie bei Alkoholen. Damit bietet sich die Methode zur Acylierung sterisch gehinderter Phenole an. Beispielsweise wird Mesitol (45) mit Acetanhydrid/DMAP glatt zu (46) acetyliert<sup>[1]</sup>, und 2,5-Di-*tert*-butylphenol (47) und analoge Verbindungen werden von Oxalylchlorid/DMAP in hohen Ausbeuten in Acyl-Derivate vom Typ (48) übergeführt<sup>[73]</sup>. Aus 11,12-Dihydroglaziovon (49) entsteht glatt das Acetyl-Derivat (50)<sup>[74]</sup>.



*m*-Kresol, Dimethylcarbamoylchlorid und Triethylamin bleiben selbst bei zweistündigem Kochen in Tetrahydrofuran

unverändert. Setzt man einem 100mmol-Ansatz unter gleichen Bedingungen 2mmol DMAP zu, so bildet sich quantitativ das Dimethylcarbamat (51) [75].

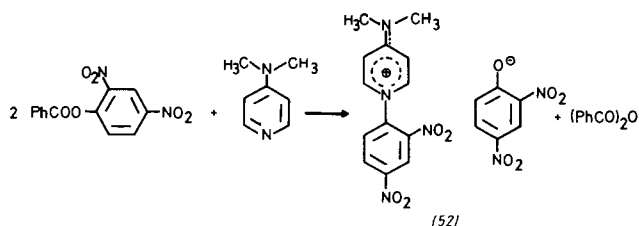


Wie in Abschnitt 4.1 erwähnt, lassen sich phenolische Hydroxylgruppen mit Acetanhydrid/DMAP/Pyridin analytisch bestimmen [63].

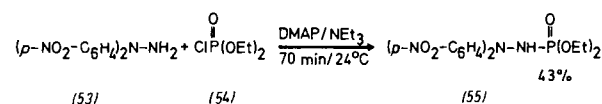
### 4.3. Acylierung von Aminen

DMAP und PPY wurden als Katalysatoren für die Acylierung von Aminen bisher wenig angewendet. Daß in aprotischen Lösungsmitteln eine starke Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit zu erwarten ist, lehren die kinetischen Untersuchungen von Litvinenko und Kirichenko [6]. Diese Autoren bestimmten für die katalysierte Reaktion von *m*-Chloranilin mit Benzoylchlorid in Benzol bei 25°C die folgenden relativen Geschwindigkeitskonstanten (in Klammern): *N,N*-Dimethylanilin (0.1); Triethylamin (0.072); 2,6-Dimethylpyridin (0.03); Pyridin (1.80); 4-Methylpyridin (10.0) und DMAP (10600).

Nach Versuchen von Pietta und Brenna [76] könnte sich Acetanhydrid/DMAP in Dichlormethan zur Blockierung unumgesetzter Aminogruppen an Merrifield-Harzen eignen. Versuche, die Umsetzung von *N*-(Benzyloxycarbonyl)valin-*p*-nitrophenylester mit Valinmethylester in Dichlormethan durch DMAP zu beschleunigen, blieben erfolglos [77]. Der stärker aktivierte Benzoesäure-2,4-dinitrophenylester wird von DMAP nucleophil am aromatischen Ring angegriffen; es bilden sich das Pyridinium-Salz (52) und Benzoesäureanhydrid [78].



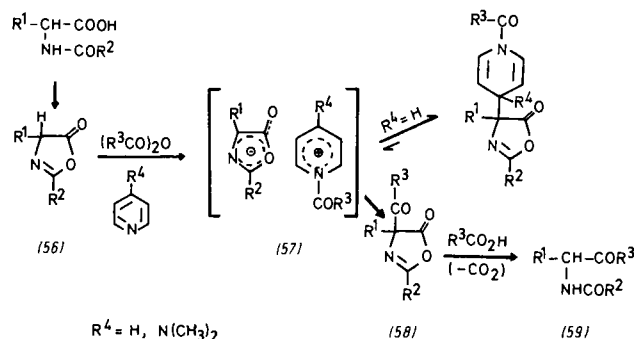
Ein katalytischer Effekt von DMAP wurde bei der Phosphorylierung von 1,1-Bis(*p*-nitrophenyl)hydrazin (53) beobachtet. Setzt man (53) mit Diethylchlorophosphat (54) um, so bildet sich in Gegenwart von DMAP, nicht aber mit NEt<sub>3</sub> oder Pyridin allein, das gewünschte Hydrazin-Derivat (55) [79].



### 4.4. Acylierung von Enolaten

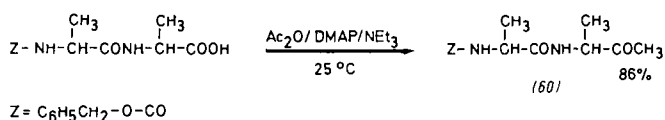
Acylierungen CH-acider Verbindungen, die bereits mit Pyridin oder NEt<sub>3</sub> gelingen, werden durch DMAP oder PPY stark beschleunigt. Gut untersucht wurde die Dakin-West-Reaktion von *N*-Acyl-aminosäuren [80], bei der im C—C-Verknüpfungsschritt ein 2-Oxazolin-5-on (56) durch Carbonsäureanhydrid/Pyridin an C-4 zu (58) acyliert wird [81–83]. Kine-

tisch kontrolliert entstehen dabei zunächst Kombinationsprodukte der ambidenten Oxazolin-5-on-Anionen und *N*-Acylpyridinium-Kationen, die über das Ionenpaar (57) in das thermodynamisch stabilste Produkt (58) übergehen [84,85]. Decarboxylierende Ringöffnung durch die entstehende Carbonsäure liefert dann das α-Acylaminoketon (59) [83,86,87].



Die Dakin-West-Reaktion gelingt mit DMAP oder DMAP/NEt<sub>3</sub> bereits bei Raumtemperatur oder beim schwachen Erwärmen [7, 88, 89] statt erst bei mehrstündigem Erhitzen. Damit lassen sich Nebenreaktionen [84, 85] unterdrücken und auch empfindlichere Aminosäuren wie Tryptophan in guten Ausbeuten in α-Acylaminoketone überführen.

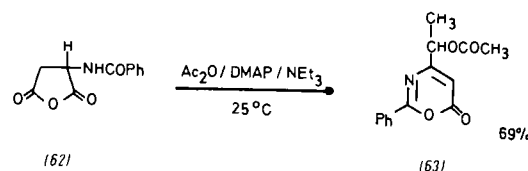
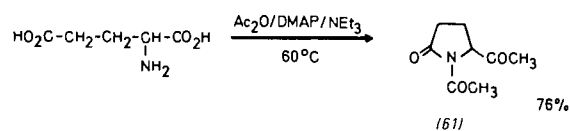
Die milden Bedingungen gestatten auch den Austausch der Carboxylgruppe in *N*-geschützten Peptiden gegen Acylreste; ein Beispiel ist (60) [89].



Die Anwendung dieser verbesserten Methode zur Bestimmung C-terminaler Aminosäuren in Peptiden liegt auf der Hand [90].

#### 3-(*N*-Benzyloxycarbonyl-alanyl-amino)-2-butanon (60):

Zu *N*-Benzyloxycarbonyl-alanyl-alanin (1.47 g = 5 mmol) in Acetanhydrid (1.53 g = 15 mmol) und Triethylamin (1.01 g = 10 mmol) wird DMAP (0.05 g = 0.4 mmol) gegeben. Nach Beendigung der CO<sub>2</sub>-Entwicklung versetzt man mit 20 ml Methanol [\*] und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und nacheinander mit 1 N HCl, wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen.

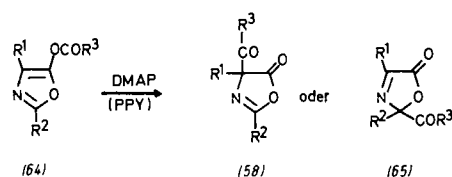


[\*] DMAP katalysiert die momentane Entfernung des überschüssigen Acetanhydrids unter Esterbildung. Die Zugabe von 1–2 Äquivalenten Methanol ist auch beim Aufarbeiten anderer Acetylierungsansätze zu empfehlen.

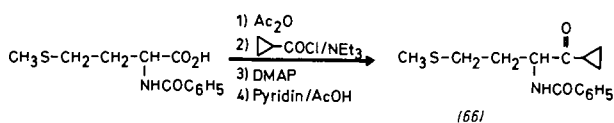
Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum hinterbleiben 1.20 g (86 %) (60);  $F_p = 119^\circ\text{C}$  (aus Essigester/Petrolether).

In einigen Fällen gehen die aus Aminosäuren entstehenden  $\alpha$ -Acylaminoketone Folgereaktionen ein. So liefert Glutaminsäure 1,5-Diacetyl-2-pyrrolidon (61), und aus *N*-Benzoylasparaginsäureanhydrid (62) entsteht das 1,3-Oxazinon (63)<sup>[88]</sup>.

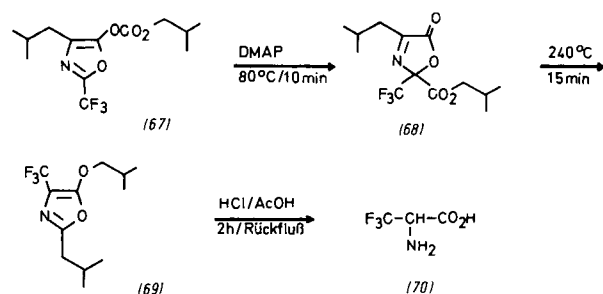
Von präparativer Bedeutung ist auch die DMAP-katalysierte Umlagerung der 5-Acyloxyoxazole (64) in 4-Acyl-2-oxazolin-5-one (58) oder 2-Acyl-3-oxazolin-5-one (65)<sup>[8]</sup>.



Während zur vollständigen Umlagerung von (64),  $R^1 = i\text{-Pr}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ,  $R^3 = \text{Me}$  in Pyridin mehrere Stunden auf  $100^\circ\text{C}$  erhitzt werden muß<sup>[91]</sup>, genügen 5 mg DMAP, um 100 g dieses Oxazols innerhalb weniger Minuten umzulagern, wobei sich das Gemisch stark erwärmt. Ist  $R^2$  in (64) elektronenanziehend, so wird der Acylrest in die 2-Position gelenkt, so daß die Verbindungen (65) zugänglich werden<sup>[8, 92]</sup>. Die Umlagerung (64)  $\rightarrow$  (58) kann dazu benutzt werden, empfindliche Carbonsäuren  $R^3\text{COOH}$  bei der Dakin-West-Reaktion einzusetzen. Dazu wird die *N*-Acylaminosäure in das Oxazolinon (56) überführt, das mit  $R^3\text{COCl}/\text{NEt}_3$  (64) ergibt<sup>[91]</sup>. Nach Zugabe einer katalytischen Menge DMAP oder PPY lagert sich (64) in (58) um, das durch Erwärmen mit Oxalsäure oder Eisessig/Pyridin das  $\alpha$ -Acylaminoketon (59) bildet<sup>[91]</sup>. Die Zwischenstufen brauchen nicht isoliert zu werden. Ein Beispiel ist die Synthese des  $\alpha$ -Acylaminoketons (66) in 85 % Gesamtausbeute<sup>[93]</sup>.

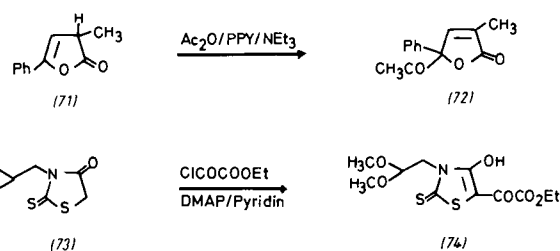


Die DMAP-katalysierte Umlagerung des Oxazols (67) in das 3-Oxazolin-5-on (68) ermöglicht eine effektive Synthese des 3,3,3-Trifluoralanins (70)<sup>[92]</sup>.

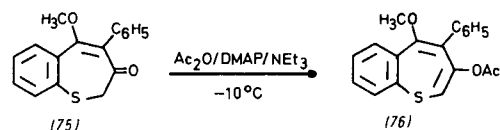


Als weitere Beispiele für *C*-Acylierungen seien die Reaktion des Furanons (71) mit Acetanhydrid/PPY/ $\text{NEt}_3$  zum 5-Acetyl-derivat (72)<sup>[94]</sup> und die Umsetzung des Rhodanins (73) mit Ethoxalylchlorid/DMAP/Pyridin zum 5-Ethoxalyl-derivat (74)<sup>[95]</sup> erwähnt.

In einigen Fällen wurde bei der Reaktion von Enolaten mit Acetanhydrid/DMAP *O*-Acylierung beobachtet. So konn-

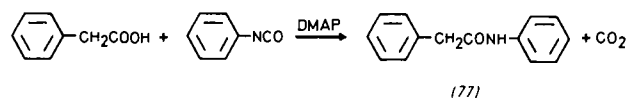


ten Hofmann et al.<sup>[96]</sup> das bicyclische Keton (75) in das 1-Benzothiepin-Derivat (76) überführen.

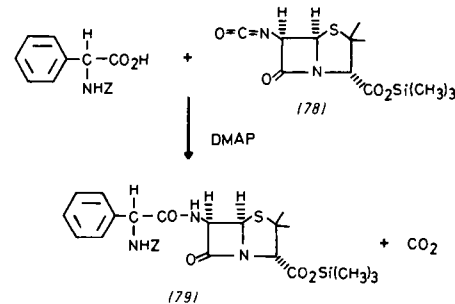


#### 4.5. Reaktion von Isocyanaten

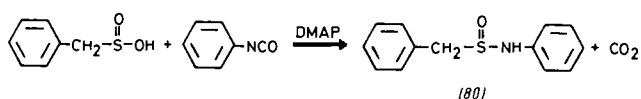
Pyridinkatalysierte Umsetzungen von Isocyanaten mit Carbonsäuren zu Amiden werden durch Ersatz von Pyridin gegen DMAP stark beschleunigt. So reagiert Phenylelessigsäure mit Phenylisocyanat in 1,2-Dichlorethan bei  $24^\circ\text{C}$  bereits in weniger als 5 min in 66 % Ausbeute zum Amid (77), während mit der gleichen Menge Pyridin erst nach über 2 Stunden 53 % (77), mit Triethylamin aber nur sehr wenig (77) neben Diphenylharnstoff erhalten werden<sup>[97, 98]</sup>.



Analog werden auch Umsetzungen von 6-Isocyanatopenicillansäure-trimethylsilylester (78) z. B. mit *D*-*N*-Benzoyloxycarbonyl-2-phenylglycin zum Ampicillin-Derivat (79) durch DMAP stark beschleunigt<sup>[97]</sup>.

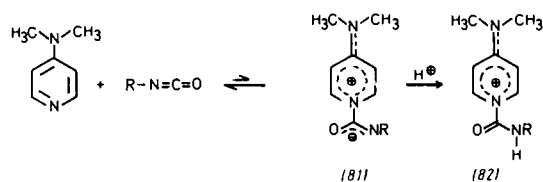


Bei der Reaktion von Phenylisocyanat oder 7-Isocyanatocephalosporansäure-trimethylsilylester mit Sulfinensäuren in Gegenwart von DMAP erhält man die Sulfinamide, z. B. (80), in hohen Ausbeuten<sup>[99]</sup>.

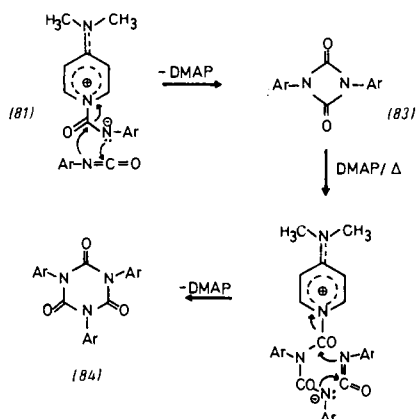


Da Pyridin und Triethylamin diese Umsetzungen schlecht katalysieren, ist anzunehmen, daß DMAP mit Isocyanatgruppen im Gleichgewicht den Dipol (81) bildet, der nach Protonierung in das noch reaktivere *N*-Carbamoylpyridinium-Ion (82) übergeht. (82) setzt sich dann sehr leicht mit Carboxylat-

bzw. Phenolat- oder Alkoholat-Ionen (unter  $\text{CO}_2$ -Verlust) zu Amiden bzw. Urethanen um.

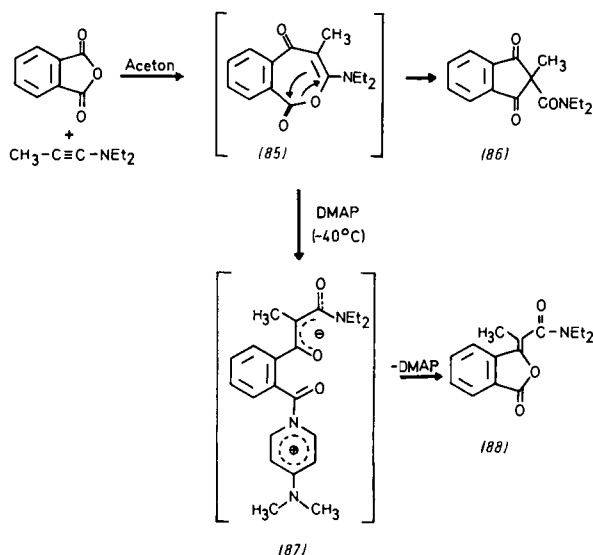


In Abwesenheit eines weiteren Reaktionspartners setzt sich der Dipol (81),  $\text{R}=\text{Ar}$ , mit freiem Arylisocyanat in Essigester zu den dimeren Isocyanaten (83) um<sup>[100]</sup>. Diese 1,3-Diazetindione stabilisieren sich beim Kochen zu den Isocyanuraten (84).

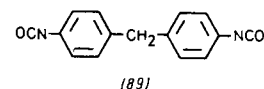


Bei dieser Art von Dimerisierung und Trimerisierung ist DMAP wieder den anderen Katalysatoren wie 4-Morpholinopyridin, 4-Ethoxypyridin und Pyridin sowohl in bezug auf die Reaktionsgeschwindigkeit als auch auf die Ausbeuten überlegen<sup>[101]</sup>.

Eine interessante Reaktionslenkung, bei der ähnliche Dipole auftreten, wurde bei der Reaktion von Phthalsäureanhydrid mit *N,N*-Diethyl-1-propinylamin beobachtet<sup>[102]</sup>. Normalerweise bilden sie das Indan-dion (86), wobei ein vinyloges Anhydrid (85) als Zwischenstufe angenommen werden kann. Setzt man 0.1 Äquivalente DMAP zu, so öffnet es (85) unter Bildung des Dipols (87), der sich ausschließlich zum Phthalid (88) stabilisiert. Mit 30 Äquivalenten Pyridin entstehen (86) und (88) im Verhältnis 9:1.

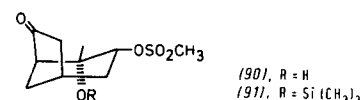


DMAP katalysiert auch die Polymerisation von Diisocyanaten wie (89)<sup>[103]</sup>. Ebenso kann man Polyester aus Adipinsäure, Ethylenglykol und Glycerin, die noch freie Hydroxylgruppen enthalten, mit 2-Methyl-1,4-phenylendiisocyanat in Gegenwart von DMAP und anderen Zusätzen polymerisieren<sup>[104]</sup>. Polymere Schäume erhält man aus Polyolen und Polyisocyanaten, insbesondere 4-Methyl- (oder 2-Methyl-) 1,3-phenylendiisocyanaten<sup>[105]</sup> und Isophorondiisocyanat<sup>[106]</sup>, unter Zusatz von DMAP.



#### 4.6. Sonstige Anwendungen

DMAP ist u. a. für die Härtung von Polyepoxiden mit Diacyndiamin<sup>[107]</sup>, für die Umwandlung von Nitrilen in Thioamide<sup>[108]</sup> sowie für die Übertragung von Silylgruppen auf tertiäre Hydroxylgruppen wie in (90) zu (91) angewendet worden<sup>[109]</sup>.

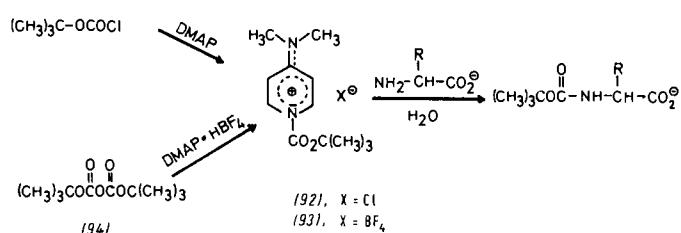


### 5. Stabile 4-Dimethylaminopyridinium-Salze als Reagentien zur Gruppenübertragung

Im scharfen Kontrast zum Verhalten in aprotischen Lösungsmitteln hydrolysiert das *N*-Acetyl-4-dimethylaminopyridinium-Ion in Wasser ca. 2000mal langsamer als das *N*-Acetylpyridinium-Ion<sup>[110]</sup> (vgl. auch Abschnitt 8.3). Damit werden Dimethylaminopyridinium-Salze als Reagentien für die Übertragung von Acyl- und darüber hinaus Cyan- und Phosphonogruppen in wässrigem Medium interessant.

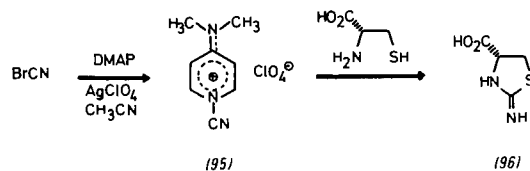
#### 5.1. Übertragung von Boc-Gruppen

Wakselman und Guibé-Jampel<sup>[111]</sup> führten 1-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-dimethylaminopyridinium-chlorid (92) als wasserlösliches Reagens zur Übertragung von Boc-Gruppen auf Amine und Aminosäuren ein. (92) kann aus DMAP und dem labilen Butyloxycarbonylchlorid in Ether dargestellt werden. Noch stabiler als (92) ist das Tetrafluoroborat (93), das aus dem käuflichen Di-*tert*-butyldicarbonat (94) durch Rühren mit  $\text{DMAP} \cdot \text{HBF}_4$  erhältlich ist<sup>[112]</sup>. Beide Reagentien liefern in wässriger Lösung mit Aminosäuren und Peptiden in guter Ausbeute deren Boc-Derivate.



## 5.2. Übertragung von Cyangruppen

Die Umsetzung von Bromcyan mit DMAP und Silberperchlorat ergibt das stabile 1-Cyano-4-dimethylaminopyridiniumperchlorat (95)<sup>[113]</sup>, das z. B. mit Cystein in Wasser über die S-Cyanoverbindung quantitativ die 2-Imino-thiazolidin-4-carbonsäure (96) ergibt. Das Salz (95) eignet sich außerdem hervorragend für die Umsetzung von SH-Gruppen in Proteinen.

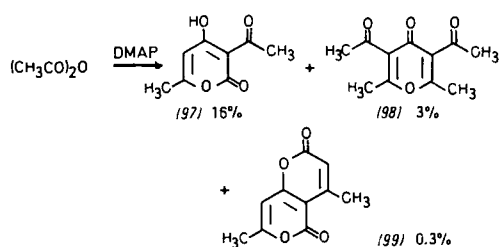


## 5.3. Übertragung von Phosphonogruppen

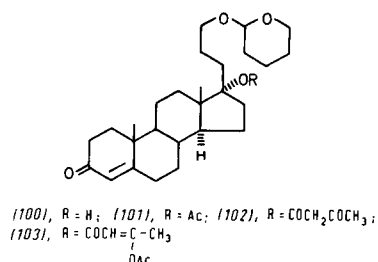
Lawlor<sup>[114]</sup> und Wakselman<sup>[110]</sup> stellten stabile N-Phosphono-4-dimethylaminopyridinium-Salze dar, die bei kinetischen Untersuchungen<sup>[114]</sup> ihre Phosphonogruppe auf Methylamin übertrugen. Eine nähere Untersuchung dürfte lohnend sein. (Übertragung von Diethylchlorophosphat (54) auf Amine in nichtwässrigen Lösungsmitteln vgl. Abschnitt 4.3.)

## 6. Nebenreaktionen

Werden Acetanhydrid und DMAP in hohen Konzentrationen zusammengebracht, so können unerwünschte Kondensationsprodukte des Acetanhydrids entstehen. Beim Mischen äquimolarer Mengen von DMAP und Acetanhydrid beobachtet man nach einer kurzen Induktionsperiode spontanes Aufsieden unter Dunkelfärbung. Das Reaktionsgemisch enthält neben Dehydracetsäure (97) die Kondensationsprodukte (98) und (99)<sup>[115]</sup>. Selbstacetylierung von Acetanhydrid wurde



auch bei der Umsetzung von schwer acylierbaren 17 $\alpha$ -Hydroxysteroiden des Typs (100) mit überschüssigem Acetanhydrid/DMAP in wenig Pyridin beobachtet<sup>[116]</sup>. Neben dem gewünschten Acetylderivat (101) bilden sich das Acetylacetat (102) und die davon abgeleiteten (E)- und (Z)-Enolacetate (103)<sup>[116]</sup>.



Nebenreaktionen dieser Art sind wohl Ausnahmen, die in verdünnten Lösungen nicht auftreten. Man sollte deshalb möglichst vermeiden, DMAP oder PPY mit Acetanhydrid in hohen Konzentrationen zusammenzubringen.

## 7. Toxizität von DMAP<sup>[117]</sup>

Tabelle 2 gibt Auskunft über Prüfungen der systemischen Verträglichkeit bei einmaliger Verabreichung von DMAP in wässriger Emulsion oder Lösung.

Tabelle 2. Toxizitätsdaten von DMAP.

Applikation	Versuchstier	DL <sub>50</sub> [mg/kg]	Vertrauensgrenzen
oral	Ratte (M + F)	230	192–278
oral	Maus (F)	119	102–130
oral	Maus (M)	127	121–134
dermal	Ratte (M + F)	ca. 500 [a] < 50 [b]	

[a] 5proz. (w/v) wässrige Lösung. [b] 12,5proz. (w/v) wässrige Emulsion.

DMAP-Lösungen oder -Emulsionen erzeugen an der intakten und skarifizierten Kaninchenhaut schwerwiegende Hautveränderungen, die bis zur Nekrose führen können. Am Kaninchenaugen wurden starke Schleimhautveränderungen (Verätzungen) festgestellt. Es muß deshalb vor dem Hautkontakt mit DMAP wegen der Gefahr lokaler wie systemischer Wirkungen gewarnt werden. Bei DMAP-Salzen (z. B. Citrat) ist die dermale Toxizität des DMAP ganz erheblich gesenkt, so daß bei dermalen Kontamination mit solchen Salzen selbst bei höheren Konzentrationen (12 g/100 ml) nur die Gefahr lokaler Reizwirkungen besteht.

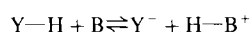
Kontaminierte Hautflächen sollten daher mit verdünnten Säuren gespült werden.

## 8. Zum Mechanismus der Acylierungsreaktionen mit 4-Dialkylaminopyridinen

### 8.1. Grundlagen

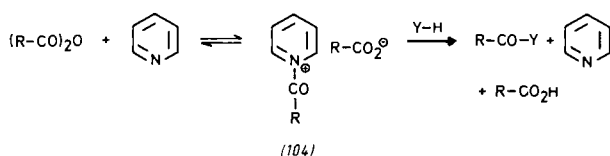
Für eine Diskussion der hervorragenden katalytischen Aktivität der 4-Dialkylaminopyridine muß die Rolle von Basen bei Acylübertragungsreaktionen genauer betrachtet werden. Basen können dabei drei Funktionen übernehmen:

1. Als Brønsted-Basen B erzeugen sie aus dem Substrat H—Y ein Anion Y<sup>−</sup>, das als besseres Nucleophil rascher mit dem elektrophilen Acylierungsmittel reagiert als Y—H. Das Ausmaß dieser allgemeinen Basekatalyse hängt von der relativen Basizität von B und Y<sup>−</sup> ab, also von der Lage des Säure-Base-Gleichgewichts.



2. Insbesondere nucleophile und sterisch nicht gehinderte Basen greifen neben dem Substrat auch das Acylierungsmittel unter Bildung salzartiger Zwischenstufen an. So entstehen z. B. aus Carbonsäureanhydriden und Pyridin in geringen Mengen die N-Acylpyridiniumcarboxylate (104)<sup>[118,119]</sup>, die aufgrund ihrer Ladung den Acylrest rascher auf ein Nucleophil übertragen als das Anhydrid. Selbst Carbonsäurehalogenide reagieren mit Nucleophilen langsamer als (104). Das Ausmaß





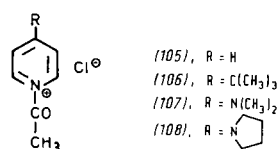
dieser nucleophilen Katalyse<sup>[120]</sup> hängt sowohl von der Reaktivität der Acyliumsalze als auch von ihrer Konzentration ab, also von der Lage des Gleichgewichts.

3. Die dritte Funktion der Base liegt in der Neutralisation der freiwerdenden Säure. Um die katalytische Aktivität bis zum vollständigen Umsatz zu gewährleisten, ist hierzu mindestens ein Äquivalent einer Base erforderlich.

Vergleicht man nun die Basizität von Pyridin ( $pK_a = 5.29$ ) und DMAP ( $pK_a = 9.70$ ), so könnte man annehmen, daß die Aktivitätssteigerung beim DMAP auf der  $2.6 \times 10^4$ -fachen höheren Basizität beruht. Dies ist jedoch nicht der Fall, da z. B. Triethylamin ( $pK_a = 10.65$ ) nicht nennenswert wirksamer als Pyridin ist. Damit bleibt als Ursache für die Aktivitätssteigerung nur die Zunahme der nucleophilen Katalyse.

## 8.2. Bildung von *N*-Acylpyridinium-Salzen

Bei der Reaktion von Pyridin mit Carbonsäurehalogeniden entstehen unter schonenden Bedingungen meist quantitativ die kristallinen *N*-Acylpyridiniumhalogenide<sup>[121]</sup> wie (105), die ebenfalls hoch aktivierte Säurederivate sind.



Für präparative Acylierungen sind diese Salze wenig geeignet, da sie sich in aprotischen Lösungsmitteln nicht lösen<sup>[\*]</sup>.

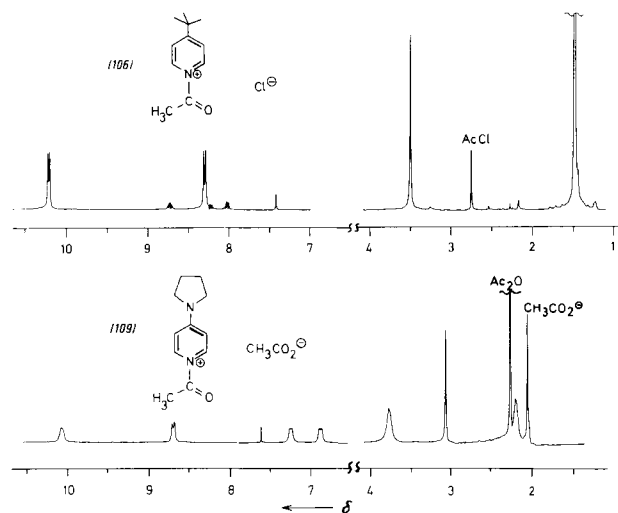
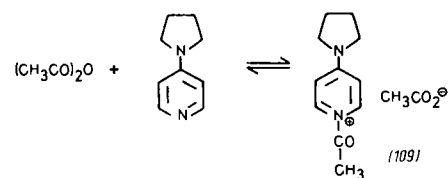


Abb. 1. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von 1-Acetyl-4-tert-butylpyridiniumchlorid (106) (0.75 mol/l in CDCl<sub>3</sub>) bei -75°C und 1-Acetyl-4-pyrrolidinopyridiniumacetat (109) (aus 0.3 mol/l PPY und 0.45 mol/l Acetanhydrid in CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) bei -115°C. Die Messungen wurden am WH-270 (Bruker) bei 270 MHz und -70 bis -115°C durchgeführt. Die Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtskonzentration von (109) wurde an je 0.1 M Lösungen von PPY und Acetanhydrid in CDCl<sub>3</sub> bestimmt.

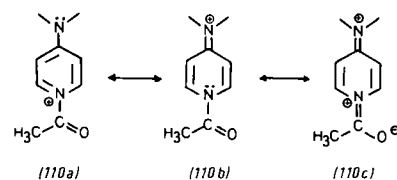
[\*] Wird reines (105) in CDCl<sub>3</sub> suspendiert, so geht es bis ca. 0.5 mol/l in Lösung, liegt jedoch dann nach dem NMR-Spektrum ausschließlich als Gemisch von Pyridin und Acetylchlorid ( $\delta_{CH_3} = 2.68$ ) vor [23].

Durch einen *tert*-Butylsubstituenten am Pyridinring wird die Löslichkeit in CDCl<sub>3</sub> jedoch so erhöht, daß z. B. (106) bei -75°C NMR-spektroskopisch untersucht werden kann<sup>[23]</sup> (Abb. 1). Erwartungsgemäß bildet Acetylchlorid mit DMAP oder PPY glatt die Salze (107)<sup>[110]</sup> bzw. (108)<sup>[23]</sup>, die bei Raumtemperatur gut in DMSO, weniger gut in CDCl<sub>3</sub>, löslich sind.

Beim System Pyridin/Acetanhydrid konnten *Fersht* und *Jencks*<sup>[119]</sup> vor einigen Jahren erstmals *N*-Acetylpyridiniumacetat (104), R = CH<sub>3</sub>, in Wasser UV-spektroskopisch nachweisen. In aprotischen Lösungsmitteln, wie sie für Acylierungen meist verwendet werden, haben sich die *N*-Acylpyridiniumacetate bisher jedem Nachweis entzogen<sup>[122]</sup>; ihr Auftreten in diesen Lösungsmitteln ist sogar bezweifelt worden<sup>[123]</sup>. In Gemischen von Acetanhydrid und DMAP oder PPY gelingt es dagegen NMR-spektroskopisch, auch in CDCl<sub>3</sub> und CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nennenswerte Mengen *N*-Acetyl-4-dialkylaminopyridiniumacetate, z. B. (109), nachzuweisen, wenn der Acylaus-tausch mit dem Anhydrid durch Temperaturniedrigung ausreichend verlangsamt wird<sup>[23]</sup>.



Aus der Lage des Gleichgewichts [bei -70°C 50 % und bei -100°C 80 % (109)] kann abgeschätzt werden, daß (109) ca. 25 kJ/mol energieärmer als die Ausgangskomponenten ist, und daß bei Raumtemperatur 5–10 % (109) vorliegen. Bei -115°C wird PPY in Gegenwart von 1.5 Äquivalenten Acetanhydrid vollständig in (109) übergeführt<sup>[23]</sup> (Abb. 1). Die Ursache für die im Vergleich zum Pyridin außerordentlich große Verschiebung der Gleichgewichtslage ist der Energiegewinn durch die Mesomeriestabilisierung des *N*-Acyl-4-dialkylaminopyridinium-Ions (110).



Daß auch der Grenzform (110c) gewisse Bedeutung zukommt<sup>[119]</sup>, ergibt sich aus der wenn auch sehr niedrigen Rotationsbarriere um die Acetyl-Stickstoff-Bindung, die in den Tieftemperatur-NMR-Spektren am Auftreten von jeweils zwei Signalen für die α- und β-Protonen des Pyridinkerns zu erkennen ist (Abb. 1)<sup>[23]</sup>.

Einen Hinweis auf die Ladungsverteilung in den Acetylpyridiniumsalzen geben auch die Acetyl-Methyl-Signale. So findet man bei (106), dessen positive Ladung weitgehend am Pyridinstickstoff lokalisiert ist,  $\delta = 3.53$ , dagegen bei 4-Dialkylaminopyridiniumsalzen (109)  $\delta = 3.05$  und (107)  $\delta = 3.04$  in CDCl<sub>3</sub><sup>[23]</sup>. Solvation durch DMSO führt bei (107) zur Signalverschiebung nach  $\delta = 2.82$ <sup>[110]</sup>. Den gleichen Gang weisen die IR-Carbonylfrequenzen auf, die in (105)<sup>[121]</sup> und (106)<sup>[23]</sup> bei 1800 cm<sup>-1</sup>, in (107) bei 1755 cm<sup>-1</sup> beobachtet werden. Die Erhöhung der Gleichgewichtskonzentration an Acylpyridinium-Ionen bei der Einführung einer 4-Dialkylaminogruppe

wird also durch eine starke Abnahme der Carbonylaktivierung erkauft.

### 8.3. Reaktivität von *N*-Acylpyridinium-Salzen

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Acetylierung von 1-Ethynylcyclohexanol (**13**) mit verschiedenen Acylierungsmitteln und Katalysatoren in  $\text{CDCl}_3$ <sup>[23]</sup>, einem wenig polaren Lösungsmittel.

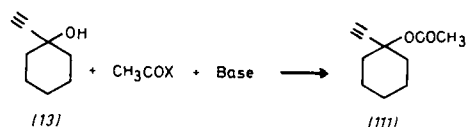


Tabelle 3. Geschwindigkeit der Acetylierung von 1-Ethynylcyclohexanol (**13**) (0.2 mol/l) mit Acetanhydrid oder Acetylchlorid (jeweils 0.4 mol/l) in Gegenwart verschiedener Basen (Katalysatoren) in  $\text{CDCl}_3$  bei 27°C. Die Reaktionen wurden NMR-spektroskopisch verfolgt (270 MHz, WH-270 von Bruker); der Umsatz wurde durch Integration der Signale der Acetylenprotonen in (**13**) ( $\delta = 2.48$ ) und (**111**) ( $\delta = 2.60$ ) bestimmt.

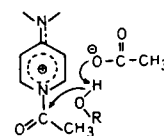
Ver-such	Base	c [mol/l]	Acety-lierungs-mittel	$\tau_{1/2}$ [min] [a]
1	PPY	0.6	$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$	3
2	DMAP	0.6		7
3	Pyridin	0.6		1000
4	{ Pyridin NEt <sub>3</sub> }	{ 0.6 0.6 }		1000
5	DMAP	0.6	$\text{CH}_3\text{COCl}$	20 [b]
6	<i>tert</i> -Butylpyridin	0.6		60 [b]
7	{ <i>tert</i> -Butylpyridin NEt <sub>3</sub> }	{ 0.6 0.4 }		40 [b]

[a] Als Maß für die Geschwindigkeit diente die Zeit bis zum halben Umsatz von (**111**) ( $\tau_{1/2}$ ; Fehler  $\pm 10\%$ ).

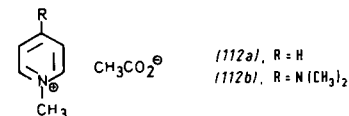
[b] Bildung von Nebenprodukten.

Die Versuche 1 bis 4 demonstrieren nochmals die überragende katalytische Aktivität von DMAP und PPY. PPY ist auch hier ca. 2mal so wirksam wie DMAP (vgl. [8, 47]). Überraschend langsam sind dagegen die Acylierungen mit Acetylchlorid (Versuch 5 und 6). Noch ungünstiger schneidet Acetylchlorid ab, wenn man berücksichtigt, daß bei Acetanhydrid nur 5–10 % der acylierenden Spezies [z. B. (**109**)] im Gleichgewicht vorliegen (vgl. Abschnitt 8.2), bei Acetylchlorid aber 100 % [z. B. (**107**)]. Wechselnde Mengen freier Base spielen hierbei keine entscheidende Rolle (Versuch 7).

Aus Tabelle 3 folgt, daß in „unpolaren“ Lösungsmitteln die Geschwindigkeit der Acylübertragung aus *N*-Acylpyridinium-Salzen weniger von der Aktivierung der Carbonylgruppe als von der Struktur des Ionenpaars bestimmt wird. Nach unseren Vorstellungen führt eine zunehmende Mesomeriestabilisierung im Kation wie im Anion zu einer immer stärkeren Aufweitung des Ionenpaars, wodurch der Angriff eines externen Nucleophils erleichtert wird. So liegen die *N*-Acetylpyridiniumchloride (**105**) und (**106**) als sehr enge Ionenpaare vor, die trotz hoher Carbonylaktivierung nur langsam reagieren. Im *N*-Acetyl-4-pyrrolidinopyridiniumacetat (**109**) wird dagegen die Desaktivierung der Acetylgruppe durch die bessere Verfügbarkeit des Kations im Ionenpaar überkompensiert. Zugleich kann das in räumlicher Nähe vorhandene Acetat-Ion die Reaktion erleichtern, indem es das Proton eines Nucleophils übernimmt (allgemeine Basekatalyse)<sup>[124]</sup>.



Einen Hinweis auf die größere Ionenbeweglichkeit bei Pyridiniumsalzen mit 4-Dialkylaminogruppen gibt auch die spezifische elektrische Leitfähigkeit  $\kappa$ : In 0.1 M Lösung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  beträgt sie bei (**112a**)  $11.5 \cdot 10^{-3}$ , bei (**112b**)  $56 \cdot 10^{-3} \Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$  [\*].

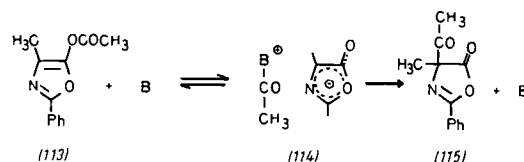


Einen starken Einfluß auf die Reaktivität von *N*-Acylpyridiniumsalzen hat erwartungsgemäß auch die Solvation. Die Erfahrung, daß Acylierungen mit DMAP oder PPY am besten in unpolaren Lösungsmitteln ablaufen, konnte durch Vergleich der Acetylierungsgeschwindigkeit von 1,1-Diphenylethanol in verschiedenen Lösungsmitteln bestätigt werden. So waren in Tetrachlorkohlenstoff oder Hexan nach 24 Stunden 75 % acetyliert, in Dichlormethan oder Ether nur 30 %; in Acetonitril, Nitromethan oder Dimethylformamid fand keine Reaktion statt<sup>[47]</sup>.

Noch langsamer verlaufen die Acylierungsreaktionen in protonischen Lösungsmitteln wie Alkoholen und besonders Wasser. *N*-Acetyl-4-dimethylaminopyridiniumchlorid (**107**) hydrolysiert im Acetat-Puffer bei pH = 5.5 2000mal langsamer als das Pyridinium-Salz (**105**)<sup>[110]</sup>. Ähnliche Unterschiede wurden bei den von  $\gamma$ -Picolin und DMAP abgeleiteten *N*-Phosphonopyridinium-Salzen gemessen<sup>[114]</sup>.

Diese Umkehr der Reaktivitäten in wäßrigem Medium wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß hier nicht Ionenpaare reagieren, sondern dissoziierte und solvatisierte *N*-Acylpyridinium-Ionen. Diese zeigen ihre „wahren“ Reaktivitäten, wie sie aufgrund der Mesomeriestabilisierung und der spektroskopischen Eigenschaften zu erwarten sind.

Einen Vergleich der nucleophilen Katalyse mehrerer Basen ohne den störenden Einfluß von Solvation und allgemeiner Basekatalyse ermöglicht die intramolekulare Acylverschiebung bei 5-Acyloxyoxazolen wie (**113**), das von zahlreichen Basen B über das Ionenpaar (**114**) in das Oxazolon (**115**) umgelagert wird<sup>[8, 23, 91]</sup> [vgl. (**64**)  $\rightarrow$  (**58**) in Abschnitt 4.4].



In Abbildung 2 sind die Geschwindigkeitskonstanten dieser Reaktion in Benzol gegen die  $\text{pK}_\text{a}$ -Werte der Basen aufgetragen. In der Reihe der 4-substituierten Pyridine ergibt sich eine lineare freie Enthalpie-Beziehung, wobei PPY die höchste

[\*] G. Höfle, B. Lange, H. Vorbrüggen, unveröffentlicht; die Leitfähigkeiten wurden bei 20°C in wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bestimmt. Lösungen von Acetanhydrid (0.8 mol/l) und DMAP oder Pyridin (0.1 mol/l) zeigten spezifische Leitfähigkeiten von  $1.4 \cdot 10^{-3}$  bzw.  $1.6 \cdot 10^{-5} \Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$ . Daraus kann geschlossen werden, daß hier DMAP zu 2.5 % als Salz (**112b**) vorliegt. Die geringe Leitfähigkeit beim Pyridin kann sowohl von (**104**) als auch von Hydrolyseprodukten herrühren.

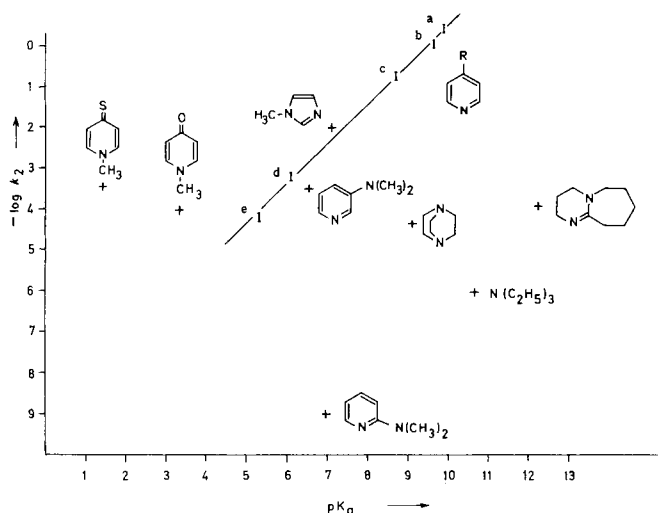
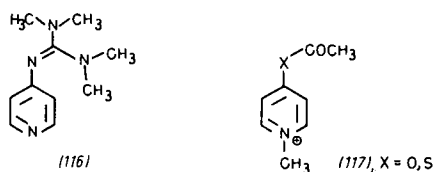


Abb. 2. Geschwindigkeit der basekatalysierten Umlagerung von (113) in (115) in Abhängigkeit von der Dissoziationskonstante der Base. Die Umlagerungen wurden an 0.75 M Lösungen in Benzol bei 35°C mit  $1.5 \cdot 10^{-3}$  bis 0.35 mol/l Base durchgeführt und NMR-spektroskopisch verfolgt. Die Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung waren proportional zur Konzentration der Base. R in den 4-substituierten Pyridin-Derivaten bedeutet: a: Pyrrolidino (=PPY); b:  $N(CH_3)_2$  (=DMAP); c: Morpholino; d:  $CH_3$ ; e: H.

Aktivität aufweist. Da eine weitere Steigerung der Basizität des Pyridinstickstoffs kaum möglich ist, wird es in dieser Reihe keine besseren Acylüberträger als PPY geben. 4-(Tetramethyl-2-guanidino)pyridin (116) erreicht bei der Acylierung von Alkoholen 90 % der Wirkung von PPY<sup>[47]</sup>.



N-Methylimidazol, das für derartige Umlagerungen auch präparative Anwendung findet<sup>[81]</sup>, ist ca. doppelt so wirksam wie ein Pyridinderivat der gleichen Basizität, eine Folge der geringeren Abschirmung des nucleophilen Stickstoffs durch die  $\alpha$ -ständigen Protonen. Wird das nucleophile Zentrum durch Substituenten stark behindert, so kommt es trotz hoher Basizität zu sehr kleinen Umlagerungsgeschwindigkeiten, wie z.B. beim 2-Dimethylaminopyridin, Triethylamin und Diazabicyclo[5.4.0]undecen (DBU). Diazabicyclo[2.2.0]octan, das als Base für Acylierungen empfohlen wird<sup>[125]</sup>, erreicht wegen des vorteilhaften sterischen Baues hier die Wirksamkeit des Pyridins („e“ in Abb. 2).

Bemerkenswerte hohe Umlagerungsgeschwindigkeiten ergeben die schwachen Basen N-Methyl-4-pyridon und N-Methyl-4-thiopyridon, die als aktivierte Zwischenstufen 4-Acyloxy- bzw. 4-Acylothiopyridinium-Salze (117) bilden. Bei diesen Sonderfällen sind die nucleophilen Zentren Sauerstoff bzw. Schwefel besonders leicht zugänglich. Anwendungen sind für Acylierungen in schwach sauren Lösungen denkbar.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß für die hohe Aktivität von DMAP und PPY bei Acylierungsreaktionen in aprotischen, wenig polaren Lösungsmitteln vor allem zwei Faktoren verantwortlich sind:

1. Infolge ihrer ausgeprägten Nucleophilie bilden diese Basen auch in unpolaren Solventien mit den Acylierungsmitteln

hohe Konzentrationen an N-Acylpyridinium-Salzen. DMAP und PPY sind hierin dem Pyridin und anderen Aminen weit überlegen.

2. Wegen der Ladungsdelokalisation liegen die N-Acyl-4-dialkylaminopyridinium-Salze als locker gebundene Ionenpaare vor, wodurch der Angriff des Nucleophils auf den aktivierten Acylrest unter allgemeiner Basekatalyse des benachbarten Anions außerordentlich erleichtert wird. Dieser Effekt erklärt auch, warum Carbonsäureanhydride bei derartigen Acylierungen besser geeignet sind als Carbonsäurechloride.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie sowie der Schering AG für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten.

Eingegangen am 10. Mai 1978 [A 225]

- [1] 4-Dialkylaminopyridine als Acylierungskatalysatoren, 4. Mitteilung. 3. Mitteilung: G. Höfle, W. Steglich, *Synthesis* 1972, 619.
- [2] Pyridinsynthesen, 1. Mitteilung. – 2. Mitteilung: H. Vorbrüggen, J. Kottwitz, K. Krolkiewicz, *Chem. Ber.*, im Druck. Diese Arbeit gibt eine vollständige Übersicht über die Bildungsweisen von DMAP und PPY; H. Vorbrüggen, DOS 2517774 (1975); Schering AG; *Chem. Abstr.* 86, 55293d (1977).
- [3] A. Verley, F. Bölsing, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 34, 3354 (1901); 34, 3359 (1901).
- [4] Vgl. z. B. E. Fischer, M. Bergmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 50, 1047 (1917).
- [5] A. Einhorn, F. Hollandt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 301, 95 (1898), zit. Lit.
- [6] L. M. Litvinenko, A. I. Kirichenko, *Dokl. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 176, 97 (1967).
- [7] W. Steglich, G. Höfle, *Angew. Chem.* 81, 1001 (1969); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8, 981 (1969).
- [8] Vgl. auch W. Steglich, G. Höfle, *Tetrahedron Lett.* 1970, 4727.
- [9] E. Koenigs, H. Friedrich, H. Jurany, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 58, 2571 (1925).
- [10] E. Koenigs, H. Greiner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 64, 1049 (1931).
- [11] K. Bowden, P. N. Green, *J. Chem. Soc.* 1954, 1795.
- [12] B. Bak, D. Christensen, *Acta Chem. Scand.* 8, 390 (1954).
- [13] R. F. Evans, H. C. Brown, H. C. van der Plas, *Org. Synth., Collect. Vol.* 5, 977 (1973).
- [14] H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* 84, 348 (1972); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11, 305 (1972).
- [15] L. Pentimalli, *Gazz. Chim. Ital.* 94, 902 (1964).
- [16] L. Pentimalli, *Gazz. Chim. Ital.* 94, 458 (1964).
- [17] J. M. Essery, K. Schofield, *J. Chem. Soc.* 1961, 3939.
- [18] M. R. Chakrabarty, C. S. Handloser, M. W. Mosher, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 1973, 938.
- [19] P. Forsythe, R. Frampton, C. D. Johnson, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 1972, 671.
- [20] F. Crüege, G. Girault, S. Coustal, J. Lascombe, P. Rumpf, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1970, 3889.
- [21] A. C. Satterthwait, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 7031 (1974).
- [22] G. Girault, S. Coustal, P. Rumpf, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1972, 2787.
- [23] G. Höfle, unveröffentlicht.
- [24] R. W. Taft, C. A. Grob, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 1236 (1974).
- [25] C. W. N. Cumper, A. Singleton, *J. Chem. Soc. B* 1967, 1096.
- [26] A. R. Katritzky, E. W. Randall, L. E. Sutton, *J. Chem. Soc.* 1957, 1769.
- [27] H. Lumbroso, J. Barassin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1965, 3143.
- [28] C. D. Johnson, I. Roberts, P. G. Taylor, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 897.
- [29] L. C. Anderson, N. V. Seeger, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 340 (1949).
- [30] V. I. Bliznyukov, *Zh. Obshch. Khim.* 22, 1204 (1952); *Chem. Abstr.* 47, 403c (1953).
- [31] C. W. N. Cumper, A. Singleton, *J. Chem. Soc. B* 1968, 649.
- [32] A. R. Katritzky, J. M. Lagowski, *J. Chem. Soc.* 1961, 43.
- [33] W. Brügel, *Z. Elektrochem.* 66, 159 (1962).
- [34] J. C. Craig, Jr., D. E. Pearson, *J. Heterocycl. Chem.* 5, 631 (1968).
- [35] Y. Sasaki, M. Suzuki, M. Hattori, *Chem. Pharm. Bull.* 17, 1515 (1969).
- [36] J. P. Dorie, M. L. Martin, S. Barnier, M. Blain, S. Odier, *Org. Magn. Reson.* 3, 661 (1971).
- [37] A. G. Burton, R. D. Frampton, C. D. Johnson, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 1972, 1940.
- [38] G. B. Barlin, J. A. Benbow, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 1975, 1385.
- [39] D. Jerchel, H. Fischer, K. Thomas, *Chem. Ber.* 89, 2921 (1956).

- [40] R. Frampton, C. D. Johnson, A. R. Katritzky, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 749, 12 (1971).
- [41] G. Bianchi, A. G. Burton, C. D. Johnson, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 1972, 1950.
- [42] D. G. Dougherty, E. E. Glover, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1977, 1593.
- [43] J. A. Zoltewicz, J. D. Meyer, *Tetrahedron Lett.* 1968, 421.
- [44] H. Braun, A. Amann, M. Richter, *Angew. Chem.* 89, 488 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 471 (1977).
- [45] E. Winterfeldt, persönliche Mitteilung.
- [46] B. P. Schaffner, H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta* 55, 2563 (1972).
- [47] L. R. Krepski, Ph. D. Thesis, University of Colorado 1976; A. Hassner, L. R. Krepski, unveröffentlicht.
- [48] F. Bohlmann, D. Körnig, *Chem. Ber.* 107, 1780 (1974).
- [49] J. E. McMurry, J. H. Musser, M. S. Ahmad, L. C. Blaszcak, *J. Org. Chem.* 40, 1829 (1975).
- [50] A. Van der Gen, L. M. Van der Linde, J. G. Witteveen, H. Boelens, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 90, 1034 (1971).
- [51] Siehe z.B. F. Bohlmann, Ch. Zdero, *Chem. Ber.* 108, 735, 1902, 3543 (1975); 109, 1436 (1976); F. Bohlmann, A. Suwita, *ibid.* 109, 2014 (1976).
- [52] L. F. Fieser, S. Rajagopalan, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 5530 (1950); vgl. auch R. T. Blickenstaff, B. Orwig, *J. Org. Chem.* 34, 1377 (1969).
- [53] W. Steglich, G. Höfle, DOS 1958954 (1969); *Chem. Abstr.* 75, 34673k (1971).
- [54] D. H. R. Barton, R. H. Hesse, M. M. Pechet, E. Rizzardo, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 2748 (1973).
- [55] H. Laurent, R. Wiechert, H. Wendt, K. Mengel, DOS 2319477 (1973), Schering AG; *Chem. Abstr.* 82, 58010n (1975).
- [56] H. L. Dryden, Jr., DOS 2137856 (US-Pat. 3678082) (1970), Searle; *Chem. Abstr.* 76, 127269u (1972); zur Veresterung von 17 $\alpha$ -Ethinyl-17 $\beta$ -olen mit Thallium(I)-ethoxid und Acetanhydrid vgl. J. E. Herz, S. Cruz M., J. V. Torres, A. Murillo, *Synth. Commun.* 7, 383 (1977).
- [57] B. M. Trost, Y. Matsumura, *J. Org. Chem.* 42, 2036 (1977).
- [58] J. L. Gras, *Tetrahedron Lett.* 1977, 4117.
- [59] F. Bohlmann, H. Franke, *Chem. Ber.* 104, 3229 (1971).
- [60] A. S. Mesentsev, V. Kuljaeva, *Tetrahedron Lett.* 1973, 2225; A. S. Mesentsev, V. V. Kuljaeva, L. M. Rubasheva, M. G. Brazhnikova, O. S. Anisimova, T. F. Vlasova, Yu. N. Sheinker, *Khim. Prir. Soedin.* 5, 553 (1971).
- [61] H. Paulsen, H. Höhne, *Carbohydr. Res.* 58, 484 (1977).
- [62] H. Redlich, H.-J. Neumann, H. Paulsen, *Chem. Ber.* 110, 2911 (1977).
- [63] K. A. Connors, K. S. Albert, *J. Pharm. Sci.* 62, 845 (1973).
- [64] E. L. Rowe, S. M. Machkovech, *J. Pharm. Sci.* 66, 273 (1977).
- [65] S.-S. Wang, C. C. Yang, I. D. Kulesha, M. Sonenberg, R. B. Merrifield, *Int. J. Pept. Protein Res.* 6, 103 (1974).
- [66] S.-S. Wang, I. D. Kulesha, *J. Org. Chem.* 40, 1227 (1975).
- [67] S.-S. Wang, *J. Org. Chem.* 40, 1235 (1975).
- [68] M. J. Robins, R. A. Jones, M. MacCoss, *Biochemistry* 13, 553 (1974).
- [69] M. J. Robins, M. MacCoss, S. R. Naik, G. Ramani, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 7381 (1976).
- [70] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* 90, 556 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, Nr. 7 (1978).
- [71] M. R. Boots, P. E. Marecki, S. G. Boots, K. E. Guyer, *J. Pharm. Sci.* 65, 724 (1976).
- [72] F. Bohlmann, persönliche Mitteilung.
- [73] D. J. Zwanenburg, W. A. P. Reynen, *Synthesis* 1976, 624.
- [74] J. S. Bindra, A. Grodski, *J. Org. Chem.* 42, 910 (1977).
- [75] H. Franke, Schering AG, unveröffentlicht.
- [76] P. Pietta, O. Brenna, *J. Org. Chem.* 40, 2995 (1975).
- [77] O. Hollitzer, W. Steglich, unveröffentlicht.
- [78] G. Höfle, W. Steglich, unveröffentlicht; vgl. auch N. M. Ollnitz, L. M. Litvinenko, S. E. Terekhova, I. L. Zvarin, H. J. Wagner, *Zh. Org. Khim.* 12, 1732 (1976).
- [79] R. Kreher, Darmstadt, persönliche Mitteilung.
- [80] R. Dakin, R. West, *J. Biol. Chem.* 78, 91, 745 (1928); vgl. auch N. A. Allinger, G. L. Wang, B. B. Dewhurst, *J. Org. Chem.* 39, 1730 (1974).
- [81] G. H. Cleland, C. Niemann, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 841 (1949).
- [82] Y. Iwakura, F. Toda, H. Suzuki, *J. Org. Chem.* 32, 440 (1967).
- [83] W. Steglich, G. Höfle, *Tetrahedron Lett.* 1968, 1619.
- [84] W. Steglich, G. Höfle, *Chem. Ber.* 104, 3644 (1971).
- [85] W. Steglich, G. Höfle, *Chem. Ber.* 102, 1129 (1969).
- [86] G. Höfle, A. Prox, W. Steglich, *Chem. Ber.* 105, 1718 (1972).
- [87] R. Knorr, *Chem. Ber.* 104, 3633 (1971).
- [88] J. Lepschy, G. Höfle, L. Wilschowitz, W. Steglich, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1974, 1753.
- [89] J. Lepschy, Dissertation, Technische Universität München 1971; W. Steglich, J. Lepschy, unveröffentlicht; vgl. auch [91].
- [90] R. A. Turner, G. Schmerzler, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 949 (1954); E. Bullock, A. W. Johnson, *J. Chem. Soc.* 1957, 3280; M. Bodanszky, J. Izdebski, I. Muramatsu, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 2351 (1969).
- [91] W. Steglich, G. Höfle, *Chem. Ber.* 102, 883 (1969).
- [92] G. Höfle, W. Steglich, *Chem. Ber.* 104, 1408 (1971).
- [93] N. Engel, W. Steglich, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.
- [94] B. Kübel, Diplomarbeit, Technische Universität München 1970.
- [95] D. H. R. Barton, E. Buschmann, J. Häusler, C. W. Holzapfel, T. Sheradsky, A. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1977, 1107.
- [96] H. Hofmann, H.-J. Haberstroh, B. Appler, B. Meyer, H. Herterich, *Chem. Ber.* 108, 3596 (1975); H. Hofmann, B. Meyer, P. Hofmann, *Angew. Chem.* 84, 477 (1972); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11, 423 (1972).
- [97] Koninklijke Nederlandsche Gist- en Spiritusfabriek N.V., DOS 2155152 (1972); *Chem. Abstr.* 77, 88491j (1972).
- [98] H. Vorbrüggen, B. Bennua, Schering AG, unveröffentlichte Versuche.
- [99] P. W. Henniger, J. K. Van der Drift, DOS 2235390 (1973), Koninklijke Nederlandsche Gist- en Spiritusfabriek N.V.; *Chem. Abstr.* 78, 124608j (1973).
- [100] Vgl. z.B. H. Ulrich: *Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes*. Academic Press, New York 1967, S. 123ff.
- [101] J. H. Wild, F. E. G. Tate, US-Pat. 3144452 (1964), ICI; *Chem. Abstr.* 61, 16068f (1964).
- [102] G. Höfle, W. Steglich, *Chem. Ber.* 105, 1368 (1972).
- [103] G. P. Crowley, B. E. Evans, J. A. Hall, *Brit. Pat.* 1207673 (1970), ICI; *Chem. Abstr.* 74, 32529y (1971).
- [104] H. J. Twichett, *Brit. Pat.* 990633 (1965), ICI; *Chem. Abstr.* 63, 5861e (1965).
- [105] ICI, Belg. Pat. 660653 (1965); *Chem. Abstr.* 63, 18393a (1965).
- [106] B. J. Bircher, DOS 2234508 (1972), ICI; *Chem. Abstr.* 78, 111963w (1973).
- [107] J. Maurer, DOS 1808670 (US-Pat. 3530093) (1967), Ciba-Geigy; *Chem. Abstr.* 71, 103254f (1969).
- [108] P. C. Srivastava, M. V. Pickering, L. B. Allen, D. G. Streeter, M. T. Campbell, J. T. Witkowski, R. W. Sidwell, R. K. Robins, *J. Med. Chem.* 20, 256 (1977).
- [109] S. D. Larsen, S. A. Monti, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 8015 (1977).
- [110] M. Wakselman, E. Guibé-Jampel, *Tetrahedron Lett.* 1970, 1521.
- [111] E. Guibé-Jampel, M. Wakselman, *Chem. Commun.* 1971, 267; *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1971, 2554.
- [112] E. Guibé-Jampel, M. Wakselman, *Synthesis* 1977, 772.
- [113] M. Wakselman, E. Guibé-Jampel, A. Roult, W. D. Busse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 21.
- [114] G. W. Jameson, J. M. Lawlor, *J. Chem. Soc. B* 1970, 53.
- [115] H. Vorbrüggen, B. Bennua, Schering AG, unveröffentlicht.
- [116] D. Bittler, R. Wiechert, Schering AG, unveröffentlicht.
- [117] G. Rosskamp, Ch. Schöbel, P. Günzel, Schering AG, unveröffentlicht.
- [118] W. von E. Doering, W. E. McEwen, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 2104 (1951).
- [119] A. R. Fersht, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 5432 (1970), *zit. Lit.*; *ibid.* 91, 2125 (1969).
- [120] Vgl. z.B. M. L. Bender, *Chem. Rev.* 60, 53 (1960).
- [121] A. K. Sheinkman, S. L. Portnova, Yu. N. Sheinker, A. N. Kost, *Dokl. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 157, 1416 (1964); D. Cook, *Can. J. Chem.* 40, 2362 (1962); vgl. auch H. Adkins, Q. E. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 2242 (1949).
- [122] V. Gold, E. G. Jefferson, *J. Chem. Soc.* 1953, 1409.
- [123] T. G. Bonner, K. Hillier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 1973, 1828; vgl. jedoch A. R. Butler, I. H. Robertson, *ibid.* 1975, 660.
- [124] Zur Bedeutung der allgemeinen Basekatalyse bei Acylierungsreaktionen vgl. z.B. W. P. Jencks: *Catalysis in Chemistry and Enzymology*. McGraw-Hill, New York 1969, S. 513.
- [125] G. H. Schenk, P. Wines, C. Mojzis, *Anal. Chem.* 36, 914 (1964).