

- [1] 4. Mitteilung über Hochdruck-Hochtemperatur-Reaktionen in einer Strömungsapparatur. - 3. Mitteilung: P. Köll, E. Steinweg, U. Lackmann, J. Metzger, Tetrahedron Lett., im Druck.
- [2] J. Metzger, P. Köll, Angew. Chem. 91, 74 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, Nr. 1 (1979).
- [3] P. Köll, J. Metzger, Angew. Chem. 90, 802 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 754 (1978).
- [4] N. I. Shuklin, B. L. Lebedev, V. G. Nikolski, Neftekhimiya 6, 544 (1966).
- [5] R. Srinivasan, K. H. Carlucci, Can. J. Chem. 45, 3209 (1967).
- [6] J. B. Hendrickson, Angew. Chem. 86, 71 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 47 (1974).

C-Acylierung unter praktisch neutralen Bedingungen^{**}

Von Dee W. Brooks, Linda D.-L. Lu und Satoru Masamune^[*]

Bei Versuchen zur Totalsynthese von Makrolid-Antibiotica mußten säure- und base-empfindliche Zwischenstufen C-acyliert werden^[11]. Wir berichten hier über eine Lösung dieses Problems.

Unsere Methode ist sehr einfach anzuwenden; es ist nur der sukzessive Zusatz zweier Reagentien zum Substrat, einer Carbonsäure (1), in Tetrahydrofuran (THF) erforderlich [Reaktion (a)]. Carboxydiimidazol wandelt die Säure (1) in das Imidazolid (2)^[2] um, das ohne Isolierung mit dem neutralen Magnesiumsalz eines (Methyl-)Malonsäure-thiolhalbesters vom Typ (3) oder (4) behandelt wird. Die milden Bedingungen und die ausgezeichneten Ausbeuten gehen aus Tabelle 1 hervor. Die erhaltenen β -Ketothioester vom Typ (7) und (8), die anscheinend nicht mit Magnesium komplexiert sind, lassen sich leicht durch Dünnschichtchromatographie oder durch wäßrige Aufarbeitung isolieren. – Die Reaktion kann auch mit den neutralen Magnesiumsalzen der Ester (5) und (6) durchgeführt werden [Reaktion (b); Tabelle 1].

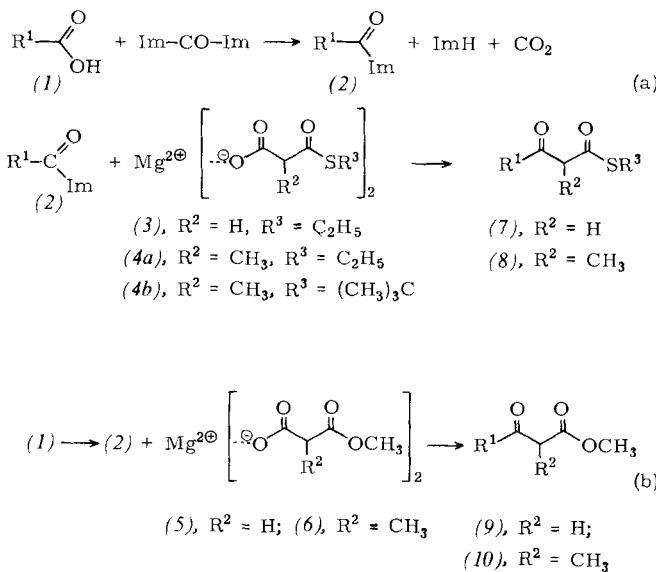


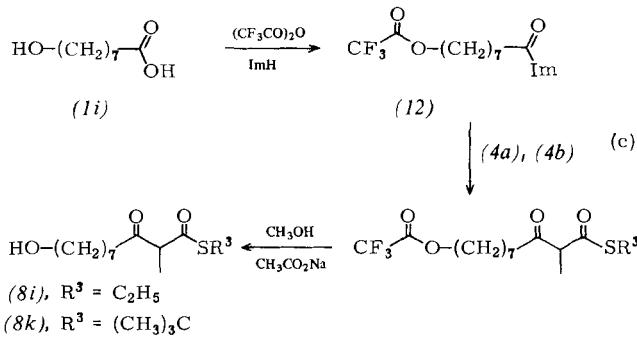
Tabelle 1. Umwandlung von Carbonsäuren (1) in β -Ketoester (7)–(10) nach den Reaktionen (a) und (b).

Nr.	Edukt	R ¹	Reagens, Bedingungen	Produkt	Ausb. [%]
			[a]	[b]	
1	(1a)	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	(3)	A	(7a) 100
2	(1b)	c-C ₆ H ₁₁	(3)	B	(7b) 100
3	(1c)	(CH ₃) ₃ C	(3)	B	(7c) 100
4	(1a)	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	(4a)	B	(8a) 100
5	(1a)	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	(4b)	B	(8b) 100
6	(1b)	c-C ₆ H ₁₁	(4a)	C	(8c) 90
7	(1d)	CH ₃ CO(CH ₂) ₂	(4a)	B	(8d) 85
8	(1e)	[c]	(3)	B	(7d) 88
9	(1e)	[c]	(4b)	D	(8e) 75
10	(1f)	C ₆ H ₅	(4b)	D	(8f) 85
11	(1g)	t,t-CH ₃ (CH=CH) ₂	(4b)	D	(8g) 95
12	(1h)	CH ₃ (CH ₂) ₂ CHOH(CH ₂) ₁₀	(4b)	B	(8h) 95
13	(1a)	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	(5)	B	(9a) 100
14	(1h)	CH ₃ (CH ₂) ₂ CHOH(CH ₂) ₁₀	(5)	B	(9b) 95
15	(1b)	c-C ₆ H ₁₁	(5)	B	(9c) 85
16	(1a)	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	(6)	B	(10) 95

[a] Bedingungen A: 4 h, 25°C; B: 18 h, 25°C; C: 6 h, 35°C; D: 24 h, 35°C.

[b] Ausbeute anisiertem, reinem Produkt. [c] Formel siehe oben; vgl. R. Anfiker, D. Drorik, K. Gubler, H. Heusser, V. Prelog, Helv. Chim. Acta 39, 1785 (1956); C. Djerasi, J. A. Zderic, J. Am. Chem. Soc. 78, 6390 (1956); Synthese: S. Masamune, C. U. Kim, K. E. Wilson, G. O. Spessard, P. E. Georgiou, G. S. Bates, ibid. 97, 3512 (1975); neue Synthese: S. Masamune et al., noch unveröffentlicht.

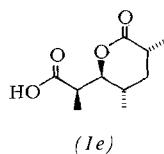
Da primäre Hydroxygruppen gegenüber Carboxydiimidazol etwas reaktiver sind als die Carboxygruppe, muß die Methode für ω -Hydroxycarbonsäuren modifiziert werden. So wurde 1.0 mmol 8-Hydroxyoctansäure (1i) in 4 ml THF mit 4.4 mmol Imidazolid und 2.1 mmol Trifluoressigsäureanhydrid in das Imidazolid (12) umgewandelt, das mit 1.2 mmol (4a) oder (4b) umgesetzt wurde. Die Methanolysen in Gegenwart von Natriumacetat (25°C, 2 h) ergab den ω -Hydroxy- β -ketothioester (8i) bzw. (8k) in 90% Ausbeute [Reaktion (c)].



Die C-Acylierung durch Reaktion der neutralen Magnesiumverbindungen vom Typ (3) oder (4) mit einem Säureimidazolid (2) ist überraschend und bietet viele Vorteile gegenüber der älteren, scheinbar ähnlichen Methode der Umsetzung des basischen Magnesiummenolats (11) mit einem Säurechlorid oder -imidazolid^[3]. Mit dieser älteren Methode werden z.B. bei den Reaktionen der Säurederivate von (1d) und (1e) höchstens 25–32 % der in Tabelle 1 angegebenen Ausbeute erhalten. Hydroxygruppen müssen vor der Reaktion mit (11) normalerweise geschützt werden (vgl. dazu Nr. 12 und 14 in Tabelle 1). Die neue Reaktion wird überdies durch Anwesenheit von 1 Äquiv. Cyclohexancarbaldehyd nicht gestört; der Aldehyd läßt sich unverändert zurückgewinnen.

Die Verwendung von Malonsäure-thiolhalbestern ähnelt einem Schritt des für die Biosynthese von Fettsäuren vorgeschlagenen Schemas^[4]. Bei der Entwicklung unserer Synthesemethoden haben wir Nutzen aus Modelluntersuchungen des enzymatischen Prozesses^[5] gezogen.

Im =



[*] Prof. Dr. S. Masamune [+], Dr. D. W. Brooks [+], L. D.-L. Lu [+] Department of Chemistry, University of Alberta Edmonton, Alberta T6G 2G2 (Canada)

[+] Derzeitige Adresse: Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts 02139 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde vom National Research Council of Canada unterstützt.

Arbeitsvorschrift

Synthese von (4a): Eine Lösung von 1.62 g (10 mmol) Methylmalonsäure-ethanthiolhalfester in 25 ml THF wird mit 0.49 g (5 mmol) Magnesiummethanolat versetzt und 1 h gerührt. Das nach Abziehen des Lösungsmittels (25°C/0.1 Torr) zurückbleibende, leicht hygroskopische Salz wird direkt weiterverwendet.

Synthese von (8d) (Tabelle 1, Nr. 7): Eine Lösung von 116 mg (1.0 mmol) Lävulinsäure (1d) in 5 ml THF wird mit 180 mg (1.1 mmol) Carbonyldiimidazol versetzt und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 380 mg (1.1 mmol) (4a) und 18 h Röhren bei 25°C wird das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Man verteilt den Rückstand zwischen 20 ml Ether und 20 ml wäßriger 0.5 N HCl, extrahiert die wäßrige Phase nochmals mit 10 ml Ether, wäscht die vereinigten Etherauszüge mit 20 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und trocknet sie über wasserfreiem Na₂SO₄. Nach Filtration und Abdestillieren des Lösungsmittels bei verminderter Druck verbleiben 185 mg (85 %) (8d); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.26 (t, 3 H, J = 7.5 Hz), 1.38 (d, 3 H, J = 7.0 Hz), 2.16 (s, 3 H), 2.75 (m, 4 H), 2.91 (q, 2 H, J = 7.5 Hz), 3.82 (q, 1 H, J = 7.0 Hz); MS: m/e = 216.0819 (M⁺).

Eingegangen am 19. Oktober 1978 [Z 113]

- [1] Acylierung von Verbindungen mit aktiven Methylengruppen: II. O. House: Modern Synthetic Reactions. Benjamin, Menlo Park 1972, Kap. 11; Acylierung mit Meldrum'säure: Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, J. Org. Chem. 43, 2087 (1978), zit. Lit.
- [2] H. A. Staab, M. Lüking, F. H. Dürr, Chem. Ber. 95, 1275 (1962).
- [3] R. E. Ireland, J. A. Marshall, J. Am. Chem. Soc. 81, 2907 (1959); G. Bram, M. Vilkas, Bull. Soc. Chim. Fr. 1964, 945.
- [4] F. Lynen in R. M. S. Smellie: Chemical Reactivity and Biological Role of Functional Groups in Enzymes. Academic Press, New York 1970, S. 1 ff.; K.-I. Arnstadt, G. Schindlbeck, F. Lynen, Eur. J. Biochem. 55, 561 (1975), zit. Lit.
- [5] a) G. E. Lienhard, W. P. Jencks, J. Am. Chem. Soc. 87, 3863 (1965); b) H. Wenck, M. Schallies, Helv. Chim. Acta 56, 3059 (1973). c) Während unserer Arbeiten auf diesem Gebiet veröffentlichten Y. Kobuke und J. Yoshida, Tetrahedron Lett. 1978, 367, eine Modellreaktion, die eine gewisse Ähnlichkeit mit unserer Reaktion (a) hat. Die Modellreaktion verläuft jedoch weniger wirkungsvoll und läßt sich präparativ nur zur Kondensation primärer Carbonsäuren mit Malonsäure-thiolhalfestern anwenden [R¹ = CH₃, R² = H, R³ = C₄H₉] in Reaktion (a); Reaktionszeit 87 h, Ausbeute 60 %]. d) Intramolekulare Acylierung: A. I. Scott, C. J. Wiesner, S. Yoo, S.-K. Chung, J. Am. Chem. Soc. 97, 6277 (1975).

Oxidation von Kohlenwasserstoffen mit Benzyl(triethyl)ammonium-permanganat

Von H.-Jürgen Schmidt und Hans J. Schäfer^[*]

CH-Bindungen lassen sich mit Permanganat-Ionen oxidieren; allerdings wird die Anwendung durch die Wasserunlöslichkeit der Alkane stark eingeschränkt^[1]. Nachteilig ist ferner, daß Alkylarene zu Aren-carbonsäuren abgebaut werden^[2]. Die Vorteile einer Oxidation in organischen Solventien wurden bisher nur in wenigen Fällen genutzt. So lassen sich Olefine mit Kalium-permanganat in Benzol zu Carbonsäuren spalten, wenn das Kaliumion durch Kronenether komplexiert wird^[3]. In Pyridin werden Alkohole und Aldehyde mit Tetrabutylammonium-permanganat zu Carbonsäuren oxidiert^[4].

Wir berichten über die Oxidation von Alkanen mit Benzyl(triethyl)ammonium-permanganat (1) in Dichlormethan oder Eisessig (Tabelle 1). (1) läßt sich als violettes Salz aus einer wäßrigen Lösung des entsprechenden Chlorids mit Kalium-

[*] Prof. Dr. H. J. Schäfer, Dipl.-Chem. H.-J. Schmidt
Organisch-chemisches Institut der Universität
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

permanganat ausfällen^[5]. Es ist bei 100°C thermisch stabil, schlagfest, löst sich gut in Dichlormethan und Eisessig (0.3–0.5 mol/l) und ist in diesen Solventien relativ beständig.

Tabelle 1. Produkte der Oxidation von Alkanen mit Benzyl(triethyl)ammonium-permanganat (1).

Alkan	Oxidationsprodukte, Ausbeute [a]
Cumol (2) [b]	2-Phenyl-2-propanol, 28 % (98 %); Acetophenon, 1 %
sec-Butylbenzol (3) [c]	2-Phenyl-2-butanol, 12 % (61 %); Acetophenon, 1 %; Propiophenon, 1 %; (1-Methyl-1-phenylpropyl)acetat, 20 % (38 %)
Isobutylbenzol (4) [d]	Isobutyrophenon, 26 % (51 %); 2-Methyl-1-phenyl-2-propanol, 3 %; (α,α -Dimethylphenylacetat, 20 % (38 %))
n-Butylbenzol (5) [e]	n-Butyrophenon, 44 % (61 %); (1-Phenylbutyl)acetat, 26 % (37 %)
3-Ethylpentan (6) [f]	3-Pentanol, 12 % (25 %); 3-Ethyl-2-pentanon, 13 % (25 %); 3-Ethyl-3-pentanol, 12 % (24 %); (1,1-Diethylpropyl)acetat, 5 % (10 %)
Methyleclohexan (7) [g]	1-Methyleclohexanol, 23 % (72 %); 2-Methylcyclohexanol, 3 %
trans-Decalin (8) [h]	trans-9-Decanol, 11 % (37 %); trans-1-Decanol, 13 % (43 %); trans-2-Decanol, 3 %
cis-Decalin (9) [h]	cis-9-Decanol, 33 % (67 %)

[a] Gaschromatographisch bestimmte Ausbeute, bezogen auf eingesetztes und eingeklammerte Werte umgesetztes Alkan. [b] 50 mmol (2), 52 mmol (1), 6 mmol Pyridin, 3 d bei 40°C in CH₂Cl₂. [c] 50 mmol (3), 50 mmol (1), 2 d bei 40°C in Eisessig. [d] 50 mmol (4), 10 mmol (1), 100 mmol KMnO₄, 4 d bei 30°C in Eisessig. [e] Wie [d], aber nur 2 d. [f] Wie [d], aber bei 50°C. [g] Wie [d], aber 2 d bei 60°C. [h] Wie [d], aber nur 3 d.

Benzylständige Methylengruppen [(4), (5)] werden zum Keton oxidiert; die Spaltung zu Benzoësäure unterbleibt. Tertiäre, benzylische CH-Gruppen [(2), (3)] werden schonend in tertiäre Alkohole umgewandelt. Aliphatische Methingruppen [(4), (6)–(9)] erfordern teilweise höhere Reaktionstemperaturen und die Aktivierung des Permanganats durch Eisessig als Solvens, wobei der entstehende Alkohol zum Teil dehydratisiert und/oder auch sekundäre Methylengruppen oxidiert werden. Die Hydroxylierung der Decaline [(8), (9)] verläuft stereospezifisch unter Retention der Konfiguration.

Die Oxidation von Alkanen mit (1) erreicht zwar nicht die Ausbeuten der trockenen Ozonolyse^[6], doch erscheint sie besonders vorteilhaft zur Oxygenierung von Alkylarenen, die von Ozon zu Alkylcarbonsäuren abgebaut werden^[7].

Arbeitsvorschrift

Herstellung von Benzyl(triethyl)ammonium-permanganat (1)^[5]: Zu einer Lösung von 158.0 g (1.00 mol) Kaliumpermanganat in 4.71 Wasser werden langsam 227.8 g (1.00 mol) Benzyl(triethyl)ammoniumchlorid in 200 ml Wasser getropft. Die violetten Kristalle werden abgesaugt und bei 40°C/0.2 Torr getrocknet; Ausbeute (1) 294.8 g (0.947 mol, 95 %; iodometrisch über 99 % rein); Fp (Zers.) = 127–129°C.

Eingegangen am 6. November 1978 [Z 123a]

- [1] D. G. Lee in R. L. Augustine: Oxidation. Marcel Dekker, New York 1969, Vol. 1, S. 3.
- [2] R. Stewart in K. B. Wiberg: Oxidation in Organic Chemistry. Academic Press, New York 1965, Part A, S. 39; C. F. Cullis, J. W. Ladbury, J. Chem. Soc. 1955, 2850.
- [3] D. J. Sam, H. E. Simmons, J. Am. Chem. Soc. 94, 4024 (1972); G. W. Gokel, H. D. Durst, Synthesis 1976, 168.
- [4] T. Sala, M. V. Sargent, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978, 253.
- [5] T. Claussen, Diplomarbeit, Universität Münster 1977.
- [6] Z. Cohen, E. Keinan, Y. Mazur, T. H. Varkony, J. Org. Chem. 40, 2141 (1975).
- [7] H. Klein, A. Steinmetz, Tetrahedron Lett. 1975, 4249.