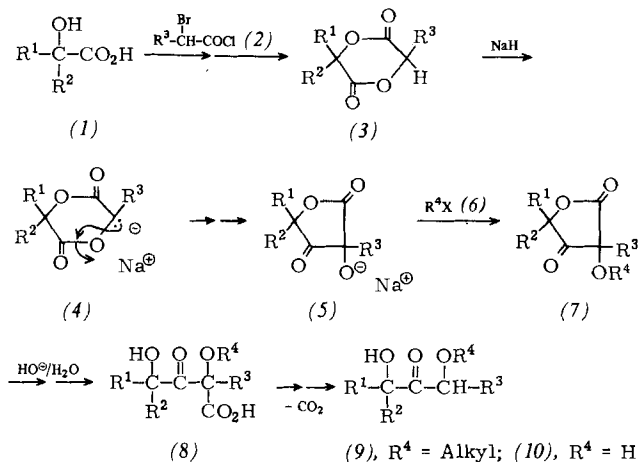


Tetronsäuren biologische Aktivität nachgewiesen worden ist^[2], kommt den α -Alkoxytetronsäuren (7) ebenfalls Bedeutung zu. Deren basische Hydrolyse, verbunden mit Decarboxylierung der β -Oxosäuren (8), ergibt die α -Alkoxy- α' -hydroxyketone (9). Die Verbindungen (9), $R^4 = C_2H_5OCH_2$ oder CH_3OCH_2 , lassen sich säurekatalysiert zu den α, α' -Dihydroxyketonen (10) hydrolysieren (Tabelle 1).



über 20 g Silicagel (mit Ether als Eluens). Die Tetronsäuren (7) werden durch Kugelrohrdestillation gereinigt ($K_p \approx 110^\circ C/0.05$ Torr). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 1755$ ($C=O$), 1770 – 1790 cm^{-1} ($O-C=O$).

α -Alkoxy- α' -hydroxyketone (9): 3 mmol (7) werden mit der Lösung von 6 mmol Na_2CO_3 (bei alkalistabilen^[3] Ketonen (9) auch NaOH oder KOH) in 5 ml Wasser und 5 ml Methanol 4 h gerührt (in manchen Fällen 2 h bei $60^\circ C$). Nach Entfernung von Methanol und Extraktion mit Ether wird über $MgSO_4$ getrocknet. Die rohen Ketone (9) reinigt man durch Kugelrohrdestillation ($K_p = 80^\circ C/0.05$ Torr). – IR: $\tilde{\nu} = 1720$ – 1750 ($C=O$), 3400 , 3500 cm^{-1} (OH).

α, α' -Dihydroxyketone (10): Ca. 1 g (9), $R^4 = C_2H_5OCH_2$ oder CH_3OCH_2 , löst man in ca. 20 ml Methanol, fügt ca. 20 ml 2 N HCl zu und rührt 2 h bei $50^\circ C$ (oder ca. 20 h bei Raumtemp.). Man extrahiert gründlich mit Ether, trocknet über $MgSO_4$, engt die Lösung bei Raumtemperatur ein und entfernt Lösungsmittelreste im Vakuum. Die Verbindungen (10) sind thermolabil und können nicht destilliert werden. – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.8$ (OH); 4.8 ($CH-CH_3$, $CH-C_2H_5$). – IR: $\tilde{\nu} = 1700$ ($C=O$), 3400 cm^{-1} (OH).

Eingegangen am 9. Januar 1979 [Z 172]

Tabelle 1. Dargestellte α -Alkoxytetronsäuren (7) sowie Ketone (9) und (10).

R^1	R^2	R^3	Ausb. [%] (3)	Fp [$^\circ C$]	R^4X	(7)	Ausb. [%] (9)	(10)
H	CH_3	CH_3	60	126–127	CH_3I	73	48	
CH_3	C_2H_5	CH_3	67 [a]	78–80	CH_3I	63	57	
CH_3	CH_3	C_2H_5	62	61–62	CH_3I	75	61	
CH_3	CH_3	C_2H_5	62	61–62	$C_2H_5OCH_2Cl$	68	73	43
CH_3	C_2H_5	$n-C_4H_9$	61 [a]	[b]	CH_3OCH_2Cl	71	72	66
CH_3	$CH_2C_6H_5$	CH_3	85 [a]	60–65	CH_3I	91	90	
CH_3	$CH_2C_6H_5$	CH_3			$C_6H_5CH_2Br$	76	90	
	$-(CH_2)_4-$	CH_3	72	71–72	CH_3I	62	70	
	$-(CH_2)_4-$	CH_3	72	71–72	$C_2H_5OCH_2Cl$	40	79	
	$-(CH_2)_4-$	C_2H_5	70	92–93	CH_3OCH_2Cl	82	65	
	$-(CH_2)_5-$	CH_3	75	76–77	$C_2H_5OCH_2Cl$	81	75	85
	$-(CH_2)_5-$	C_2H_5	85	73–74	CH_3OCH_2Cl	82	82	80
	$-(CH_2)_4-CH(CH_3)-$	CH_3	73 [a]	[c]	CH_3OCH_2Cl	74	74	87
	$-(CH_2)_6-$	CH_3	66	64–66	$C_2H_5OCH_2Cl$	42	72	80
	$-(CH_2)_6-$	C_2H_5	80	≈ 70	CH_3OCH_2Cl	90	69	86

[a] Rohprodukt ist Diastereomergemisch; Fp gilt möglicherweise nur für ein Diastereomer. [b] $K_p = 97^\circ C/0.05$ Torr. [c] $K_p = 80^\circ C/0.05$ Torr.

Arbeitsvorschriften

Lactide (3): Unter Rühren werden äquimolare Mengen von (im Vakuum getrocknetem) (1) und (2) 0.5–2 h (Ende der HCl-Entwicklung) auf $80^\circ C$ erwärmt. Nach Erkalten löst man die Schmelze in (über P_4O_{10} getrocknetem) Aceton [150 ml bei 0.2 mol (1)], fügt portionsweise 2 Äquivalente Triethylamin zu und rührt 1 h bei 50 – $60^\circ C$. Man entfernt das Solvens im Rotationsverdampfer (4–6 Torr), schüttelt den Rückstand mit wäßriger $NaHCO_3$ -Lösung und Ether (oder Dichlormethan), trennt die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase mehrmals mit Ether (oder Dichlormethan). Nach Trocknen über $MgSO_4$ arbeitet man wie üblich auf. Die rohen Lactide (3) werden durch Destillation oder Kristallisation (aus Ether/Petrolether) gereinigt. – IR: $\tilde{\nu} = 1720$ – 1740 cm^{-1} ($C=O$).

α -Alkoxytetronsäuren (7): Zur Suspension von 0.52 g (ca. 20 mmol) Natriumhydrid in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid (DMF) (über Molekularsieb 4 \AA getrocknet) tropft man bei Raumtemperatur in 5–10 min die Lösung von 20 mmol (3) und 20 mmol (6) in 40 ml DMF und rührt 2–5 h. Nach Abziehen des Solvens bei 4–6 Torr (Badtemp. 80 – $100^\circ C$) nimmt man den Rückstand in wenig Ether auf und filtriert

[1] Vgl. Cortison oder Cortisol.

[2] C. T. Calam, A. R. Todd, W. S. Waring, Biochem. J. 45, 520 (1949); A. W. Nineham, R. A. Raphael, J. Chem. Soc. 1949, 118; W. N. Cannon, R. G. Jones, J. Org. Chem. 23, 126 (1958).

[3] Zur base-induzierten Umlagerung von Ketolen vgl. I. Elphimoff-Felkin, G. LeNy, B. Tchoubar, Bull. Soc. Chim. Fr. 73, 522 (1958).

Ester- und Lactonbildung mit dem Agens 1,2-Dihydro-4,6-dimethyl-2-thioxo-3-pyridincarbonitril

Von Ulrich Schmidt und Dieter Heermann[*]

Professor Horst Pommer zum 60. Geburtstag gewidmet

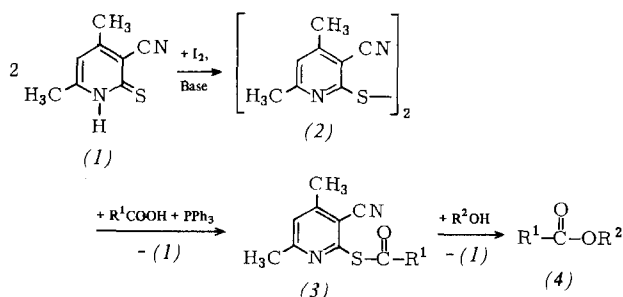
In den letzten Jahren sind mehrere Wege zu vielgliedrigen Lactonen beschrieben worden^[1–4]. Beim Aufbau komplizierter Makrolide hat sich jedoch gezeigt, daß bisher keine Methode allen Ansprüchen genügt.

Wir berichten über die Esterbildung mit dem leicht zugänglichen Agens 1,2-Dihydro-4,6-dimethyl-2-thioxo-3-pyridincarbonitril

[*] Prof. Dr. U. Schmidt, Dr. D. Heermann
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

bonitril (1)^[5], dessen Thiolester (3) mit Alkoholen wesentlich schneller reagieren als die Thiolester des 2-Thiopyridons, so daß sich eine Aktivierung mit Silberionen^[3] erübrigt.

Die Thiolester (3) werden aus dem Disulfid (2)^[6] mit Carbonsäuren und Triphenylphosphan in Toluol bei Raumtemperatur ($c = 1 \text{ mol/l}$) nach der Methode von Mukaiyama^[7] in wenigen Minuten gewonnen. Die Ester (4) bilden sich nach Zugabe der Alkohole während 20 h Erhitzen auf 100°C nahezu quantitativ (Valeriansäure-isopropylester $> 90\%$)^[8a].



Der Ringschluß zum Makrolacton wurde an 15-Hydroxypentadecansäure untersucht. Die Säure wurde mit (2) verestert und der Thiolester (3) (0.01 M in Toluol) 2 h erhitzt. Es entstanden 60% Pentadecanolid^[8a] neben ca. 10% dimerem Lacton^[8b]. Mäßige Verdünnung (Eintropfen von (3) in siedendes Toluol über 3 h) ergibt 70%^[8a, c] und starke Verdünnung (48 h Eintropfen) 80%^[8a] Pentadecanolid. Die Ausbeuten ändern sich nicht, wenn (3) in verdünnter Lösung erzeugt und lactonisiert wird (langsameres Eintropfen von (2) in ein Gemisch von Carbonsäure und Triphenylphosphan in Toluol).

Infolge der Schwerlöslichkeit des Thiopyridons (1) sind das Disulfid (2) und die Thiolester (3) wesentlich reaktiver als die unsubstituierten Analoga. Die Thiolester (3) reagieren mit vergleichbarer Geschwindigkeit wie die Thiolester des 4-tert-Butyl-1-isopropylimidazolin-2-thions^[2], sind aber viel billiger und leichter zugänglich.

Eingegangen am 9. Februar 1979 [Z 176]

- [1] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, J. Am. Chem. Soc. 96, 5614 (1974).
 [2] E. J. Corey, D. J. Brunelle, Tetrahedron Lett. 1976, 3409.
 [3] H. Gerlach, A. Thalmann, Helv. Chim. Acta 57, 2661 (1974).
 [4] T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, Chem. Lett. 1976, 49.
 [5] U. Schmidt, H. Kubitzek, Chem. Ber. 93, 1559 (1960).
 [6] U. Schmidt, G. Giesselmann, Chem. Ber. 93, 1590 (1960).
 [7] T. Mukaiyama, R. Matsueda, M. Suzuki, Tetrahedron Lett. 1970, 1901.
 [8] a) Gaschromatographisch bestimmt; b) massenspektroskopisch identifiziert; c) chromatographisch isoliert.

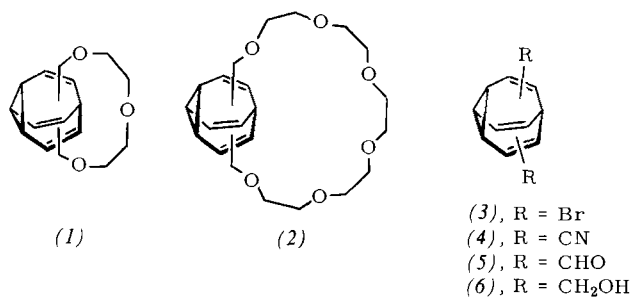
Kronenether mit fluktuierender Ringgröße („Atmende Kronenether“)^[**]

Von Gerhard Schröder und Walter Witt^[*]

Professor Horst Pommer zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Ringgröße eines cyclischen Systems ist im allgemeinen durch die Zahl der Ringglieder festgelegt. Wir stellen die beiden ersten Beispiele einer Verbindungsklasse vor, bei der prinzipiell die Zufuhr thermischer Energie ($E_a < 20 \text{ kcal/mol}$) genügt, um die Ringgröße reversibel zu variieren. Das von Doering^[1] konzipierte Bullvalen-Prinzip war für uns Anreiz und Anstoß^[2] zur Synthese der „atmenden“ Ringe Bullvaleno[11-13]krone-3 (1) und Bullvaleno[20-22]krone-6 (2). (1) und (2) sind disubstituierte Bullvalene mit zwei gleichen Substituenten. Für

solche Bullvalene sind zwölf Positionsisomere, d.h., je vier 1,2-, 1,3- und 1,4-Isomere, zu formulieren^[2, 3]. Die fluktuationsfähigen Kronenether (1) und (2) verändern ihre Ringgröße im makrocyclischen Teil zwischen den Grenzwerten 11 und 13 bzw. 20 und 22.



Die Synthesen von (1) und (2) folgen konventionellen Wegen zur Darstellung von Kronenethern^[4]. Schlüsselverbindung ist Bullvalendimethanol (6).

Ausgehend von Dibrombullvalen (3)^[5] erhält man durch Umsetzung mit Natrium-dicyanocuprat^[6] in Dimethylformamid (8 h bei 160°C) im Molverhältnis 1:2.4, Extraktion mit Ether und Chromatographie an Silicagel (Ether/Pentan 3:2) das Dinitril (4). Reduktion von (4) mit 2.2 Äquivalenten Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol bei 40°C führt in nahezu quantitativer Ausbeute zu (5). Durch Reduktion von (5) mit einer Suspension von 0.56 Äquivalenten LiAlH_4 in Ether bei -40°C , Hydrolyse bei -25°C und Chromatographie an Silicagel (Ether) entsteht Bullvalendimethanol (6).

(6) wird mit 1.0 Äquivalenten Diethylenglycol-ditosylat und 2.2 Äquivalenten NaH in Dimethylsulfoxid (DMSO) umgesetzt (4 Tage bei 40°C). Extraktion mit Dichlormethan und Chromatographie an Silicagel (Essigester) führt zu (1). Analog erhielten wir den Kronenether (2) durch Umsetzung von (6) mit Pentaethylenglycol-ditosylat.

Tabelle 1. Physikalische Daten der Verbindungen (1), (2), (4), (5), (6).

- (1): farblose Kristalle, $\text{Fp} = 84^\circ\text{C}$ (aus Ether/Pentan); Ausbeute 9%; $^1\text{H-NMR}$ (160°C , $[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 4.18$ (br. s, 8H, Bullvalen-H), 3.91 (s, 4H, Methylen-H), 3.60 (m, 8H, Ethylen-H); $^1\text{H-NMR}$ (-40°C , CD_2Cl_2): $\delta = 5.85$ (schmales m, 4.3H, olef. H), 4.35–2.92 (m aus vielen schmalen Einzelbanden unterschiedlicher Intensität, 12H, Methylen- und Ethylen-H), 2.78 (m, 0.9H, aliph. Bullvalen-H), 2.19 (m, 2.8H, aliph. Bullvalen-H); IR (KBr): 3030, 2940–2840, 1650 cm^{-1} ; UV (Methanol): $\lambda = 230 \text{ nm}$ ($\epsilon = 3800$)
- (2): farbloses, hochviskoses Öl, $\text{Kp} = 110^\circ\text{C}/10^{-3} \text{ Torr}$; Ausbeute 20%; $^1\text{H-NMR}$ (120°C , $[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 4.18$ (br. s, 8H, Bullvalen-H), 3.83 (s, 4H, Methylen-H), 3.58 (s, 20H, Ethylen-H); $^1\text{H-NMR}$ (-40°C , CD_2Cl_2): $\delta = 5.85$ (m, 4.5H, olef. H), 4.40–3.80 (m, 4H, Methylen-H), 3.58 (m, 20H, Ethylen-H), 2.65 (m, 0.8H, aliph. Bullvalen-H), 2.20 (m, 2.7H, aliph. Bullvalen-H); IR (Film): 3020, 2860, 1630 cm^{-1} ; UV (Methanol): $\lambda = 230 \text{ nm}$ ($\epsilon = 3500$)
- (4): farblose Nadeln, $\text{Fp} = 134^\circ\text{C}$ (aus Ether); Ausbeute 45%; $^1\text{H-NMR}$ (120°C , $[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 4.68$ (br. s); $^1\text{H-NMR}$ (-30°C , CD_2Cl_2): $\delta = 7.20$ –6.65 (m, 2H, olef. H), 6.35–5.70 (m, 2H, olef. H), 3.05–2.40 (m, 4H, aliph. H); IR (KBr): 2200, 1615 cm^{-1} ; UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 245$ ($\epsilon = 6300$), 255 sh nm (5600)
- (5): farblose Kristalle, $\text{Fp} = 119^\circ\text{C}$ (aus Toluol); $^1\text{H-NMR}$ (120°C , $[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 9.13$ (s, 2H, Aldehyd-H), 4.80 (br. s, 8H, Bullvalen-H); $^1\text{H-NMR}$ (-30°C , CD_2Cl_2): $\delta = 9.30$ (s, 0.3H, Aldehyd-H), 9.10 (s, 1.7H, Aldehyd-H), 7.02–6.68 (m, 2H, olef. H), 6.15–5.55 (m, 2H, olef. H), 4.16 (aufgespaltenes d, $J = 8 \text{ Hz}$, 0.6H, aliph. H), 3.50 (m, 0.6H, aliph. H), 2.95–2.50 (m, 2.8H, aliph. H); IR (KBr): 3010, 1670, 1625 cm^{-1}
- (6): farbloses Öl, $\text{Kp} = 100^\circ\text{C}/10^{-3} \text{ Torr}$; Ausbeute 92% bezogen auf (4); $^1\text{H-NMR}$ (120°C , $[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 4.25$ (s, 10H, Bullvalen-H und OH), 3.78 (s, 4H, Methylen-H); $^1\text{H-NMR}$ (-40°C , CD_2Cl_2): $\delta = 5.83$ (m, 4.5H, olef. H), 4.82 (br. s, 2H, OH), 4.25–3.56 (5 überlappende pseudo-s unterschiedlicher Intensität, 4H, Methylen-H), 2.65–1.90 (m, 3.5H, aliph. Bullvalen-H); IR (Film): 3300, 3010, 2900, 2850, 1630 cm^{-1} ; UV (Methanol): $\lambda = 230 \text{ nm}$ ($\epsilon = 3200$)

[*] Prof. Dr. G. Schröder, Dipl.-Chem. W. Witt
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Richard-Willstätter-Allee 2, D-7500 Karlsruhe 1

[**] Diese Arbeit wurde von der BASF AG, Ludwigshafen, unterstützt.