

- [186] K. Bunge, R. Huisgen, R. Raab, H. J. Sturm, J. Chem. Ber. 105, 1307 (1972).
- [187] K. Ueda, M. Igaki, F. Toda, Bull. Chem. Soc. Jpn. 49, 3173 (1976).
- [188] O. Tsuge, I. Shinkai, M. Koga, Org. Prep. Proc. Int. 4, 169 (1972).
- [189] Y. Nomura, F. Furusaki, Y. Takeuchi, J. Org. Chem. 37, 502 (1972).
- [190] N. Singh, K. Krishan, Indian J. Chem. 11, 1076 (1973).
- [191] E. F. Ullman, J. E. Milks, J. Am. Chem. Soc. 86, 3814 (1964).
- [192] R. Huisgen, S. Sustmann, Heterocycles 5, 141 (1976).
- [193] M. Hamaguchi, T. Ibata, Chem. Lett. 1975, 499.
- [194] T. Do-Minh, A. M. Trozzolo, G. W. Griffin, J. Am. Chem. Soc. 92, 1402 (1970).
- [195] R. W. Hoffmann, H. J. Luthardt, Chem. Ber. 101, 3861 (1968).
- [196] G. F. Bettinetti, A. Donetti, Gazz. Chim. Ital. 97, 730 (1967).
- [197] J. Buter, S. Wassenaar, R. M. Kellogg, J. Org. Chem. 37, 4045 (1972).
- [198] R. M. Kellogg, S. Wassenaar, Tetrahedron Lett. 1970, 1987; D. H. R. Barton, B. J. Willis, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1972, 305.
- [199] K. T. Potts, D. McKeough, J. Am. Chem. Soc. 96, 4276 (1974).
- [200] M. P. Cava, M. V. Lakshmikantham, Acc. Chem. Res. 8, 139 (1975).
- [201] K. T. Potts, D. R. Choudhury, A. J. Elliott, U. P. Singh, J. Org. Chem. 41, 1724 (1976).
- [202] J. D. Bower, R. H. Schlessinger, J. Am. Chem. Soc. 91, 6891 (1969).
- [203] R. Criegee, Angew. Chem. 87, 765 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 745 (1975), zit. Lit.
- [204] P. S. Bailey, A. Rustaiyan, T. M. Ferrel, J. Am. Chem. Soc. 98, 638 (1976); C. W. Gillies, ibid. 99, 7239 (1977); P. S. Bailey, Th. M. Ferrel, ibid. 100, 899 (1978), zit. Lit.
- [205] W. G. Alcock, B. Mile, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 5; B. Mile, G. M. Morris, ibid. 1978, 263.
- [206] K. L. Gallaher, R. L. Kuczkowski, J. Org. Chem. 41, 892 (1976).
- [207] D. P. Higley, R. W. Murray, J. Am. Chem. Soc. 98, 4526 (1976).
- [208] D. R. Kerur, D. G. M. Diaper, Can. J. Chem. 55, 588 (1977).
- [209] K. Griesbaum, P. Hofmann, J. Am. Chem. Soc. 98, 2877 (1976).
- [210] R. Criegee, G. Schröder, Chem. Ber. 93, 689 (1960).
- [211] F. L. Greenwood, L. J. Durham, J. Org. Chem. 34, 3363 (1969).
- [212] R. P. Lattimer, R. L. Kuczkowski, C. W. Gillies, J. Am. Chem. Soc. 96, 348 (1974); vgl. auch R. A. Rouse, ibid. 96, 5095 (1974).
- [213] P. C. Hiberty, J. Am. Chem. Soc. 98, 6088 (1976); siehe auch P. C. Hiberty, J. P. Devidal, Tetrahedron 35, 1015 (1979).
- [214] S. D. Razumovskii, L. V. Berezova, Izv. Akad. Nauk SSSR 1, 207 (1968).
- [215] W. R. Wadt, W. A. Goddard III, J. Am. Chem. Soc. 97, 3004 (1975); siehe auch L. B. Arding, W. A. Goddard III, ibid. 100, 7180 (1978).
- [216] H. E. O'Neal, C. Blumstein, Int. J. Chem. Kinet. 5, 397 (1973); N. J. Pitts, B. J. Finlayson, Angew. Chem. 87, 18 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 1 (1975).
- [217] S. Fliszár, M. Granger, J. Am. Chem. Soc. 91, 3330 (1969); 92, 3361 (1970); S. Fliszár, J. Renard, Can. J. Chem. 48, 3002 (1970); S. Fliszár, J. Renard, O. Z. Simon, J. Am. Chem. Soc. 93, 6953 (1971).
- [218] M. Schulz, N. Grossmann, J. Prakt. Chem. 318, 575 (1976).
- [219] M. Bertrand, J. Carles, S. Fliszár, Y. Rousseau, Org. Mass Spectrom. 9, 297 (1974).
- [220] G. Klopman, C. M. Joiner, J. Am. Chem. Soc. 97, 5287 (1975).

Neue Synthesen mit Oniumsalzen von Aza-arenen

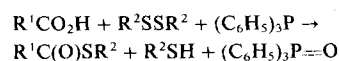
Von Teruaki Mukaiyama^[*]

Neue synthetische Methoden (29)

Wirkungsvolle Synthesen in Abwesenheit starker Säuren und Basen sind unter Verwendung 2-halogenierter Pyridinium-, Benzoxazolium-, Benzothiazolium- und Pyrimidiniumsalze gelungen. Die Aktivierung von Carbonsäuren oder Alkoholen mit diesen Oniumsalzen führt zu 2-Acyloxy- bzw. 2-Alkoxy-Zwischenstufen, die sich z. B. zu Estern, Amiden, Thioestern, (makrocyclischen) Lactonen, Säurefluoriden, Olefinen, Allenen, Carbodiimiden, Isocyanaten, Isothiocyanaten, Nitrilen und Isocyaniden umsetzen lassen. Hervorzuheben ist die Möglichkeit, mit den Oniumsalzen stereospezifische Synthesen (unter Inversion der Konfiguration) durchzuführen.

1. Einleitung

Auf dem Gebiet der synthetischen organischen Chemie sind bemerkenswerte Fortschritte durch Verwendung starker Basen wie Alkylolithium, aber auch saurer Reagentien wie TiCl_4 ^[1] erzielt worden. Bei der Synthese komplexer Moleküle, z. B. biologisch aktiver Substanzen mit base- oder säurelabilen Funktionen, ist es aber sehr wünschenswert, unter neutralen Bedingungen oder unter Neutralisation zu arbeiten. So beruht z. B. die „Oxidations-Reduktions-Kondensation“^[2] auf den charakteristischen Eigenschaften von Phosphanen und Organoschwefelverbindungen. Nach dieser Methode werden z. B. Carbonsäurethioester aus Carbonsäuren und Disulfanen ohne Mitwirkung einer Säure oder Base erzeugt^[3]:



Bei diesem Reaktionstyp schien die Verwendung von Oniumsalzen erfolversprechend zu sein: Der ionische Charak-

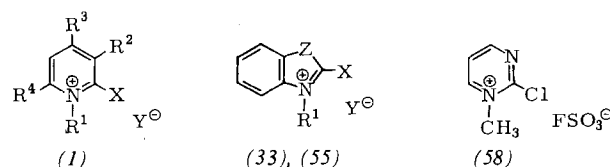


Tabelle 1. Verwendete Oniumsalze von Aza-arenen sowie Erklärung der Abkürzungen.

Oniumsalz	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Y	Z
(1a)	CH ₃	H	H	H	Cl	I	—
(1b)	CH ₃	H	H	H	Br	I	—
(1c)	C ₂ H ₅	H	H	H	Cl	BF ₄	—
(1d)	C ₂ H ₅	H	H	H	Br	BF ₄	—
(1e)	CH ₃	H	H	H	F	TSO	—
(1f)	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	CH ₃	Cl	BF ₄	—
(1g)	CH ₃	CH ₃	H	H	F	TSO	—
(1h)	C ₂ H ₅	H	H	H	F	BF ₄	—
(1i)	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	F	BF ₄	—
(1k)	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	F	BF ₄	—
(33)	C ₂ H ₅	—	—	—	Cl	BF ₄	O
(55a)	CH ₃	—	—	—	F	FSO ₃	S
(55b)	C ₂ H ₅	—	—	—	F	BF ₄	S

Me = Methyl, Et = Ethyl, Br = Butyl, Ph = Phenyl, Ac = Acetyl, Bz = Benzyl, Ts = *p*-Toluolsulfonyl, THP = Tetrahydropyranyl

TEBA = Benzyltriethylammoniumchlorid, DME = Dimethoxyethan, HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriäthylamid, THF = Tetrahydrofuran

[*] Prof. Dr. T. Mukaiyama
Department of Chemistry, Faculty of Science
The University of Tokyo
Hongo, Tokyo 113 (Japan)

ter der Zwischenstufe sollte dazu führen, daß alle Reaktanden und das Oniumsalz eng benachbart sind und die Reaktion glatt unter milden Bedingungen abläuft. Aufgrund dieser Überlegung haben wir die Verwendung der Oniumsalze von Aza-arenen untersucht; wir fanden, daß die Oniumsalze die Aktivierung von Carboxy- und Hydroxyverbindungen in Gegenwart solch schwacher Basen wie Trialkylamin unter Neutralisationsbedingungen bewirken. In Tabelle 1 sind die hier verwendeten Oniumsalze und einige Abkürzungen zusammengestellt.

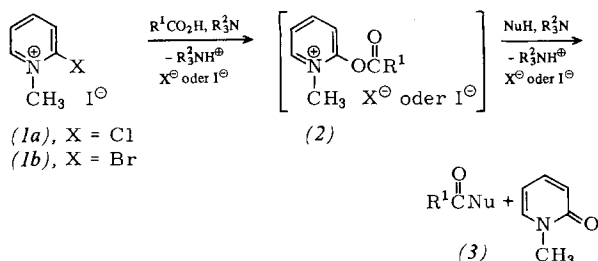
In diesem Aufsatz werden neue synthetische Reaktionen mit 2-Halogenpyridinium-, 2-Fluorbenzothiazolium- und 2-Chlorbenzoxazoliumsalzen beschrieben, und zwar intermolekulare und intramolekulare Dehydratisierungen sowie Synthesen optisch aktiver Substanzen.

2. Intermolekulare Dehydratisierung

2.1. Aktivierung von Carbonsäuren

2.1.1. Synthese von Carbonsäureestern, -amiden und -thioletern

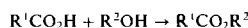
Diese Reaktionen wurden aufgrund der folgenden Überlegungen untersucht: 2-Acyloxy-1-methylpyridiniumiodid (2), eine aktive Acylierungszwischenstufe, sollte leicht und schnell durch nucleophilen Angriff eines Carboxylat-Ions auf 2-Chlor- (1a) oder 2-Brom-1-methylpyridiniumiodid (1b) entstehen, da das 2-Halogenatom dieser Oniumsalze leicht gegen ein Nucleophil ausgetauscht wird. Die Zwischenstufe (2) sollte beim Angriff eines Nucleophils in Gegenwart eines tertiärenamins als Iodwasserstoff-Fänger in stabile neutrale Moleküle umgewandelt werden, und zwar das Acylderivat (3), 1-Methyl-2-pyridon und das Ammoniumsalz. Da alle Reaktanden sich dicht am zentralen Pyridinium-Ion befinden, sollte die Kondensationsreaktion von der Entropie her begünstigt sein.



Ausgehend von diesen Annahmen untersuchten wir die Bildung von Carbonsäureestern aus äquimolaren Mengen Carbonsäure und Alkohol^[4]. Zunächst wurden wirksame Halogenwasserstoff-Fänger für die Kondensation äquimolarer Mengen Phenyllessigsäure und Benzylalkohol unter Verwendung von (1a) überprüft. Triethylamin, Tri-*n*-butylamin und 2,6-Lutidin (Ausbeute 98, 99 bzw. 97%) erwiesen sich als gut; die Ausbeute an Benzyl-phenylacetat nahm mit fallender Basizität der Amine ab.

Das Lösungsmittel hat keinen Einfluß auf die Reaktion; Benzyl-phenylacetat wurde in fast quantitativer Ausbeute in Diethylether (97%), Dichlormethan (99%), Acetonitril (98%), Pyridin (98%), Toluol (99%) usw. erhalten. – Beispiele für Veresterungen sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2. Estersynthese aus äquimolaren Mengen Carbonsäure und Alkohol mit 2-Chlor- (1a) oder 2-Brom-1-methylpyridiniumiodid (1b) und Tri-*n*-butylamin (3 h unter Rückfluß).

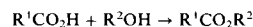


Oniumsalz	R ¹	R ²	Ausb. [%]	
			in CH ₂ Cl ₂	in Toluol
(1b)	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	80	
	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₂ H ₅	92	
	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	97	
	C ₆ H ₅ CH ₂	(CH ₃) ₃ C	70	82
	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	80	
	CH ₃	C ₆ H ₅ CH=CHCH ₃	80	
(1a)	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	90	
	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	93	
	C ₆ H ₅ CH ₂	(CH ₃) ₃ C	81	84
	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ (CH ₃)CH	85	88
	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	74	
	(CH ₃) ₃ C	C ₆ H ₅ CH ₂	31	62

Da das Gegenion und das 2-Halogenatom des Pyridiniumsalzes die Ausbeute der Carbonsäureester beeinflussen, suchten wir nach wirksameren Pyridiniumsalzen. Bei der Veresterung von 3-Phenylpropionsäure mit Benzylalkohol (Tri-*n*-butylamin, 1 h unter Rückfluß in Dichlormethan) wurden mit den 2-Halogenpyridiniumsalzen (1a)–(1d) (Tabelle 1) 69, 61, 73 bzw. 82% Ausbeute erhalten.

Daraufhin veresterten wir mehrere Carbonsäuren, auch funktionalisierte, mit der äquimolaren Menge an Alkoholen unter Verwendung von 2-Brom-1-ethylpyridiniumtetrafluoroborat (1d) und Tri-*n*-butylamin. Günstige Ergebnisse wurden vor allem bei Raumtemperatur erhalten (Tabelle 3). Auf die Veresterung von Pivalinsäure, Trichloressigsäure und Benzoylessigsäure auch mit sterisch behinderten Alkoholen wie *tert*-Butylalkohol sei besonders hingewiesen.

Tabelle 3. Estersynthese aus äquimolaren Mengen Carbonsäure und Alkohol mit 2-Brom-1-ethylpyridiniumtetrafluoroborat (1d) und Tri-*n*-butylamin in CH₂Cl₂.



R ¹	R ²	Ausb. [%]	
		3 h Rückfluß [a]	12 h 20 °C
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅	73 (59)	
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	C ₆ H ₅	57	61
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	62 (39)	71
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	60 (48)	
C ₆ H ₅ CH=CH	C ₆ H ₅ CH ₂	71 (62)	
C ₆ H ₅ CH=CH	C ₂ H ₅	43 (27)	
(CH ₃) ₃ C	(CH ₃) ₃ C	21	54
C ₆ H ₅ CH ₂	(CH ₃) ₃ C		78
Cl ₃ C	C ₆ H ₅ CH ₂	40	62
ClCH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	88	
ClCH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	80	
2-Furyl	C ₆ H ₅ CH ₂		97
C ₆ H ₅ C	C ₆ H ₅ CH ₂		85
C ₆ H ₅ COCH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂		87
CH ₃ COCH ₂ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂		45
Cyclopropyl	C ₆ H ₅ CH ₂		62
CH ₃ CH=CH	C ₆ H ₅ CH ₂		59

[a] Eingeklammerte Werte gelten für die Umsetzung mit 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid (1a).

Beim Austausch der Alkohole durch primäre oder sekundäre Amine als Nucleophile wurden Carbonsäureamide in hohen Ausbeuten erhalten (Tabelle 4)^[5]. Die Synthese von Carbonsäureamiden mit 2-Iodpyridiniumsalzen als Kupplungsgens wurde bereits eingehend von *Sutherland et al.* un-

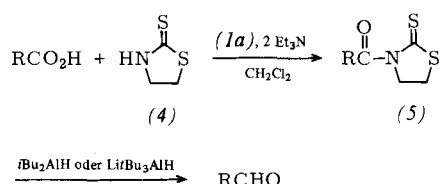
tersucht^[6]. Die Ausbeuten waren allerdings nur mäßig. Dieser Befund weist erneut auf den Einfluß des Halogenatoms in 2-Position hin; nur 2-Chlor- oder 2-Bromderivate führen zu günstigen Ergebnissen.

Tabelle 4. Synthese von Carbonsäureamiden aus Säuren und Aminen mit den Oniumsalzen (1a) oder (1b) und Tri-*n*-butylamin (1 h unter Rückfluß in CH₂Cl₂).

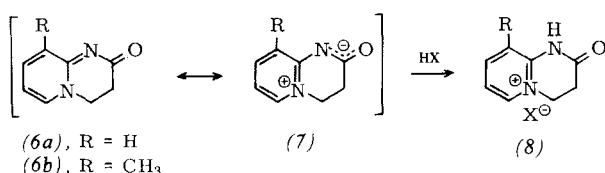


Onium-salz	R ¹	R ²	R ³	Ausb. [%]
(1a)	C ₆ H ₅	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	quant.
	C ₆ H ₅ CH ₂	<i>t</i> -C ₄ H ₉	H	quant.
	<i>t</i> -C ₄ H ₉	C ₆ H ₅ CH ₂	H	93
(1b)	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	85
	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	H	quant.
	C ₆ H ₅ CH ₂	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	H	98

Als interessante Zwischenstufe erwies sich auch 3-Acylthiazolidin-2-thion (5), das in hoher Ausbeute aus Carbonsäuren und Thiazolidin-2-thion (4) unter Verwendung von 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid (1a) erhalten wurde. Behandelt man (5) mit Aluminiumhydrid-Reagentien, so wird der Aldehyd selektiv – frei vom Alkohol – erzeugt. Die Gesamtreaktion ist demnach eine neue und wirkungsvolle Möglichkeit für die partielle Reduktion von Carbonsäuren zu Aldehyden^[7].



Bei den bisher besprochenen Synthesen von Carbonsäureestern oder -amiden sind zwei mol tertiäres Amin pro mol Säure notwendig, um den während der Reaktion entstandenen Halogenwasserstoff zu binden. Zwar liegt das tertiäre Amin am Ende der Reaktion vollständig als Ammoniumsalz vor, doch ist das Reaktionsmedium am Anfang schwach basisch. Deswegen ist es wünschenswert, das tertiäre Amin durch einen weniger basischen Säurefänger zu ersetzen. Wir nahmen an, daß Dihydropyridopyrimidone (6) zu den viel-



versprechendsten Säurefängern gehören, da eine Betainstruktur (7) geschrieben werden kann und die Verbindung mit Säure das Oniumsalz (8) bildet. Die Pyrimidonderivate (6a) und (6b) können leicht aus Ethylacrylat und 2-Aminopyridin bzw. 2-Aminopicolin hergestellt werden^[8]. Die Verwendung von (6) anstelle eines tertiären Amins ergab auch bei der Synthese von Carbonsäureestern oder -amiden aus äquimolaren Mengen an Carbonsäuren und Alkoholen oder Aminen günstige Resultate^[9].

Die Basizität des Pyrimidons (6) ist gering (pK_b = –6.5), und das mit Halogenwasserstoff gebildete Pyrimidiniumsalz (8) ist in fast allen organischen Solventien unlöslich und fällt aus der Reaktionsmischung aus. Folglich kann die Kondensation unter fast vollständig neutralen Bedingungen durchgeführt werden. Es werden 2 mol (6) pro mol Säure benötigt; die Ausbeuten an Estern und Amiden betragen 70–97 bzw. 80–ca. 100%.

Ein ähnliches Verfahren zur Synthese von Thioletern aus Carbonsäuren und Thiolen hat sich nicht bewährt, da ein konkurrierender Angriff der Thiole an den 2-Chlorpyridiniumsalzen die Reaktion ziemlich komplex werden läßt. Diese Schwierigkeit kann jedoch durch ein schrittweises Verfahren unter Verwendung eines 2-Fluorpyridiniumsalzes wie (1e) überwunden werden. Wenn eine Carbonsäure mit einem 2-Fluorpyridiniumsalz und Triethylamin in Dichlormethan bei tiefer Temperatur umgesetzt wird, entsteht sofort ein 2-Acyloxy-pyridiniumsalz, und nachfolgende Zugabe eines Thiols führt in hoher Ausbeute zum Thiolester (Tabelle 5)^[10]. Da die Ausbeute an Thioletern bei der Reaktion von Säurefluoriden mit Thiolen unter ähnlichen Bedingungen meist niedrig ist, stützt dieses Ergebnis indirekt das Auftreten von 2-Acyloxy-pyridiniumsalzen als Zwischenstufe. Die Nützlichkeit von 2-Fluorpyridiniumsalzen wird auch in Abschnitt 2.1.3 gezeigt werden.

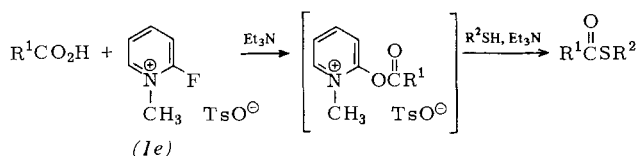


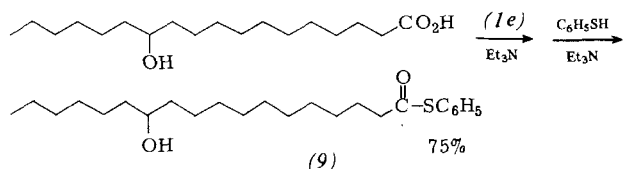
Tabelle 5. Synthese von Thioletern mit 2-Fluor-1-methylpyridiniumtosylat (1e) und Triethylamin.

R ¹	R ²	Ausb. [%]
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	87
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	96
(CH ₃) ₃ C	C ₆ H ₅	88
CH ₃ COCH ₂ CH ₂	C ₆ H ₅	83
HO ₂ C(CH ₂) ₄	C ₆ H ₅	79 [a]
C ₆ H ₅ CH ₂	<i>n</i> -C ₄ H ₉	81 [b]
C ₆ H ₅ CH ₂	<i>s</i> -C ₄ H ₉	81
C ₆ H ₅ CH ₂	<i>t</i> -C ₄ H ₉	84
C ₆ H ₅ CH ₂	α-Pyridyl	79

[a] Synthese von Hexanbis(*S*-phenylthioat) aus Adipinsäure und Thiophenol im Molverhältnis 1:2. [b] Mit Tri-*n*-butylamin als Base.

Zu den alternativen Methoden für die direkte Synthese von Thioletern aus freien Carbonsäuren gehört die Umsetzung mit Triphenylphosphan und Diphenyldisulfan (oder 2,2'-Dipyridyldisulfan); ein Verfahren, das aus unserem Laboratorium stammt^[2,3]. Yamada et al. verwendeten Diethylphosphorcyanidat oder Diphenylphosphorazidat^[11]. Die vorliegende Reaktion hat jedoch den Vorteil, daß die Thiolester 1. direkt aus äquimolaren Mengen freier Carbonsäure und Thiol und 2. unter milden Reaktionsbedingungen gewonnen werden.

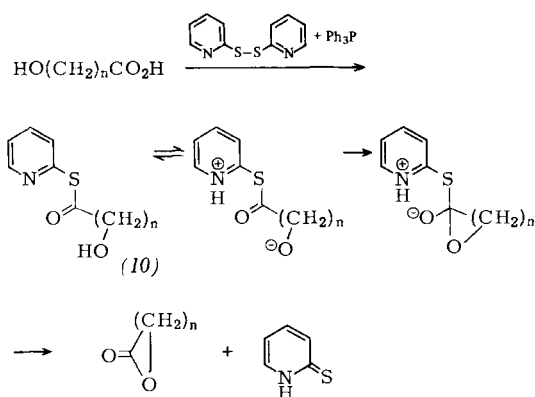
Weiterhin gelang die Synthese des Thiolesters (9), der sich von einer Hydroxysäure (12-Hydroxyoctadecansäure) und Thiophenol ableitet, ohne Schutz der Hydroxygruppe, indem das 2-Fluorpyridiniumsalz (1e) zur Carbonsäure und Triethylamin bei Raumtemperatur zugefügt und diese Mischung mit Thiophenol und Triethylamin versetzt wurde^[10].



2.1.2. Synthese makrocyclischer Lactone^[*]

Die Entdeckung zahlreicher Makrolidantibiotica hat das Interesse an neuen Möglichkeiten zur Synthese makrocyclischer Lactone stark ansteigen lassen^[12]. Da die meisten Makrolidantibiotica viele säure- und/oder baselabile funktionelle Gruppen und viele chirale Kohlenstoffatome enthalten, ist der Aufbau des Kohlenstoffskeletts der Hydroxycarbonsäure als Vorstufe des Makrolids eines der schwierigsten Probleme, das jedoch durch sorgfältige Reaktionsplanung einschließlich der Wahl der Reaktionsbedingungen und stereochemischer Kontrolle gemeistert werden könnte. Die intramolekulare Lactonisierung von Hydroxycarbonsäuren bleibt aber ebenfalls ein ungelöstes Problem. Auf zwei Fragen sollte besonders hingewiesen werden: 1. Wie läßt sich die Makrolidbildung selektiv ohne begleitende unerwünschte intermolekulare Lactidbildung durchführen?, und 2. wie gelingt die Lactonisierung unter neutralen Bedingungen oder unter Neutralisation?

Corey et al.^[13] sowie Gerlach et al.^[13] haben einen der wirkungsvollsten Wege zum Lactonisieren von Hydroxycarbonsäuren über 2-Pyridinithiol- (10) oder 2-Imidazolthiolester gefunden. Diese Ester wurden durch Oxidations-Reduktions-Kondensation erhalten^[2].



Bei der oben erwähnten Synthese von Carbonsäureestern unter Verwendung von 2-Halogenpyridiniumsalzen, bei der das Pyridiniumsalz an allen Reaktionsschritten beteiligt ist, sollte die Kondensationsreaktion in bezug auf die Entropie bevorzugt sein. Deswegen wurde die intramolekulare Lactonisierung in der Hoffnung untersucht, daß die Reaktion glatt und mit hoher Ausbeute verläuft.

In Vorversuchen wurde die Wirksamkeit verschiedener Basen als Halogenwasserstoff-Acceptoren bestimmt; Triethylamin schnitt dabei am besten ab. Ferner stellte sich heraus, daß die Lactonisierung in einer Vielzahl von Lösungsmitteln durchgeführt werden kann. Die höchste Ausbeute wurde in siedendem Acetonitril erhalten. Auf diese Weise konnten mehrere ω -Hydroxycarbonsäuren (11) lactonisiert werden; Lactone mit mittleren und großen Ringen

(12) entstanden in besseren Ausbeuten^[15] (Tabelle 6) als nach früheren Methoden^[13a].

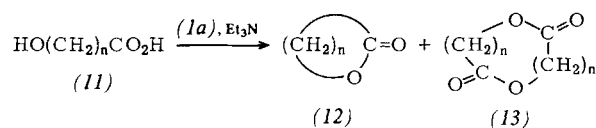
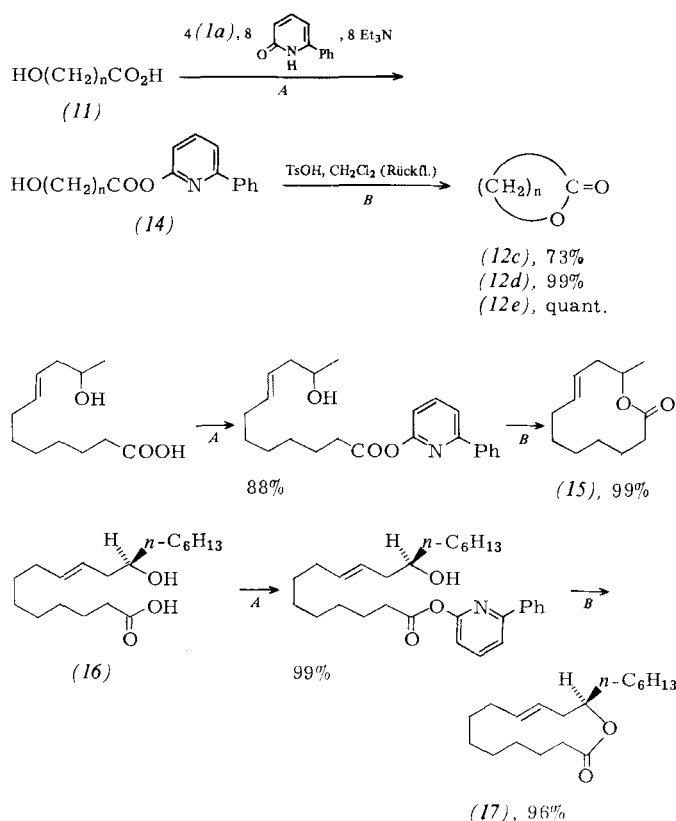


Tabelle 6. Bildung von Lactonen (12) und (unerwünschten) Lactiden (13) aus ω -Hydroxycarbonsäuren (11) mit 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid (1a) in siedendem Acetonitril.

	n	Ausb. [%] (12)	(13)
a	5	89	0
b	7	13	34
c	10	61	24
d	11	69	14
e	14	84	3

Später entwickelten wir ein zweistufiges Verfahren zur Cyclisierung langkettiger Hydroxysäuren zu makrocyclischen Lactonen über 6-Phenyl-2-pyridylester (14)^[16]. Diese Methode wurde erfolgreich zur Synthese von Recifeolid (15) und Ricinelaidsäurelacton (17) angewendet^[17], doch war zu befürchten, daß die Cyclisierung mit *p*-Toluolsulfonsäure die Anwendung des Verfahrens für die Synthese komplexerer Moleküle einschränken könnte. Um eine aussichtsreichere Methode für diesen Zweck zu entwickeln, wurde die Ver-



wendung der 2-Chlor-1-methylpyridiniumsalze wie (1a)^[15] erneut untersucht. Mit diesen Salzen und Triethylamin ließen sich makrocyclische Lactone in brauchbaren, aber nicht völlig zufriedenstellenden Ausbeuten erhalten. Der Hauptgrund dafür ist die Zersetzung der Pyridiniumsalze unter den Cyclisierungsbedingungen durch Angriff von Triethylamin auf die 1-Methylgruppe oder die 2-Position des Pyridinium-

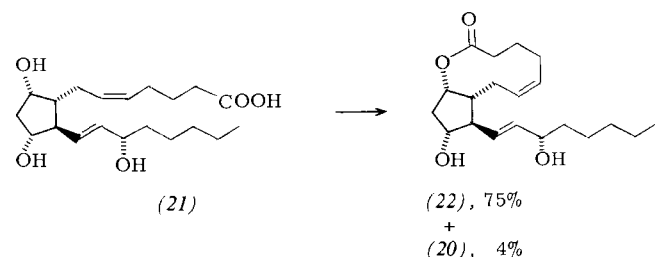
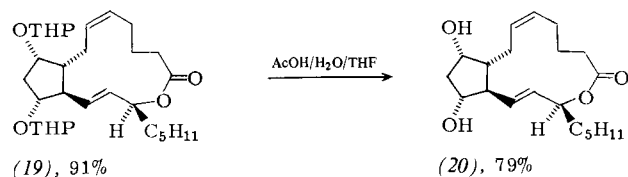
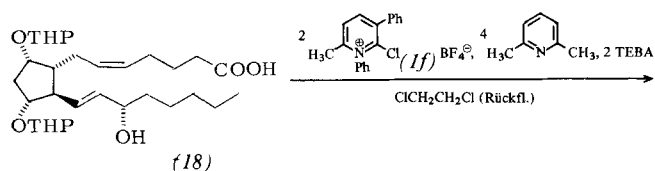
[*] Die Lactonsynthese wird bei den intermolekularen Dehydratisierungen besprochen, weil das günstigste Verfahren zweistufig verläuft.

ringes unter Bildung von 2-Chlorpyridin bzw. 2-Ammonio-pyridiniumsalzen.

Unter Berücksichtigung dieser Befunde wurde ein stabiles Pyridiniumsalz, 2-Chlor-6-methyl-1,3-diphenylpyridinium-tetrafluorborat (*1f*) nach dem in unserem Laboratorium entwickelten Verfahren^[18] hergestellt und als Reagens für die Lactonisierungsreaktion geprüft^[19]. Bei der Behandlung von 15-Hydroxypentadecansäure (*11e*) mit (*1f*) und 2,4,6-Triphenylpyridin in siedendem Dichlorethan nach der Verdünnungsmethode konnte kein Pentadecanolid (*12e*) erhalten werden; die Hydroxysäure (*11e*) wurde zurückgewonnen. Andererseits ließ sich (*11e*) durch Zugabe von Benzyltriethylammoniumchlorid (TEBA) in (*12e*) umwandeln. So wurde zum Beispiel eine Lösung von 0.25 mmol (*11e*) und 1.0 mmol 2,4,6-Triphenylpyridin in 50 ml Dichlorethan innerhalb von 7 h zu einer siedenden Lösung von 0.5 mmol (*1f*) und 0.5 mmol TEBA in 30 ml Dichlorethan unter Argon zugefügt. Nach 1 h Kochen unter Rückfluß ließ sich das Pentadecanolid (*12e*) in 99% Ausbeute isolieren. Ähnlich wurde 12-Hydroxydodecansäure (*11d*) zu Dodecanolid (*12d*) in 85% Ausbeute lactonisiert.

Die Verwendung des 2-Chlorpyridiniumsalzes (*1f*) zur Lactonisierung von optisch aktiven Hydroxysäuren wird am Beispiel von (*R*)-(+)-Ricinelaisäure veranschaulicht. Behandlung der Hydroxysäure (*16*) mit (*1f*), 2,4,6-Triphenylpyridin und TEBA in siedendem Dichlorethan ergibt das (*R*)-(+)-Lacton (*17*) in 91% Ausbeute ohne Racemisierung. Mit 2,6-Dimethylpyridin beträgt die Ausbeute 86%.

Um die Anwendbarkeit dieses Makrolactonisierungs-Prozesses an komplexen Hydroxysäuren zu demonstrieren, wurde die Cyclisierung des Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -9,11-bis(tetrahydropyran-yl)-Derivats (*18*) versucht^[19]. Das geschützte 1,15-Lacton (*19*) ließ sich in 91% Ausbeute isolieren; durch Entfernen der Schutzgruppe wurde Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -1,15-lacton (*20*) erhalten (79%).

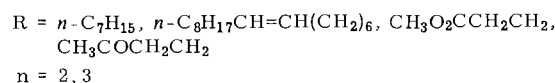
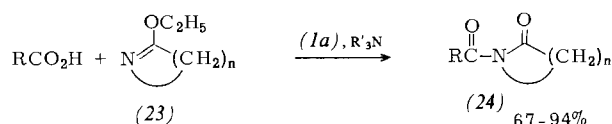


Die Lactonisierung von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ (*21*) unter den gleichen Bedingungen wie beim Schritt (*18*)→(*19*) ergab 75% 1,9-Lacton (*22*) und 4% 1,15-Lacton (*20*). Die erfolgreiche

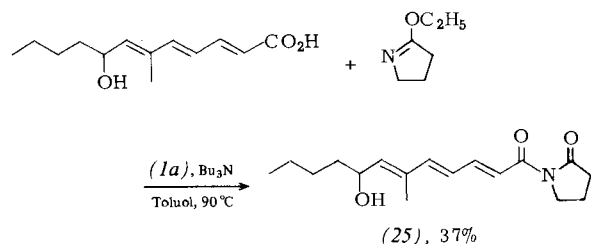
Synthese der Lactone (*16*), (*20*) und (*22*) demonstriert die Brauchbarkeit dieses Makrolactonisierungs-Prozesses.

2.1.3. Sonstige Acylierungsreaktionen

Auch Lactimether (*23*) können gegenüber den aktiven Zwischenstufen, den 2-Acyloxypyridiniumsalzen, als Nucleophile wirken; dabei werden *N*-Acyllactame (*24*) in guter Ausbeute erhalten^[20]. *N*-Acyllactame wurden bisher am häufigsten aus Acylhalogeniden und Lactimethern oder *N*-Trimethylsilyllactamen synthetisiert^[21]. Über die Darstellung von *N*-Acyllactamen direkt aus freien Carbonsäuren und Lactimethern ist jedoch nur wenig berichtet worden. Durch Verwendung des 2-Chlorpyridiniumsalzes (*1a*) lassen sich *N*-Acyllactame (*24*) in guten Ausbeuten aus äquimolaren Mengen an freien Carbonsäuren und Lactimethern (mit fünf- oder sechsgliedrigen Ringen) herstellen.

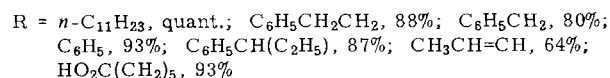
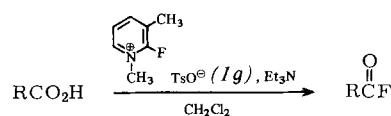


Durch dieses Verfahren wurde DL-Variotin (*25*), ein fungizides Antibiotikum, nach einer stark vereinfachten Methode synthetisiert, d. h. die Hydroxygruppe wurde nicht geschützt^[22].



Bei den bis jetzt diskutierten Reaktionen wurden die Carbonsäuren meistens mit einem 2-Chlorpyridiniumsalz in die aktive Zwischenstufe, das 2-Acyloxypyridiniumsalz, umgewandelt, die dann mit Nucleophilen zu den Kondensationsprodukten umgesetzt wurden. In Abwesenheit eines Nucleophils findet ein kompetitiver nucleophiler Angriff von Chlorid- und Carboxylat-Ion statt, und es wird eine Mischung aus Carbonsäureanhydrid und Säurechlorid gebildet.

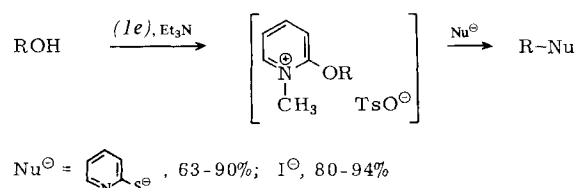
2-Fluor-1,3-dimethylpyridiniumtosylat (*1g*) ist reaktiver als 2-Chlorpyridiniumsalze wie (*1a*). Das Carboxylat-Ion reagiert mit dem 2-Fluor- viel schneller als mit dem intermediär entstandenen 2-Acyloxypyridiniumsalz, und es wird ausschließlich das 2-Acyloxypyridiniumsalz gebildet. Daraus folgt, daß das Fluorid-Ion in Abwesenheit anderer Nucleophile das 2-Acyloxypyridiniumsalz angreift; auf diesen Reaktionen basiert eine vorteilhafte Synthese von Säurefluoriden^[23].



2.2. Aktivierung von Hydroxyverbindungen

2.2.1. Bildung von 2-Alkoxy-pyridiniumsalzen

In diesem Abschnitt werden Alkylierungsreaktionen mit 2-Alkoxy-pyridiniumsalzen oder Oniumsalzen anderer 2-Alkoxyaza-arene besprochen. Zuerst wurde vergeblich versucht, das 2-Alkoxy-pyridiniumsalz aus einem 2-Chlorpyridiniumsalz und Alkohol zu erzeugen. Wie in Abschnitt 2.1.3 erwähnt, sind 2-Fluorpyridiniumsalze aktiver als das 2-Chlorpyridiniumsalz; wir erhielten das erwünschte 2-Alkoxy-pyridiniumsalz leicht aus dem 2-Fluorpyridiniumsalz (1e) Alkohol und tertiärem Amin. In situ erzeugtes 2-Alkoxy-pyridiniumsalz ergab mit Thiolat oder Iodid das Sulfid^[24] bzw. Iodid^[25] in guter Ausbeute. Bei diesem Verfahren lassen sich 1-Methyl-2-pyridon und nicht umgewandelte Pyridiniumsalze leicht durch Waschen mit Wasser entfernen.



2.2.2. Synthese von Olefinen und Allenen durch selektive Alkylierung von Allyl- und Acetylenalkoholen

Eine Grignard-Verbindung kann ebenfalls als Nucleophil bei dieser Reaktion verwendet werden; dabei wird sie durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung mit dem Alkohol verknüpft. Bei Zugabe des 2-Allyloxy-pyridiniumsalzes zu einer Lösung der Grignard-Verbindung in Tetrahydrofuran entsteht das Kupplungsprodukt in guter Ausbeute. *prim*- und *sec*-Alkylmagnesiumbromide kuppelten mit Allyloxy-pyridiniumsalzen ausschließlich an C-3 ($\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion). Mit Phenylmagnesiumbromid wurde dagegen eine drastische Änderung des Reaktionsverlaufs beobachtet: Dieses Reagens greift nur C-1 an ($\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion) (Tabelle 7)^[26].

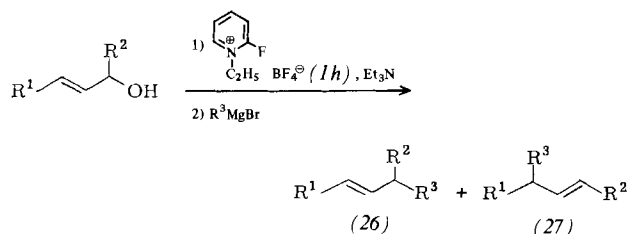


Tabelle 7. Olefinsynthese aus Allylalkoholen und Grignard-Verbindungen mit 1-Ethyl-2-fluorpyridiniumtetrafluorborat (1h).

R ¹	R ²	R ³	Ausb. [%] (26) (27)
C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	95
		C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	quant.
		<i>n</i> -C ₄ H ₉	84
		<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	94
		<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	92
		<i>o</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	99
<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	C ₆ H ₅	84
		C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	85
H	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	76
C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	85 [a]
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	C ₆ H ₅	92 [a]

[a] Ausbeute an (26) + (27).

Das 2-Propargyloxy-pyridiniumsalz kann durch Grignard-Verbindungen in Gegenwart einer katalytischen Menge Kupfer(I)-iodid auch an der γ -Position angegriffen werden; die Allene (28) entstehen in hoher Ausbeute (Tabelle 8)^[28].

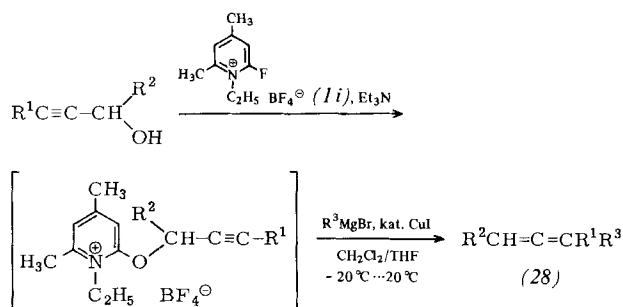


Tabelle 8. Synthese von Allenen (28) aus Propargylalkoholen und Grignard-Verbindungen mit 1-Ethyl-2-fluor-4,6-dimethylpyridiniumtetrafluorborat (1i).

R ¹	R ²	R ¹ = <i>n</i> -C ₄ H ₉	Ausb. [%] R ¹ = <i>c</i> -C ₆ H ₁₁	R ¹ = <i>t</i> -C ₄ H ₉
H	C ₆ H ₅	90	82	
H	C ₆ H ₅ CH ₂	83	89	
H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	92	99	91
H	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	95	97	
<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	77	78	94

2.2.3. Synthese von Olefinen durch reduktive β -Eliminierung

Unter Verwendung eines 2-Fluorpyridiniumsalzes ist auch die reduktive β -Eliminierung bei β -Hydroxysulfiden möglich. Wird ein Alkoxy-pyridiniumsalz (29), das sich von einem β -Hydroxysulfid ableitet, mit Lithiumiodid in siedendem Aceton behandelt, so entsteht das Olefin in guter Ausbeute (Tabelle 9)^[29].

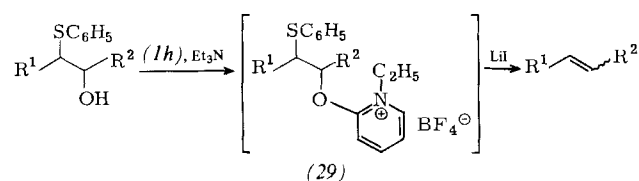
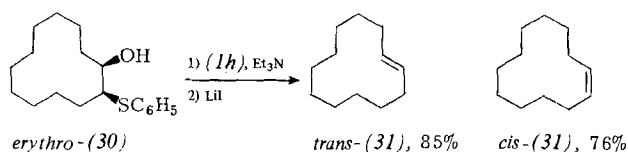


Tabelle 9. Olefinsynthese durch reduktive β -Eliminierung von β -Hydroxysulfiden mit 1-Ethyl-2-fluorpyridiniumtetrafluorborat (1h) in siedendem Aceton.

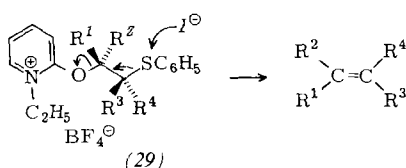
R ¹	R ²	Ausb. [%]
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	81
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	91
C ₆ H ₅	<i>p</i> -(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	69

Für den Angriff von Iodid-Ionen auf (2-Pyridiniooxy-ethyl)sulfide (29) gibt es zwei potentielle Wege: 1. Angriff am Schwefelatom unter Bildung von Olefinen mit gleichzeitiger Eliminierung von Sulfonyliodid und 1-Ethyl-2-pyridon, und 2. Angriff am β -Kohlenstoffatom unter Bildung von $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitutionsprodukten. Da ausschließliche Olefine entstehen (Tabelle 9), muß die erste Reaktion viel schneller ablaufen als die zweite. Das auf diese Weise gebildete Sulfonyliodid disproportioniert leicht zu Diphenyldisulfan und Iod. Die Stereospezifität dieser Reaktion zeigt sich bei der Re-

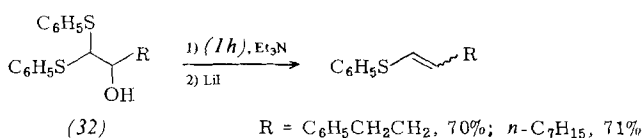
duktion von *erythro*-2-Phenylthiocyclododecanol (30) und dessen *threo*-Isomer: Es entstehen ausschließlich *trans*- bzw. *cis*-Cyclododecen (31).



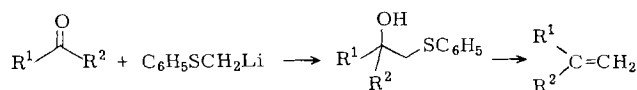
Diese Ergebnisse zeigen, daß die reduktive Eliminierung vollkommen stereospezifisch verläuft. Wir schlagen deshalb für (2-Pyridiniooxyethyl)sulfide (29) einen *trans*-Eliminierungsmechanismus vor, bei dem ein Iodid-Ion das Schwefelatom direkt angreift.



Werden 2-Hydroxythioacetale (32) anstelle von β -Hydroxysulfiden verwendet, so erhält man Vinylsulfide in mäßigen Ausbeuten^[29].



Da β -Hydroxysulfide aus Ketonen oder Aldehyden hergestellt werden können, bietet die reduktive Eliminierung von β -Hydroxysulfiden eine brauchbare Möglichkeit für die Synthese von Olefinen aus Carbonylverbindungen. – Alternative Verfahren zur reduktiven Eliminierung^[30] erfordern ziemlich



drastische Bedingungen (starke Basen oder basische Medien), sofern nicht niederwertige Titanverbindungen als Reduktionsmittel verwendet werden^[31].

2.2.4. Synthese von Alkylchloriden

Das 2-Chlorbenzoxazoliumsalz (33) reagiert in Gegenwart von Triethylamin in guten Ausbeuten mit Alkoholen zu Alkylchloriden. Zugabe von Tetraethylammoniumchlorid erhöht die Ausbeute^[32].

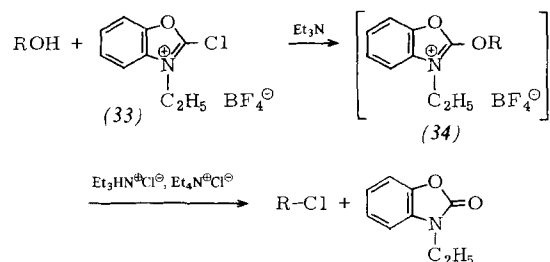
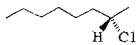
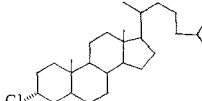


Tabelle 10. Synthese von Alkylchloriden aus Alkoholen und 2-Chlor-3-ethylbenzoxazoliumtetrafluorborat (33).

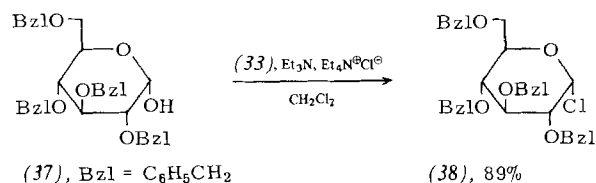
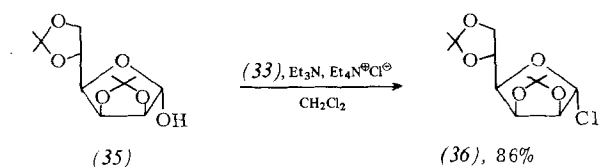
T [°C]	t [h]	Alkylchlorid	Ausb. [%]
20	2	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$	97
20	2	$n\text{-C}_{18}\text{H}_{37}$	96
0	4	 [a]	76
0	4	 [b]	85

[a] Unter Inversion der Konfiguration aus (R)-(-)-2-Octanol erhalten. [b] Unter Inversion der Konfiguration aus 3 β -Cholestanol erhalten.

Nach Tabelle 10 werden sowohl ein alicyclischer Alkohol (3 β -Cholestanol) als auch acyclische Alkohole (primäre und sekundäre) in hohen Ausbeuten in die Chloride umgewandelt. 3 β -Cholestanol und (R)-(-)-2-Octanol reagieren unter Inversion der Konfiguration.

Die Reaktion läßt sich durch die Annahme erklären, daß zunächst das 2-Alkoxybenzoxazoliumsalz (34) entsteht, welches mit Chlorid-Ionen zum Alkylchlorid und zu 3-Ethyl-2-benzoxazolinon reagiert. Die hohe Stereospezifität bei den Umsetzungen von Cholestanol und 2-Octanol deutet stark darauf hin, daß (34) mit dem Chlorid-Ion in einem Prozeß vom $\text{S}_{\text{N}}2$ -Typ reagiert.

Um die Brauchbarkeit der Methode zu prüfen, haben wir zwei Kohlenhydrate als Substrate verwendet. Aus 2,3:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-mannofuranose (35) oder 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranose (37) entsteht mit (33) und Tetraethylammoniumchlorid ausschließlich ein Isomer [(36) bzw. (38)], das die gleiche Konfiguration wie das Ausgangsmaterial hat, in ausgezeichneten Ausbeute^[32].

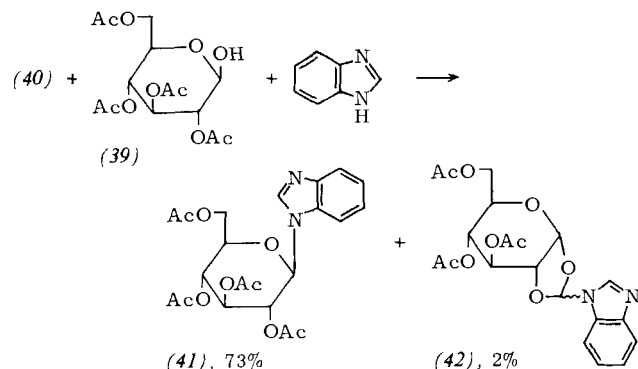
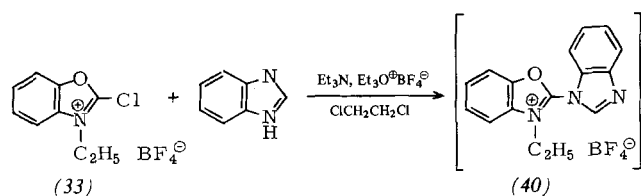


Es sei besonders betont, daß sich das vorliegende Verfahren zur Umwandlung einer großen Auswahl an Alkoholen eignet, einschließlich alicyclischer Alkohole wie Steroidalkoholen und Kohlenhydraten. Das Benzoxazoliumsalz (33) ist ein vielversprechendes Reagens zur Synthese auch optisch aktiver Chloride (siehe dazu Abschnitt 4).

2.2.5. Synthese von Nucleosiden

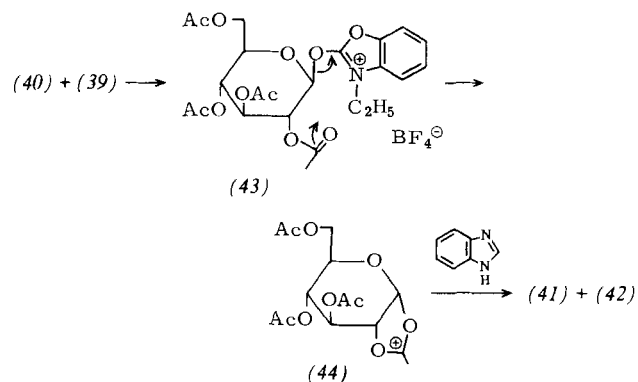
Die Synthese von Nucleosiden aus 1-Hydroxyzuckern und Heterocyclen gelang ebenfalls unter Verwendung des Benzoxazoliumsalzes (33)^[33]. Dazu wurde eine Suspension von (33) und Benzimidazol in 1,2-Dichlorethan unter Rühren bei

–23 °C mit Triethylamin im gleichen Lösungsmittel versetzt und die Mischung 5 h auf 60 °C erhitzt. Die abgekühlte Mi-

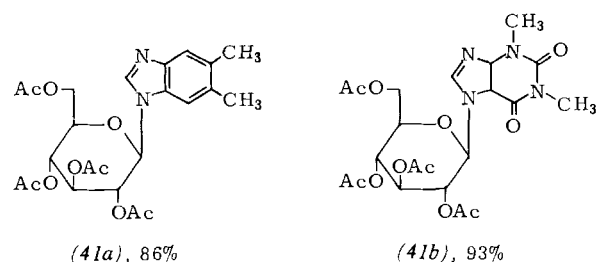


schung wurde mit Triethyloxoniumtetrafluoroborat behandelt, um die Chlorid-Ionen als Ethylchlorid zu entfernen. Durch Zusatz von 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose (39) und Benzimidazol in 1,2-Dichlorethan und 1,2-Dimethoxyethan und Erhitzen (10 h auf 60 °C) entstand das gewünschte 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosylbenzimidazol (41) in 73% Ausbeute zusammen mit einer Spur substituierter Glucopyranose (42).

Zu Beginn der Reaktion bildet sich eine beträchtliche Menge des Glucopyranosederivats (42) zusammen mit dem gewünschten Nucleosid (41) (ca. 2:1). Dies kann folgendermaßen erklärt werden: Das intermediäre 2-(1-Benzimidazolyl)benzoxazoliumtetrafluoroborat (40) reagiert mit Tetraacetylglucose (39) zur Zwischenstufe (43). Unter Beteiligung der 2-Acetoxygruppe des Zuckerteils wird 3-Ethyl-2-benzoxazolinon aus (43) glatt unter Bildung des Acetoxonium-Ions (44) eliminiert. Dieses Ion wird dann in das Glucopyranosederivat (42) oder das *trans*-Nucleosid (41) umgewandelt, und zwar durch nucleophilen Angriff von Benzimidazol entweder am elektrophilen C-Atom oder am glycosidischen Zentrum.



Beim Erhitzen wandelt sich (42) in das thermodynamisch stabilere (41) um. Diese Reaktion verläuft vermutlich ähnlich wie die Umlagerung von Zucker-Orthoestern in *trans*-Glycoside^[34]. Auf ähnliche Weise wurden z. B. die *trans*-Nucleoside, (41a-c) in hohen Ausbeuten synthetisiert^[33].

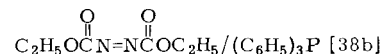
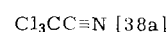
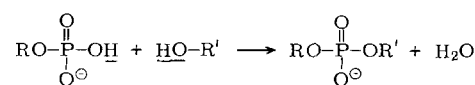
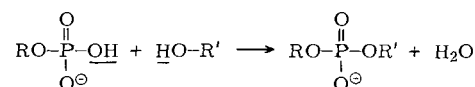


Bz = C₆H₅CO

Zur Nucleosidsynthese gab es bisher zwei allgemeine Verfahren: 1. die Umsetzung von Schwermetallsalzen der Heterocyclen mit Glycosylchloriden^[35] und 2. die Verknüpfung von Heterocyclen mit acylierten Zuckern in Gegenwart eines sauren Katalysators^[36]. Unsere Oniumsalz-Methode zeichnet sich dadurch aus, daß sie *trans*-Nucleoside in guten Ausbeuten unter milden Bedingungen ohne Verwendung von Schwermetallen oder sauren Katalysatoren liefert.

2.2.6. Phosphorylierung

Das Konzept der Aktivierung von Alkoholen durch die Oniumsalz-Methode wurde auf die Phosphorylierung von Alkoholen ausgedehnt; 2-Alkoxybenzoxazole fungieren als Zwischenstufen^[37]. Wir hofften, daß die *N*-Protonierung von 2-Alkoxybenzoxazol durch bestimmte Phosphorsäurederivate zu einer aktiven Zwischenstufe vom Typ der 2-Alkoxybenzoxazoliumsalze führen und daß das gleichzeitig gebildete Phosphat-Ion diese Zwischenstufe angreifen würde. Es sind viele Methoden zur Phosphorylierung von Alkoholen bekannt. Bei den meisten wird die Phosphorylgruppe aktiviert; Methoden unter Aktivierung des Alkohols wurden kaum beschrieben^[38]. Dabei hat gerade der letztere Phosphorylierungstyp den Vorteil, daß kein Pyrophosphat gebildet wird.



Wenn 2-Alkoxybenzoxazole (45), die leicht aus Alkoholen und 2-Fluorbenzoxazol hergestellt werden können (Tabelle 11), mit Diphenylhydrogenphosphat in siedendem Benzol umgesetzt werden, so entstehen die entsprechenden Alkyldiphenylphosphate (46) in guten Ausbeuten (Tabelle 11). Dieses Verfahren wird in bezug auf Reaktionszeit, Ausbeu-

ten und Menge der Alkohole für besser als frühere Verfahren gehalten.

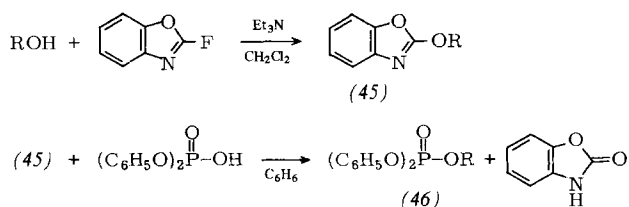


Tabelle 11. Synthese von 2-Alkyloxybenzoxazolen (45) aus Alkoholen und 2-Fluorbenzoxazol bei Raumtemperatur und Umwandlung von (45) in Alkyldi-phenylphosphate (46).

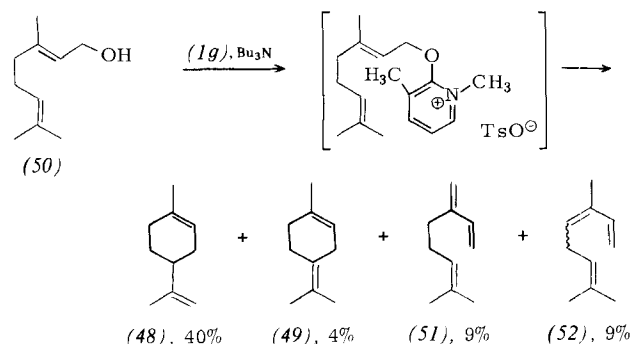
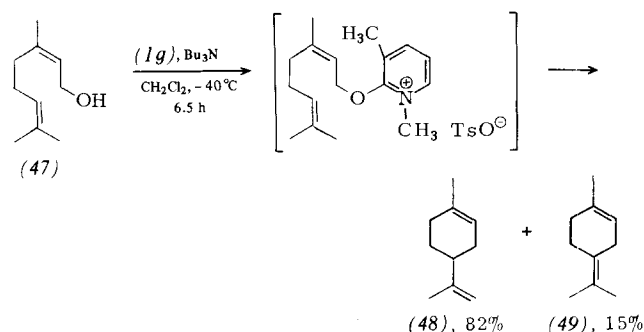
R	t [h]	(45) Ausb. [%]	T [a]	t [h]	(46) Ausb. [%]
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$	14	75	RT	69	74
$n\text{-C}_8\text{H}_{17}$	20	66	R	4	89
			RT	48	71
			R	6	93
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$			R	8	64
$\text{HC}=\text{CCH}_2$	30	81	RT	68	67
$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$			R	7	74
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	13.5	88	R	5	68
$n\text{-C}_{17}\text{H}_{35}\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	20	90	R	6.5	68
2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl	13	89			

[a] RT = Raumtemperatur, R = Rückfluß.

3. Intramolekulare Dehydratisierung

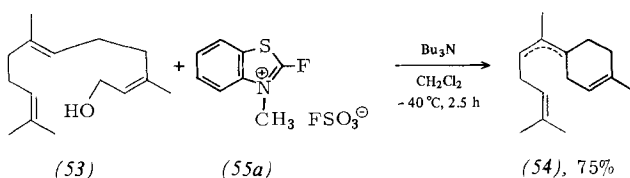
3.1. Biogenese-ähnliche Cyclisierungen

Bei weiteren Untersuchungen der Reaktion von 2-Fluorpyridiniumsalzen mit Alkoholen zeigte sich, daß die 2-Alkoxypyridiniumsalze, die sich von den Terpenalkoholen Nerol und Geraniol ableiten, selbst bei -78°C instabil sind und sich schnell in den Kohlenwasserstoff und 1-Methyl-2-pyridon umwandeln. Läßt man z. B. Nerol (47) mit 1,3-

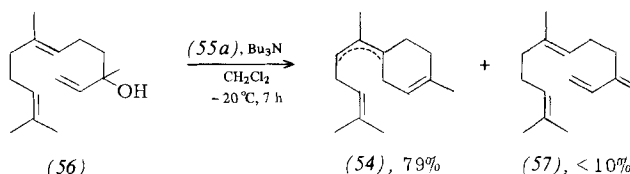


Dimethyl-2-fluorpyridiniumtosylat (1g) und Tri-*n*-butylamin in Dichlormethan 7 h bei -40°C reagieren, so entstehen Limonen (48) und Terpinolen (49) in 82% bzw. 15% Ausbeute^[39]. Geraniol (50) bildet daneben in geringer Menge die nicht cyclisierten Monoterpen-Kohlenwasserstoffe Myrcen (51) und Ocimen (52). Die *cis*-Konfiguration der 2,3-Doppelbindung im Nerolteil des 2-Neroloxypyridiniumsalzes bewirkt, daß C-1 und die 6,7-Doppelbindung einander eng benachbart sind; dies ist die Ursache der hohen Reaktivität und Produktselektivität. So wurde beim Arbeiten bei tiefer Temperatur kein nicht-cyclisiertes Produkt gefunden. Bei Raumtemperatur entstanden Myrcen (51) und Ocimen (52) jedoch in circa 10–15% Ausbeute zusammen mit den cyclisierten Produkten.

Anschließend wurde das Verfahren auf Sesquiterpenalkohole angewendet^[40]. Zuerst wurde die Umsetzung von *trans,cis*-Farnesol (53) mit (1g) versucht; die Ausbeute am cyclisierten Produkt Bisabolen (54) war jedoch niedrig, und es wurden viele (nicht bestimmte) Nebenprodukte gebildet. Die Cyclisierung von *trans,cis*-Farnesol (53) mit Oniumsalzen wie 2-Fluor-3-methylbenzothiazoliumfluorosulfat (55a) ergab die besten Resultate (höchste Ausbeute 75%). Andererseits war die Ausbeute an Bisabolen niedrig (35%), wenn *trans,trans*-Farnesol umgesetzt wurde; dies ähnelt den Ergebnissen bei der Reaktion von Geraniol.



Nach dieser Methode wurde Nerolidol (56) in 79% Ausbeute zu Bisabolen (54) cyclisiert; daneben entstand etwas (weniger als 10%) Farnesen (57).



Aus Nerolidol (56) wird das Allylkation leichter als aus Farnesol (53) erzeugt, so daß die kompetitive Deprotonierung zu Farnesen führen würde. In der Natur bilden sich die Terpene direkt oder durch stereospezifische Cyclisierungen und Umlagerungen aus den acyclischen Vorläufern wie Geraniol oder Farnesol.

Nicht-enzymatische biogenese-ähnliche Umwandlungen solcher Vorstufen in die anderen Terpene sind von großem Interesse und vielfach untersucht worden^[41]. Bei den meisten ist jedoch die Aktivierung einer Hydroxygruppe mit Protonensäuren oder Lewis-Säuren erforderlich. Derartige Umwandlungen unter schwach basischen Bedingungen waren bisher unbekannt, so daß die Oniumsalz-Methode einen neuen Zugang zu biogenese-ähnlichen Cyclisierungen eröffnet.

3.2. Beckmann- und Pinakol-Umlagerung

Die Resultate der Cyclisierungsstudien bei Terpenalkoholen deuten an, daß die Oniumsalze von 2-Halogenaza-arenen

brauchbare Reagentien sowohl für intramolekulare Dehydratisierungen oder Umlagerungen als auch für intermolekulare Reaktionen sind. Da solche Dehydratisierungen oder Umlagerungen gewöhnlich in sauren Medien durchgeführt werden, könnte sich der Reaktionsverlauf bei Verwendung des Oniumsalzes in schwach basischer Lösung ändern. Diese Überlegungen veranlaßten uns, die Pinakol- und die Beckmann-Umlagerung, die gewöhnlich unter stark sauren Bedingungen durchgeführt werden, zu überprüfen.

Wird eine Mischung aus einem Pinakol und 2-Chlor-1-methylpyrimidiniumfluorosulfat (58) in Dimethoxyethan eine halbe Stunde bei 0 °C gerührt und anschließend eine weitere halbe Stunde unter Rückfluß gekocht, so werden die Umlagerungsprodukte (Ketone oder Aldehyde) in guter Ausbeute erhalten^[42]. Tabelle 12 zeigt dies am Beispiel von Phenylethandiolderivaten.

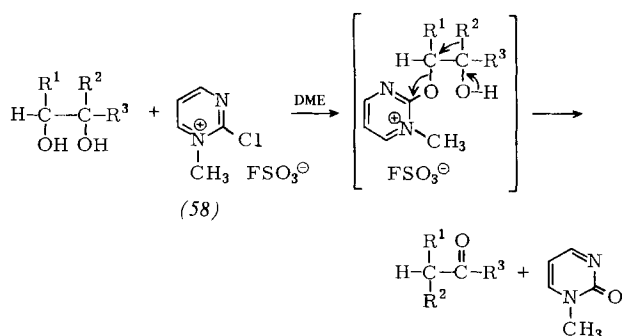


Tabelle 12. Pinakol-Umlagerung mit dem 2-Chlorpyrimidiniumsalz (58) in 1,2-Dimethoxyethan (DME).

R ¹	R ²	R ³	Ausb. [%]
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	54
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	88
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	73
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	82
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	60

Überdies wird bei der Pinakolumlagerung von trisubstituierten Ethandiolderivaten nach der Oniumsalz-Methode die sekundäre Hydroxygruppe eliminiert; beim üblichen Arbeiten unter sauren Bedingungen geht die tertiäre Hydroxygruppe verloren. Die Besonderheit dieser Reaktion läßt sich dadurch erklären, daß das 2-Chlorpyrimidiniumsalz (58) überwiegend mit der weniger gehinderten Hydroxygruppe von Diolen zu 2-(2-Hydroxyethoxy)pyrimidiniumsalzen reagiert, welche ihrerseits unmittelbar unter gleichzeitiger Eliminierung von 1-Methyl-2-pyrimidinon in die Ketone umgewandelt werden.

Wenn Oxime mit 1-Ethyl-2-fluor-3-methylpyridiniumtetrafluorborat (1k) und Triethylamin oder nur mit dem 2-Chlorpyrimidiniumsalz (58) bei tiefer Temperatur behandelt werden, lagern sie sich glatt in hohen Ausbeuten in die Amide um. Die Leichtigkeit der Umlagerung kann durch die Annahme erklärt werden, daß anfänglich O-(2-Pyridinio)- bzw. O-(2-Pyrimidinio)oxime gebildet werden, die sich ihrerseits mit Wasser in die Amide umlagern (Tabelle 13)^[43]. Vorteilhaft ist insbesondere die Verwendung des Pyrimidiniumsalzes (58). Dazu werden die Oxime einfach (sogar in Abwesenheit von tertiärem Amin) mit (58) vermischt.

Ferner wird *N*-tert-Butylbenzamid nach dieser Methode in hoher Ausbeute aus Pivalphenonoxim erhalten. Dieses

Oxim lagert sich bekanntermaßen unter den üblichen sauren Bedingungen in Pivalanilid und erst beim Erhitzen mit *p*-Toluolsulfonylchlorid in alkalischer Lösung in *N*-tert-Butylbenzamid um^[44].

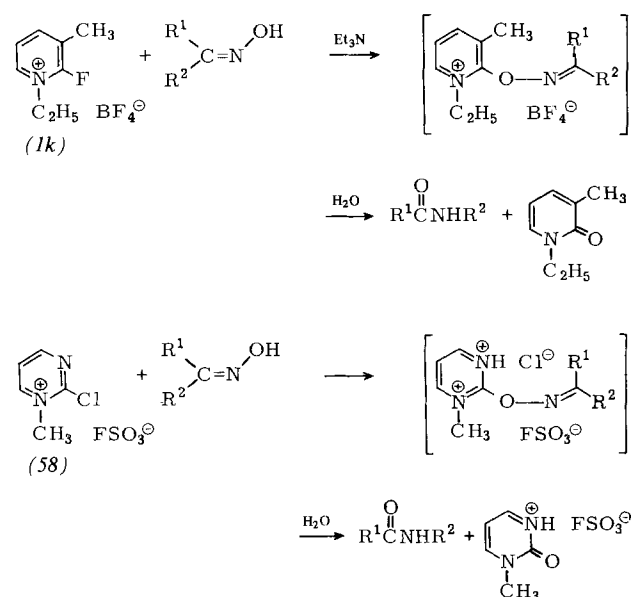


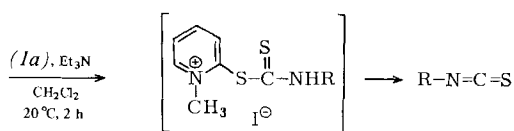
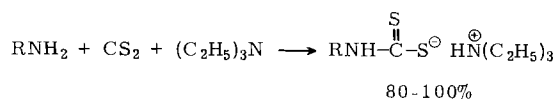
Tabelle 13. Beckmann-Umlagerung von Oximen mit den Oniumsalzen (1k) (+ Et₃N) oder (58).

Oniumsalz	R ¹	R ²	Ausb. [%]
(1k)	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	94
(58)	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	92
(1k)	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	93
(58)	C ₂ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	95
(58)	CH ₃	C ₆ H ₅	94
(58)	CH ₃	2-C ₁₀ H ₇	92
(58)	C ₆ H ₅	<i>t</i> -C ₄ H ₉	91
(58)	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	quant.
(58)		(CH ₂) ₅	94

3.3. Synthese von Isothiocyanaten und Carbodiimiden

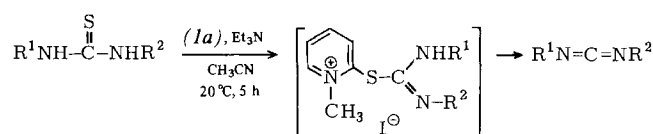
Die Fähigkeit der Sulfidopyridinium-Funktion, sich als wirksame Abgangsgruppe zu verhalten, wird auch bei der Synthese von Isothiocyanaten und Carbodiimiden ausgenutzt.

Wird Triethylammoniumdithiocarbamat, das leicht aus Amin, Carbondisulfid und Triethylamin hergestellt werden kann, bei Raumtemperatur mit dem 2-Chlorpyridiniumsalz (1a) umgesetzt, so entsteht das Isothiocyanat in hohen Ausbeuten^[45].



R = C₆H₅, 95%; , quant; C₆H₅CH₂, 97%; *n*-C₈H₁₇, 94%

Behandelt man *N,N'*-disubstituierte Thioharnstoffe bei Raumtemperatur in Gegenwart von Triethylamin mit (1a), so bilden sich Carbodiimide durch eine ähnliche β -Eliminierung glatt und in guten Ausbeuten^[46].



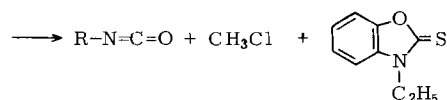
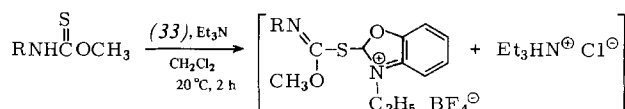
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, 85%; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$, 97%

$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_{11}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, 98%

Carbodiimide sind wertvolle Kupplungsreagentien für die Peptid- und Nucleotidsynthese; für ihre Darstellung gibt es zahlreiche Möglichkeiten^[47]. Dazu gehören z. B. die katalytische Umwandlung von Isocyanaten, die Dehydratisierung von *N,N'*-disubstituierten Harnstoffen, die Entschwefelung von Thioharnstoffen mit Metalloxiden und anderen Metallverbindungen sowie mit Alkalimetallhypochlorit. Das neue Verfahren ist ziemlich allgemein anwendbar; aromatische und aliphatische Carbodiimide lassen sich damit auf einfache Weise gewinnen.

3.4. Synthese von Isocyanaten

Methylthiocarbamate können vom aktiveren Oniumsalz 2-Chlor-1-ethylbenzoxazoliumtetrafluorborat (33) in Gegenwart einer äquimolaren Menge Triethylamin leicht und in guten Ausbeuten in Isocyanate umgewandelt werden^[48]. Durch Angriff von Schwefel am Benzoxazoliumsalz entsteht ein 2-(Iminomethylthio)benzoxazoliumsalz, das nucleophil vom Chlorid-Ion an der Methylgruppe angegriffen wird. Das Verfahren ermöglicht die Synthese aliphatischer und aromatischer Isocyanate bei Raumtemperatur unter neutralen Be-

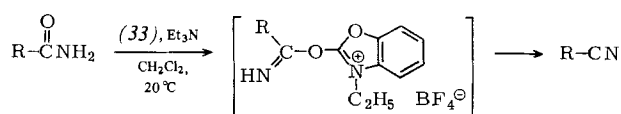


$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, 78%; $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$, 82%; $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4$, 83%; C_6H_{11} , 79%; $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$, 66%; C_2H_5 , 64%

dingungen. Auf diesem Weg sind auch Allylisocyanate zugänglich, die nach herkömmlichen Methoden nur in geringer Ausbeute erhalten werden können^[49].

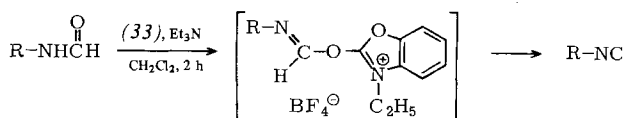
3.5. Synthese von Nitrilen und Isocyaniden

Das 2-Chlorbenzoxazoliumsalz (33) ist sehr reaktiv; Carbonsäureamide wandelt es in Gegenwart von Triethylamin bei Raumtemperatur in Nitrile um^[50].



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, 88%; C_6H_5 , 81%; $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$, 78%; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, 83%; $n-\text{C}_6\text{H}_{13}$, 73%

Bei *N*-substituierten Formamiden sind unter Verwendung von (33) auch β -Eliminierungen möglich, die zu Isocyaniden führen. Die Reaktion läuft bei Raumtemperatur unter Neutralisationsbedingungen ab. Diese Isocyanid-Synthese eignet



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, 81%; 2,6- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, 69%; *m*- $\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4$, 86%; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, 82%; *n*- $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$, 71%; *n*- $\text{C}_6\text{H}_{13}-\text{CH}(\text{CH}_3)$, 78%

sich sowohl für aliphatisch als auch für aromatisch substituierte Formamide^[51]. Außerdem konnten sekundäre Alkylisocyanide wie 1-Methylheptylisocyanid erhalten werden, die durch andere Verfahren nicht zugänglich sind^[52].

3.6. Synthese von 1,2-Dichloralkanen

Die große Reaktivität von 2-Chlorbenzoxazoliumsalzen wie (33) ermöglicht auch die beiden folgenden Reaktionen: Werden Epoxide in Gegenwart von Tetraethylammoniumchlorid und Triethylamin mit (33) behandelt, so entstehen 1,2-Dichloralkane in guten Ausbeuten (Tabelle 14)^[53]. Vermutlich verläuft die Reaktion über eine Chlorhydrin-Zwischenstufe, die unmittelbar in ein 2-Alkoxybenzoxazoliumsalz umgewandelt wird. Das Salz wird von Chlorid-Ionen unter Bildung von 1,2-Dichloralkanen angegriffen.

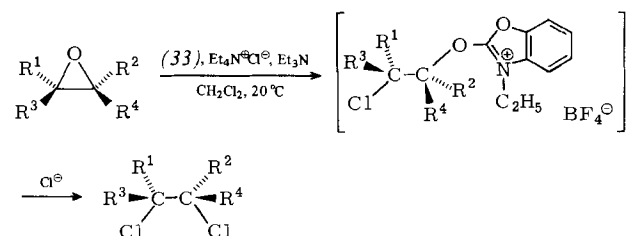


Tabelle 14. Synthese von 1,2-Dichloralkanen aus Epoxiden.

R^1	R^2	R^3	R^4	t [h]	Ausb. [%]
C_6H_5	H	H	H	48	81
C_6H_5	H	H	C_6H_5	48	77 [a]
<i>n</i> - C_7H_{15}	H	H	H	48	75
<i>p</i> - $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$	H	H	H	12	95
<i>n</i> - $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{OCH}_2$	H	H	H	12	84
$(\text{CH}_2)_4$	H	H	H	48	58 [b]

[a] DL: *meso* = 77:23. [b] *cis:trans* = 98:2.

Zur vollständigen Umsetzung erfordern die konventionellen Methoden längeres Erhitzen in Lösungsmitteln wie Pyridin oder Chloroform^[54]. Die hohe Stereospezifität der Reaktion zeigt sich bei der Reaktion von Cyclohexenoxid. *trans*-1,2-Dichloralkane können direkt aus Olefinen und Chlor erhalten werden; als Ergänzung dazu bietet die neue Methode

einen wirkungsvollen und stereospezifischen Weg zu den *cis*-Isomeren.

3.7. Synthese von Ketonen aus α -Hydroxysäuren

Ein anderes Beispiel für die hohe Reaktivität von 2-Chlorbenzoxazoliumsalzen wie (33) ist die Eliminierung von Kohlenmonoxid und Wasser aus α -Hydroxycarbonsäuren. Wird eine Mischung aus α -Hydroxycarbonsäure und 2-Chlorbenzoxazoliumsalz bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Triethylamin in Dichlormethan gegeben, so entwickelt sich schnell Kohlenmonoxid, und das Keton wird in hoher Ausbeute erhalten (Tabelle 15)^[55].

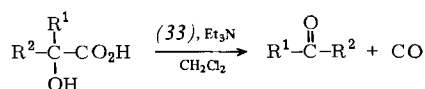




Tabelle 15. Synthese von Ketonen aus α -Hydroxycarbonsäuren.

R ¹	R ²	Ausb. [%]
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	83
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	84
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	88
<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	90
CH ₃	CH ₃	71
		85
		66

Die direkte Umwandlung von α -Hydroxycarbonsäuren in Ketone ohne Oxidationsmittel war bisher unbekannt. Die Verwendung des Oniums Salzes (33) ermöglicht diese Reaktion in guten Ausbeuten unter milden Bedingungen.

4. Synthese optisch aktiver Verbindungen

Von Struktur-Wirkungs-Beziehungen im biologischen Bereich ist bekannt, daß oft nur das eine Enantiomer wirksam ist. Das Interesse am synthetischen Zugang zu jeweils einem Enantiomer von Naturstoffen führte zu einem Bedarf an wirkungsvollen und praktikablen Methoden zur Synthese optisch aktiver Verbindungen. Der Befund, daß bei Verwendung der Oniumsalze stereospezifische Reaktionen unter Inversion auftreten, veranlaßte uns, die wechselseitige Umwandlung chiraler Alkohole und die Umsetzung der Alkohole zu anderen Derivaten zu untersuchen.

4.1. Wechselseitige Umwandlung enantiomerer Alkohole

Optisch aktive 2-Alkoxybenzothiazoliumsalze, die in situ aus einem optisch aktiven (sekundären) Alkohol und dem 2-Fluorbenzothiazoliumsalz (55b) erhalten werden, reagieren in Gegenwart von Triethylamin mit einer starken Säure wie Trichloressigsäure zum Ester (59). Dieser ergibt durch basekatalysierte Hydrolyse leicht das Enantiomer des Ausgangsalcohols. Diese Sequenz ermöglicht die wechselseitige Umwandlung enantiomerer sekundärer Alkohole durch ein einfaches Verfahren (Tabelle 16)^[56]. (S)-(+)-2-Octanol wurde z. B. in 70% Gesamtausbeute in (R)-(-)-2-Octanol umgewandelt.

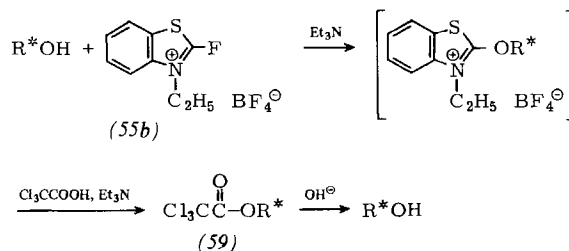


Tabelle 16. Wechselseitige Umwandlung enantiomerer Alkohole unter Verwendung des Oniums Salzes (55b).

Edukt	[α] _D [°]	Produkt	[α] _D [°]
(S)-(+)-2-Butanol	+ 9.4	(R)-(-)-2-Butanol	- 7.8
(R)-(-)-2-Butanol	- 9.7	(S)-(+)-2-Butanol	+ 8.6
(S)-(+)-2-Octanol	+ 12.3	(R)-(-)-2-Octanol	- 11.2
(R)-(-)-2-Octanol	- 12.0	(S)-(+)-2-Octanol	+ 10.2
(S)-(+)-3-Nonanol	+ 9.6	(R)-(-)-3-Nonanol	- 7.4

4.2. Synthese von Alkylhalogeniden

Das intermediäre 2-Alkoxybenzothiazoliumsalz (siehe Abschnitt 4.1) reagiert mit Alkalimetallhalogeniden in guten Ausbeuten zu Alkylhalogeniden (Tabelle 17)^[57].

Tabelle 17. Synthese von Alkylhalogeniden aus Alkoholen. Angegeben sind die isolierten Ausbeuten.

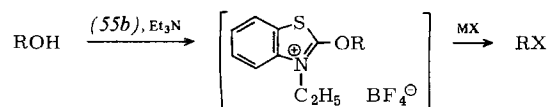
MX	RX	Ausb. [%]
NaI	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CH ₂ I	92
LiBr	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	90
LiCl	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	90
NaI	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ I	82
LiBr	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ Br	87
NaI	DL-C ₆ H ₅ CH ₂ CH(CH ₃)I [a]	75
LiBr	DL-C ₆ H ₅ CH ₂ CH(CH ₃)Br [a]	72
NaI	(R)-(-)-C ₆ H ₁₃ CH(CH ₃)I [b]	87
LiBr	(S)-(+)-C ₆ H ₁₃ CH(CH ₃)Br [c]	64
LiCl	(R)-(-)-C ₆ H ₁₃ CH(CH ₃)Cl [b]	56

[a] Edukt: DL-Alkohol. [b] Edukt: (S)-(+)-Alkohol. [c] Edukt: (R)-(-)-Alkohol.

Tabelle 18. Optische Drehung von 2-Halogenoctanen.

Alkohol [a]	Halogenoctan	[α] _D ²³ [b]	c [g/100 ml]
(S)-(+)-2-Octanol	(R)-(-)-2-Iodoctan	- 53.1°	4.07
(R)-(-)-2-Octanol	(S)-(+)-2-Bromoctan	+ 39.9°	4.16
(S)-(+)-2-Octanol	(R)-(-)-2-Chloroctan	- 33.7°	17.0

[a] Bei unseren Proben von (S)-(+)- und (R)-(-)-2-Octanol betrug [α]_D²⁰ + 9.9 bzw. - 9.7° (0.1 dm, rein); Literaturwerte: + 9.9 bzw. - 9.9°. [b] Die Messungen wurden mit einem automatischen Polarimeter in einer 0.1-dm-Küvette in Ether durchgeführt. Die maximalen Literaturwerte für (R)-(-)-2-Halogenoctane sind [α]_D²⁰ (rein) = - 64.6 (I), - 44.9 (Br) und - 36.2° (Cl).



Der sterische Verlauf der Reaktion wurde am Beispiel von (S)-(+)- und (R)-(-)-2-Octanol untersucht. Die Resultate in Tabelle 18 weisen eindeutig darauf hin, daß der Benzothiazolium-Teil des Salzes unter Inversion der Konfiguration durch ein Halogenid-Ion verdrängt worden ist. Dabei entsteht das 2-Halogenoctan in hoher optischer Reinheit. Von den vielen bekannten Synthesen optisch aktiver Alkylhalogenide aus Alkoholen haben sich nur wenige in der Praxis bewährt (z. B. die Umsetzung des Tosylats unter streng kon-

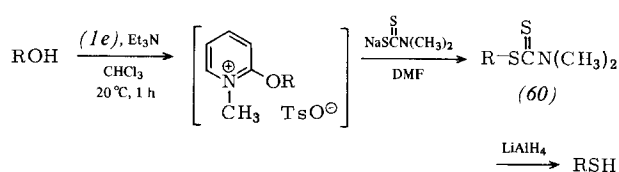
trollierten experimentellen Bedingungen)^[58]. Besonders Alkylidide werden unter den üblichen Reaktionsbedingungen normalerweise von Iodid angegriffen und dadurch racemisiert. Das vorliegende Halogenierungsverfahren hat, was Allgemeingültigkeit, Ausbeuten und Milde der Reaktionsbedingungen betrifft (niedrige Temperatur, fast neutrales Medium, äquimolare Mengen der Reagentien usw.), einige Vorteile gegenüber den anderen Verfahren. Nebenreaktionen und Austausch von Halogenid-Ionen sind auf ein Minimum herabgesetzt.

4.3. Synthese von Thiolen

Für Thiole, die häufig als vielseitige Zwischenstufen verwendet werden, sind viele Synthesen bekannt^[59], die meistens drei Schritte erfordern: 1. Umwandlung von Alkoholen in Halogenide oder Tosylate, 2. bimolekulare Substitution mit schwefelhaltigen Nucleophilen und 3. Umwandlung der Zwischenstufen in Thiole. Bei den meisten dieser Methoden tritt Walden-Umkehr auf; einige stereochemische Unklarheiten müssen noch beseitigt werden^[60]. Sofern eine geeignete Kombination von schwefelhaltigen Nucleophilen und Oniumsalzen gefunden werden kann, scheint die Verwendung der Oniumsalze von Aza-arenen für die Thiolsynthese aussichtsreich zu sein.

Die Überprüfung mehrerer Kombinationen ergab, daß 2-Fluor-1-methylpyridiniumtosylat (1e)/Natrium-*N,N*-dimethyldithiocarbamat für diesen Zweck geeignet ist. So wurden mehrere Alkohole einschließlich Steroide und Kohlenhydrate in hohen Ausbeuten und mit hoher Stereospezifität in die Thiole umgewandelt^[61].

Das Verfahren umfaßt 1. die Reaktion von Alkoholen mit (1e) zu 2-Alkoxy-pyridiniumsalzen, 2. deren S_N2-Reaktion mit Natrium-*N,N*-dimethyldithiocarbamat zu Alkyldithiocarbamaten (60) und 3. die reduktive Spaltung zu Thiolen.

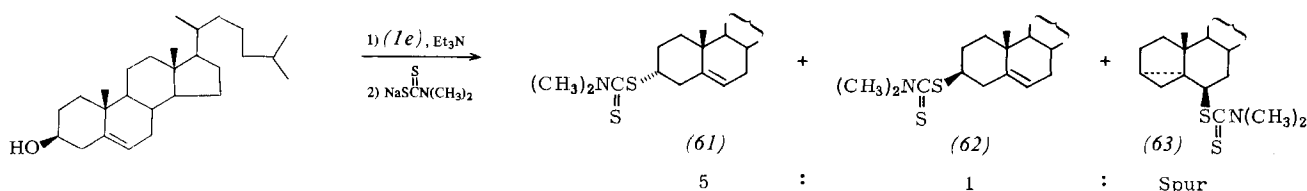


(60), R = *n*-C₁₂H₂₅, 97%; C₆H₅CH₂, 98%; C₆H₅CH=CHCH₂, 98%;
DL-C₆H₁₃CH(CH₃), 94%; Produkt aus (-)-Menthol, 66%

Beispielsweise wurde (*R*)-(–)-2-Octanthiol unter vollständiger Inversion der Konfiguration aus einem optisch aktiven Alkohol, z. B. (*S*)-(+)-2-Octanol ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.9^\circ$ (rein)), durch Behandlung mit (1e) und Dithiocarbamat und anschließende Reduktion synthetisiert. Der Drehwert des Thiols betrug $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -32.7^\circ$ (1.74, C₂H₅OH).

Völlige Inversion der Konfiguration trat ebenfalls bei alicyclischen Alkoholen auf. So ließ sich z. B. 3 β -Cholestanol in 97% Gesamtausbeute in 3 α -Cholestanthiol umwandeln.

Eine ähnliche Behandlung von 3 β -Cholesterin ergab eine 5:1-Mischung der isomeren Dithiocarbamate (zusammen

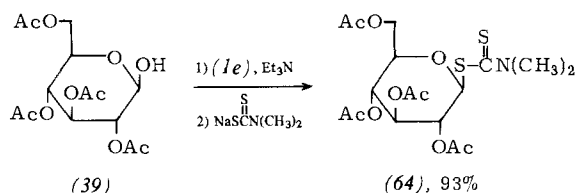


76%), bei der der Hauptbestandteil das α -Isomer (61) (Inversion) und ein Nebenbestandteil das β -Isomer (62) (Retention) war. Beide Produkte wurden in die Thiole und deren Acetylderivate umgewandelt.

Da die präparativen Methoden für CholestenthioI unter Verwendung von β -Cholesterylchlorid und Kaliumthiocyanat^[62] oder β -Cholesterylsylat und Thioharnstoff^[63] bekanntlich nur das β -Isomer ergeben, scheint die Bildung des α -Isomers unter Inversion bei dieser Methode besonders wertvoll für die Synthese zu sein.

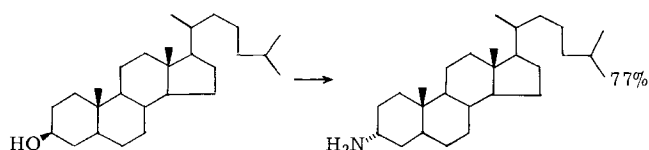
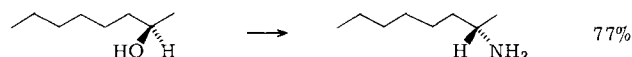
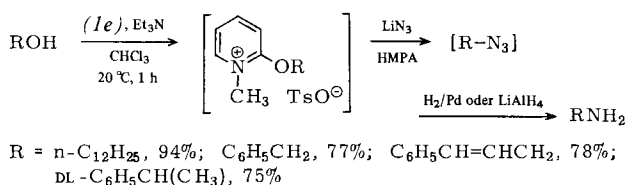
Bei allylischen Systemen, z. B. Cinnamylalkohol, findet die Substitution ausschließlich am OH-substituierten Kohlenstoffatom statt; isomere Dithiocarbamate (S_N2') wurden nicht gefunden.

Bei der Umsetzung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose (39) mit (1e) und Natriumdithiocarbamat entsteht als einziges Dithiocarbamat das β -Isomer (64), und zwar unter Retention der Konfiguration. Dieser Befund lässt sich durch Mitwirkung der benachbarten Acetoxygruppe *trans* zur Abgangsgruppe erklären.



4.4. Synthese primärer Amine

Das letzte Beispiel für die Verwendung der Oniumsalze von Aza-arenen ist die stereospezifische Synthese primärer Amine aus Alkoholen.

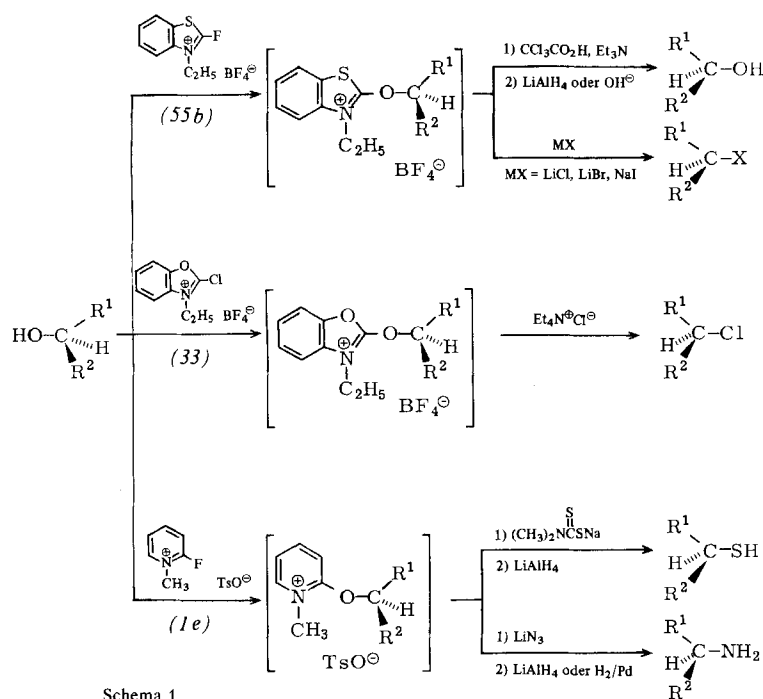


Die sterisch kontrollierte Einführung von Aminogruppen ist von besonderer synthetischer Bedeutung und in den letzten Jahren eingehend untersucht worden^[64].

Unter den vielen geprüften Kombinationen aus stickstoffhaltigen Nucleophilen und Oniumsalzen erwies sich Lithiumazid/2-Fluor-1-methylpyridiniumtosylat (*1e*) als günstig. Die Behandlung des intermediären 2-Alkoxypyridiniumsalzes mit Kaliumphthalimid, Ammoniak und Lithiumdiarylsulfenamid^[64c] war erfolglos. Auch mit dem 2-Fluorbenzothiazoliumsalz (*55a*) anstelle von (*1e*) entstanden Alkylazide nur in schlechten Ausbeuten. Da sich Alkylazide nach vielen Verfahren unter milden Bedingungen in primäre Amine umwandeln lassen, wobei die meisten anderen funktionellen Gruppen erhalten bleiben, scheint diese Methode allgemein anwendbar zu sein^[65].

4.5. Synthese sekundärer Alkohole durch asymmetrische Reduktion und Alkylierung

Wir haben beschrieben, wie die Verwendung der Oniumsalze von Aza-arenen eine wirkungsvolle und bequeme Synthese von chiralen Halogeniden, Thiolen und Aminen aus sekundären Alkoholen ermöglicht. Schema 1 zeigt eine Übersicht. Demnach sind mehrere Klassen optisch aktiver Verbindungen gut zugänglich, wenn ein effektiver Weg zu chiralen sekundären Alkoholen gefunden wird. Aus diesem Grund haben wir vor kurzem die asymmetrische Reduktion und Alkylierung von Carbonylverbindungen zu chiralen Alkoholen untersucht.



Schema 1

Wir fanden, daß chirale Hydridreagentien (*66*), die in situ aus (*S*)-2-(Anilinomethyl)pyrrolidin (*65a*) oder (*S*)-2-(2,6-Xylylidinomethyl)pyrrolidin (*65b*) und LiAlH_4 erhalten wurden, für die asymmetrische Reduktion prochiraler Ketone geeignet sind^[66]. Acetophenon ließ sich z. B. in 95% optischer Ausbeute (Enantiomerenüberschuß) zu 1-Phenylethanol reduzieren. Wie Tabelle 19 zeigt, ergeben diese chiralen Hydridreagentien höhere optische Ausbeuten als früher beschriebene Reagentien dieser Art^[67-70].

Der genaue Mechanismus dieser asymmetrischen Reduktion ist noch nicht bekannt. Wir nehmen an, daß die hohe Enantioselektivität – d. h. alle erzeugten Alkohole haben in hohem Ausmaß *S*-Konfiguration (außer wenn THF als Lösungsmittel verwendet wird) – auf folgenden Faktoren beruht: 1. Die Diamine (*65*), einfache Verbindungen mit einem einzigen asymmetrischen Kohlenstoffatom, bilden bei Behandlung mit LiAlH_4 die wirksame chirale Umgebung. Dies mag auf der Entstehung von sterisch behinderten *cis*-verknüpften bicyclischen Hydridreagentien beruhen, die als zusätzliches chirales Zentrum das Stickstoffatom im Pyrrolidinring enthalten. 2. Die Reaktivität der beiden Wasserstoffatome in diesem chiralen Reagens ist bemerkenswert verschieden. So reagiert nur das eine mit Ketonen; das andere ist sterisch zu stark behindert. 3. Das Lithium-Ion, das vermutlich am Stickstoffatom des Pyrrolidinrings und/oder der Seitenkette im Komplex (*66*) koordiniert ist, läßt für die Annäherung der Ketone nicht mehr alle Richtungen zu.

Im Gegensatz zur asymmetrischen Reduktion von Carbonylverbindungen, bei der relativ hohe Enantiomerenüberschüsse erzielt wurden, sind die Enantiomerenüberschüsse bei der asymmetrischen Alkylierung von Organometall-Verbindungen wie Grignard-Reagentien^[71], Alkylolithium^[71b, 72], Organokupfer^[73] oder Alkylcadmium-Verbindungen^[74] mit Carbonylverbindungen unter Verwendung von chiralen Liganden sehr niedrig (0–40%). Das Konzept des *cis*-verknüpften fünfgliedrigen Ringsystems, das sich aus der Aminomethylpyrrolidin-Gruppe bildet, bewährte sich auch bei der asymmetrischen Alkylierung von Carbonylverbindungen. So wurden mehrere optisch aktive Alkohole durch asymmetri-

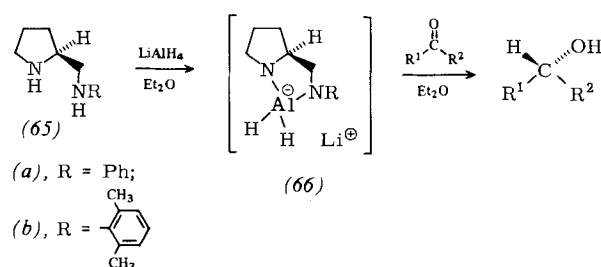


Tabelle 19. Asymmetrische Reduktion von Ketonen. Vergleich chiraler Reagentien, die aus LiAlH_4 und chiralen Liganden hergestellt wurden. (Eingeklammerte Werte: Bei -100°C .) Angegeben ist der Enantiomerenüberschuß (e. e.).

Keton	Ligand					
	(<i>65a</i>)	(<i>65b</i>) [a]	Zucker- derivat (siehe [67])	Darvon (siehe [68])	Chirales Oxazolin (siehe [69])	Chirales Amin (siehe [70])
PhCOMe	84 (92)	(95)	71	75	65	43
PhCOEt	85	(96)	46	—	62	52
PhCOCHMe ₂	57	(89)	—	48	43	—
α -Tetralon	50	(85)	—	—	4	—
PhCH ₂ COMe	31 (42)	(11)	—	—	1	—
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ COMe	13	(26)	25	—	4 (6)	—

[a] M. Asami, T. Mukaiyama, unveröffentlicht.

sche Reaktion von Alkylolithium mit Aldehyden in Gegenwart des Dipyrrolidinderivats (67) als chiraleten Ligand erhalten (Tabelle 20)^[75].

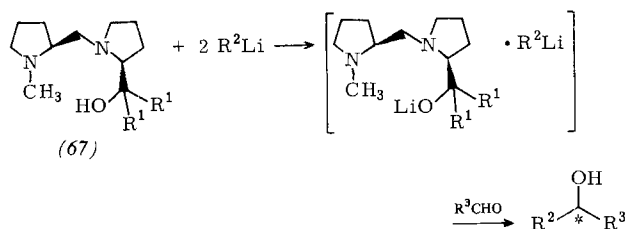


Tabelle 20. Asymmetrische Addition von Alkylolithium an Aldehyde in Gegenwart des Dipyrrolidinderivats (67). e.e. = Enantiomerenüberschuß.

R ¹	R ²	R ³	Ausb. [%]	e.e. [%]
H	CH ₃	C ₆ H ₅	81	40
<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	C ₆ H ₅	82	86
H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	59	54
H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	64	60
H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	77	95
H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>i</i> -C ₃ H ₇	57	80

Eingegangen am 7. September 1978 [A 290]
Übersetzt von Dr. J.-U. Bliesener, Ludwigshafen

- [1] T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* 89, 858 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 817 (1977).
- [2] T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* 88, 111 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 94 (1976).
- [3] T. Endo, S. Ikenaga, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 43, 2632 (1970).
- [4] T. Mukaiyama, M. Usui, E. Shimada, K. Saigo, *Chem. Lett.* 1975, 1045; K. Saigo, M. Usui, K. Kikuchi, E. Shimada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 50, 1863 (1977).
- [5] E. Bald, K. Saigo, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1975, 1163.
- [6] J. K. Sutherland, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc.* 1964, 4650.
- [7] T. Izawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1977, 1443.
- [8] R. Adams, I. J. Pachter, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 5491 (1952).
- [9] T. Mukaiyama, H. Toda, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* 1976, 13; T. Mukaiyama, Y. Aikawa, S. Kobayashi, *ibid.* 1976, 57; E. Bald, S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Heterocycles* 1976, 1707.
- [10] Y. Watanabe, S. Shoda, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1976, 741.
- [11] S. Yamada, Y. Yokoyama, T. Shioiri, *J. Org. Chem.* 39, 3302 (1974).
- [12] K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* 33, 683 (1977); S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran, *Angew. Chem.* 89, 602 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 585 (1977).
- [13] a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 5614 (1974); b) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, Jr., *ibid.* 97, 653, 654 (1975); c) E. J. Corey, D. J. Brunelle, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3409.
- [14] H. Gerlach, A. Thalmann, *Helv. Chim. Acta* 57, 2661 (1974).
- [15] T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* 1976, 49.
- [16] T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Kikuchi, *Chem. Lett.* 1977, 441.
- [17] K. Narasaka, M. Yamaguchi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1977, 959.
- [18] M. Shiono, T. Shibamura, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1976, 1041.
- [19] K. Narasaka, K. Maruyama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1978, 885.
- [20] A. Ishida, T. Bando, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1976, 711.
- [21] B. Stoll, W. Griehl, *Helv. Chim. Acta* 48, 1805 (1965); H. R. Kricheldorf, E. Leppert, *Synthesis* 1975, 592; M. Sakakibara, M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.* 37, 1139 (1973).
- [22] A. Ishida, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1977, 467.
- [23] T. Mukaiyama, T. Tanaka, *Chem. Lett.* 1976, 303.
- [24] T. Mukaiyama, S. Ikeda, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* 1975, 1189.
- [25] S. Kobayashi, M. Tsutsui, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1976, 373.
- [26] T. Mukaiyama, M. Imaoka, T. Izawa, *Chem. Lett.* 1977, 1257; 2-Allyloxy-pyridinderivate bilden mit Grignard-Verbindungen durch S_N2'-Reaktion auch olefinische Produkte [27].
- [27] T. Mukaiyama, M. Yamaguchi, K. Narasaka, *Chem. Lett.* 1978, 689.
- [28] T. Mukaiyama, K. Kawata, *Chem. Lett.* 1978, 785.
- [29] T. Mukaiyama, M. Imaoka, *Chem. Lett.* 1978, 413.

- [30] I. Kuwajima, S. Sato, Y. Kurata, *Tetrahedron Lett.* 1972, 737; I. Kuwajima, M. Uchida, *ibid.* 1972, 649; R. L. Sowerby, R. M. Coates, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4758 (1972).
- [31] Y. Watanabe, M. Shiono, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1975, 871.
- [32] T. Mukaiyama, S. Shoda, Y. Watanabe, *Chem. Lett.* 1977, 383.
- [33] T. Mukaiyama, S. Shoda, T. Nakatsuka, K. Narasaka, *Chem. Lett.* 1978, 605.
- [34] H. Paulsen, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 26, 127 (1971).
- [35] J. Davoll, B. A. Lowy, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 1650 (1951).
- [36] T. Sato, T. Shimadate, Y. Ishido, *Nippon Kagaku Zasshi* 81, 1440 (1961).
- [37] Y. Watanabe, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1978, 349.
- [38] a) F. Cramer, K. Pawelzik, F. W. Lichtenthaler, *Chem. Ber.* 91, 1555 (1958); b) O. Mitsunobu, K. Kato, J. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 6510 (1969); O. Mitsunobu, M. Eguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 44, 3427 (1971).
- [39] S. Kobayashi, M. Tsutsui, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1976, 1137.
- [40] S. Kobayashi, M. Tsutsui, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1977, 1169.
- [41] W. S. Johnson, *Acc. Chem. Res.* 1, 1 (1968); E. E. van Tamelen, *ibid.* 1, 111 (1968).
- [42] T. Mukaiyama, Y. Echigo, M. Shiono, *Chem. Lett.* 1977, 179.
- [43] M. Shiono, Y. Echigo, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1976, 1397.
- [44] R. F. Brown, N. M. van Gulick, G. H. Schmid, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 1094 (1955).
- [45] T. Shibamura, M. Shiono, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1977, 573.
- [46] T. Shibamura, M. Shiono, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1977, 575.
- [47] H. G. Khorana, *Chem. Rev.* 53, 145 (1953); F. Kurzer, K. Douraghi-Zadeh, *ibid.* 67, 107 (1967).
- [48] Y. Echigo, Y. Watanabe, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1977, 1345.
- [49] M. Fieser, L. F. Fieser: *Reagents for Organic Synthesis*. Vol. 1. Wiley, New York 1967, S. 1172; S. R. Sandler, W. Karo: *Organic Functional Group Preparations*. Vol. 1. Academic Press, New York 1968, S. 307.
- [50] T. Mukaiyama, Y. Echigo, unveröffentlicht.
- [51] Y. Echigo, Y. Watanabe, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1977, 697.
- [52] J. Ugi: *Isonitrile Chemistry*. Academic Press, New York 1971, S. 29.
- [53] Y. Echigo, Y. Watanabe, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1977, 1013.
- [54] W. Ziegenbein, K.-H. Hornung, *Chem. Ber.* 95, 2976 (1962); J. R. Campbell, J. K. N. Jones, S. Wolfe, *Can. J. Chem.* 44, 2339 (1966); N. S. Isaacs, D. Kirkpatrick, *Tetrahedron Lett.* 1972, 3869.
- [55] T. Mukaiyama, Y. Echigo, *Chem. Lett.* 1978, 49.
- [56] T. Mukaiyama, K. Hojo, *Chem. Lett.* 1976, 893.
- [57] K. Hojo, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1976, 619.
- [58] J. S. Filippo, Jr., L. J. Romano, *J. Org. Chem.* 40, 1514 (1975).
- [59] J. L. Wardwell in S. Patai: *The Chemistry of the Thiol Group*. Wiley, New York 1974, S. 519.
- [60] C. K. Ingold: *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*. Cornell University Press, Ithaca 1969, S. 517; H. M. R. Hoffmann, E. D. Hughes, *J. Chem. Soc.* 1964, 1252; E. Beretta, M. Cinquini, S. Colonna, R. Fornasier, *Synthesis* 1974, 425.
- [61] K. Hojo, H. Yoshino, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1977, 437.
- [62] G. L. O'Connor, H. R. Nace, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 2118 (1953).
- [63] L. C. King, R. M. Dodson, L. A. Subluskey, *J. Am. Chem. Soc.* 70, 1176 (1948); D. A. Swann, J. H. Turnbull, *Tetrahedron* 20, 1265 (1964).
- [64] a) O. Mitsunobu, M. Wada, T. Sano, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 679 (1972); b) D. Landini, F. Rolla, *Synthesis* 1976, 389; c) T. Mukaiyama, T. Taguchi, M. Nishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 44, 2797 (1971).
- [65] K. Hojo, S. Kobayashi, K. Soai, S. Ikeda, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1977, 635.
- [66] T. Mukaiyama, M. Asami, J. Hanna, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* 1977, 783; M. Asami, H. Ohno, S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 51, 1869 (1978).
- [67] S. R. Lander, B. J. Miller, A. R. Tachell, *J. Chem. Soc. C* 1966, 2280; *C* 1967, 197.
- [68] S. Yamaguchi, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* 38, 1870 (1973).
- [69] A. I. Meyers, P. M. Kendall, *Tetrahedron Lett.* 1974, 1337.
- [70] S. Yamaguchi, F. Yasuhara, K. Kabuto, *J. Org. Chem.* 42, 1578 (1977).
- [71] a) W. French, G. F. Wright, *Can. J. Chem.* 42, 2474 (1964); b) H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuchi, R. Noyori, *Tetrahedron* 24, 3655 (1968); c) A. I. Meyers, M. E. Ford, *Tetrahedron Lett.* 1974, 1341; d) N. Allentoff, G. F. Wright, *J. Org. Chem.* 22, 1 (1957); e) T. D. Inch, G. J. Lewis, G. L. Sainsbury, D. J. Sellers, *Tetrahedron Lett.* 1969, 3657.
- [72] D. Seebach, H. O. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dörr, N. P. DuPreez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H. Oei, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* 60, 301 (1977).
- [73] J. S. Zweig, J. L. Luche, E. Barreiro, P. Crabbe, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2355.
- [74] H. J. Brauer, R. Haller, *Tetrahedron Lett.* 1972, 5227.
- [75] T. Mukaiyama, K. Soai, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* 1978, 219; K. Soai, T. Mukaiyama, *ibid.* 1978, 491. Unter Verwendung der chiralen Liganden (67) gelang auch die asymmetrische Addition von Dialkylmagnesium an Aldehyde; T. Sato, K. Soai, K. Suzuki, T. Mukaiyama, *ibid.* 1978, 601.