

Darstellung von *N*-Formylpyridonen – Selektive Veresterung primärer, sekundärer und tertiärer Alkohole mit *N*-Acylpyridonen

Franz Effenberger*, Michael Keil¹⁾ und Eberhard Bessey²⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 8. Oktober 1979

Die Monohydroxypyridine **1–3** werden mit Ameisensäure in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid in Methylchlorid zu *N*-Formyl-4- (**4**) und *N*-Formyl-2-pyridon (**5**) sowie zu 3-(Formyloxy)pyridin (**6**) formyliert. Diese Acylpyridone liefern mit prim., sek. und tert. Alkoholen in selektiv fallender Reaktivität die Formylester **7**.

Preparation of *N*-Formylpyridones – Selective Esterification of Primary, Secondary, and Tertiary Alcohols with *N*-Acylpyridones

Formylation of monohydroxypyridines **1–3** with formic acid in the presence of dicyclohexylcarbodiimide in dichloromethylene yields *N*-formyl-4- (**4**), *N*-formyl-2-pyridone (**5**), and 3-(formyloxy)pyridine (**6**), resp. These acylpyridones react with prim., sec., and tert. alcohols with selectively decreasing reactivity to give the formyl esters **7**.

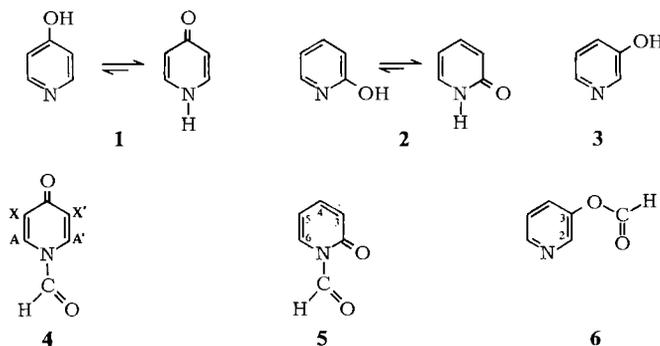
In den beiden vorstehenden Mitteilungen haben wir über die allgemeine Darstellung³⁾ acylierter 4-Pyridone und über ihre Verwendung als Acylierungsagentien⁴⁾ für Amine, Thiole und Alkohole berichtet. Der Vorteil dieser Acylierungsmittel liegt in ihrer großen Reaktivität und der Möglichkeit, sie in typischen organischen Lösungsmitteln unter neutralen Bedingungen umzusetzen. Bei der Acylierung der nur schwer zu acylierenden tertiären Alkohole ist jedoch zur Erzielung guter Esterausbeuten die Zugabe katalytischer Mengen Alkoholat erforderlich⁴⁾, was bei alkalilabilen Substraten von Nachteil sein kann.

In der Klasse der Acylverbindungen nehmen die Derivate der Ameisensäure sowohl bezüglich ihrer Darstellung als auch bezüglich ihres Reaktionsverhaltens eine Sonderstellung ein. *Staab* und *Polenski*⁵⁾ hatten bei einem Vergleich der Reaktivitäten von Azoliden schon festgestellt, daß *N*-Formylazolide ca. hundertmal reaktiver sind als die entsprechenden Acetylazolide. Bei Verwendung formylierter Pyridone waren deshalb höhere Reaktivitäten zu erwarten, die eine Alkoholatkatalyse bei der Veresterung tertiärer Alkohole möglicherweise überflüssig machen könnten. Darüber hinaus erschienen uns Formylpyridone auch für die Einführung des Formylrestes als häufig verwendeter Schutzgruppe in der Peptidchemie⁶⁾ gut geeignet.

Darstellung formylierter Hydroxypyridine

Von den drei Monohydroxypyridinen **1, 2** und **3** sind bisher noch keine *N*- oder *O*-Formylderivate beschrieben. Infolge der Instabilität von Formylchlorid und Ameisensäureanhydrid ist von den in Lit.³⁾ aufgeführten Methoden zur Darstellung acylierter 4-Pyridone nur die Umsetzung der Hydroxypyridine mit Ameisensäure/Carbodiimid zur

Herstellung formylierter Derivate geeignet; sie lieferte die sehr temperaturempfindlichen Formylderivate **4**, **5** und **6** in guten Ausbeuten.



Das bei der Formylierung von 4-Pyridon (**1**) in Ameisensäure und absol. Methylchlorid in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid zu 79% erhaltene **4** ist unter Feuchtigkeitsausschluß bei Temperaturen bis maximal 0 °C mehrere Wochen stabil, während es bei Raumtemperatur langsam Kohlenmonoxid abspaltet.

Die Darstellung des *N*-Formyl-2-pyridons (**5**) gelang analog aus 2-Pyridon (**2**) mit 88% Ausbeute. **5** ist thermisch wesentlich stabiler als **4** und zeigt in Lösung (CDCl₃) bei Raumtemperatur auch nach 20 Tagen keinerlei Veränderung, während **4** unter diesen Bedingungen nach 7 Tagen quantitativ decarboxyliert.

3-Hydroxypyridin (**3**) konnte unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen mit 91% Ausbeute zu 3-(Formyloxy)pyridin (**6**) umgesetzt werden. **6** decarboxyliert bei 0 °C ziemlich rasch, zeigt jedoch bei dieser Temperatur in Lösung (CDCl₃) innerhalb 24 Stunden keinerlei Zersetzung.

Der IR- und ¹H-NMR-spektroskopische Vergleich der formylierten Hydroxypyridine **4**–**6** mit den definierten *N*-acylierten Pyridonen bzw. 3-Acyloxypyridinen³⁾ erlaubt die eindeutige Zuordnung ihrer Konstitutionen (Tab. 1). Das bei den homologen *N*-

Tab. 1. IR- und ¹H-NMR-spektroskopische Daten der formylierten Hydroxypyridine **4**–**6**

	IR (cm ⁻¹) in CH ₂ Cl ₂		¹ H-NMR (ppm, TMS int. Standard) in CDCl ₃
	$\nu_{\text{C=O}}$ (Acyl)	$\nu_{\text{C=O}} + \nu_{\text{C=C}}$ (Gerüst)	
4	1750	1652	8.02 (d, H _{AA'})
	1716	1636	6.48 (d, H _{XX'}) (J_{AX} = 8 Hz), 8.84 (s, CHO)
5	1736	1688	7.91 (m, H ⁶), 7.48 (m, H ⁴)
	1714	1609	6.44 (m, H ^{3,5}), 9.83 (s, CHO)
		1542	
6	1765	1575	8.52 (m, H ^{2,6})
	1740	1474	7.44 (m, H ^{4,5}), 8.37 (s, CHO)
a)	1770 ⁸⁾	1575 ⁸⁾	8.53–8.33 (m, H ^{2,6})
		1473	7.50–7.17 (m, H ^{4,5}), 2.32 (CH ₃) ⁸⁾

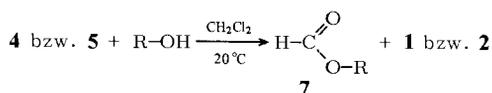
a) 3-Acetoxypyridin, IR: flüssig, kapillar.

Acylderivaten in Lösung beobachtete Gleichgewicht zwischen *N*- und *O*-Acyilverbindung^{3,7)} läßt sich bei 4–6 nicht beobachten.

Veresterung von Alkoholen mit den *N*-Formylpyridonen 4 bzw. 5

Da die Veresterung von Alkoholen – mit Ausnahme des *tert*-Butylalkohols schon mit den weniger reaktiven höher homologen acylierten 4-Pyridonen ohne Schwierigkeiten gelingt³⁾, war anzunehmen, daß die Darstellung von Formylestern aus Alkoholen mit den *N*-Formylpyridonen 4 bzw. 5 bei tieferer Temperatur keine Schwierigkeiten bereitet.

Bei der Umsetzung der in Tab. 2 aufgeführten Alkohole mit den *N*-Formylpyridonen 4 bzw. 5 zwischen 0 und 20°C in Methylenchlorid wurden die Formylester 7 in sehr guten Ausbeuten erhalten.



Tab. 2. Veresterung von Alkoholen mit *N*-Formyl-4- (4) bzw. -2-pyridon (5) in Methylenchlorid bei Raumtemperatur

Formylierungsmittel	Alkohol	Reakt.-zeit h	R	Reaktionsprodukt Ameisensäure-	Ausb. %
4	1-Butanol	2	n-C ₄ H ₉	-butylester (7 a)	84
5		5			79
4	Benzylalkohol	1	C ₆ H ₅ CH ₂	-benzylester (7 b)	96
5		5			82
4	Isopropylalkohol	3	(CH ₃) ₂ CH	-isopropylester (7 c)	90
5		12			92
4	Cyclohexanol	2	c-C ₆ H ₁₁	-cyclohexylester (7 d)	86
5		12			86
5	Cholesterin	24	C ₂₇ H ₄₅	-cholesterylester (7 e)	93
4	<i>tert</i> -Butylalkohol	144	(CH ₃) ₃ C	- <i>tert</i> -butylester (7 f)	100 ^{a)}
5		72 ^{b)}			94
5	17α-Hydroxyprogesteron	120 ^{b)}	C ₁₉ H ₂₅ O	-17α-progesterylester (7 g)	37
4	Allylalkohol	1	H ₂ C=CHCH ₂	-allylester (7 h)	90
4	Phenol	2	C ₆ H ₅	-phenylester (7 i)	83

a) ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. – b) Bei 40°C.

Da die Ameisensäureester 7 vom nicht umgesetzten Alkohol infolge ähnlicher Siedepunkte und der Bildung azeotroper Gemische nur schwer trennbar sind, wurden zur Erzielung eines möglichst quantitativen Umsatzes die Formylierungsagentien 4 bzw. 5 im Überschuß eingesetzt. Von den sonst nur mit speziellen Methoden zugänglichen Formylestern sekundärer und vor allem tertiärer^{5,9)} Alkohole gelang mit 1,5-molaren Mengen an 4 bzw. 5 die Darstellung des Ameisensäure-cholesterylesters (7 e) und -*tert*-butylesters (7 f) in überraschend hohen Ausbeuten.

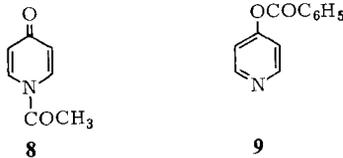
Besondere Schwierigkeiten bereitet die Veresterung des 17α-Hydroxyprogesterons^{10,11)}, dessen Formylierung bisher nur unter drastischen Bedingungen – einem gro-

ßen Überschuß an Ameisensäure und *p*-Toluolsulfonsäure bei 18–20 °C – erreicht wird¹⁰⁾. Ähnliche 7-Hydroxysterioide wurden von *Panouse* und Mitarbb.¹¹⁾ analog oder mit Ameisensäure in Gegenwart von Phosphorpentoxid in der Kälte formyliert. Durch Umsetzung mit überschüssigem **5** (2 Moläquiv.) in siedendem Methylenchlorid konnten wir nun den Progesterylester **7g** unter milden neutralen Bedingungen in 37proz. Ausbeute erhalten.

Selektive Acylierung primärer, sekundärer und tertiärer Alkohole

Ein allgemeines Verfahren zur selektiven Acylierung primärer, sekundärer und tertiärer Alkohole ist bisher nicht beschrieben worden. Da bei den üblichen Veresterungsmethoden – insbesondere für die Umsetzung tertiärer, zum Teil aber auch sekundärer Alkohole – drastische Bedingungen angewendet werden müssen, ist eine selektive Acylierung der verschiedenen Alkohole kaum möglich. Die unter milden Bedingungen verlaufende Reaktion von Alkoholen mit acylierten Pyridonen erschien uns geeignet, eine selektive Veresterung zu erreichen.

Als Acylierungsmittel haben wir neben den *N*-Formylpyridonen **4** und **5**, 3-(Formyloxy)pyridin (**6**), *N*-Acetyl-4-pyridon (**8**)³⁾ und 4-(Benzoyloxy)pyridin (**9**)³⁾ eingesetzt. Es wurden jeweils Gemische aus primären und sekundären sowie aus sekundären und tertiären Alkoholen mit den Acylierungsagentien in 1 : 1 : 1-molarem Verhältnis umgesetzt. Die Produktzusammensetzung wurde ¹H-NMR-spektroskopisch oder gaschromatographisch ermittelt (Tab. 4, s. exp. Teil).



Mit den weniger reaktiven Acylierungsmitteln **8** und **9** erfolgt bei der Acylierung von primären neben sekundären Alkoholen eine weitgehend selektive Veresterung der primären Alkohole (Essigsäure-butyl-/isopropylester = 89:11 und Benzoesäure-butyl-/isopropylester = 87:13), während bei der Acylierung von sekundären neben tertiären Alkoholen – im Rahmen der Meßgenauigkeit – eine 100proz. Selektivität zu beobachten ist. Selbst Methanol wird neben Ethanol bevorzugt acetyliert (Essigsäure-methyl-/ethylester = 80:20).

Bei den reaktiveren Formylderivaten **4–6** liegt im Falle der Umsetzung mit Gemischen aus primären und sekundären Alkoholen das Verhältnis der gebildeten Ester zwischen 4:1 und 5:1 und mit Gemischen sekundärer und tertiärer Alkohole bei ca. 16:1 (Tab. 4).

Die Substratselektivität ist bei diesen Formylierungsreaktionen unabhängig von Reaktionszeit und -temperatur, Lösungsmittel oder Absolutkonzentration der Reaktionspartner; allerdings haben wir Solvens und Reaktionstemperatur nur relativ geringfügig variiert.

Die eingangs erwähnte Einführung von Formylschutzgruppen in empfindliche Aminosäurederivate⁶⁾ gelingt erwartungsgemäß mit den *N*-Formylpyridonen unter mil-

den Bedingungen in sehr guten Ausbeuten, wie die Formylierung von Phenylalanin-*tert*-butylester-hydrochlorid mit **5** zeigt.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit sowie Herrn Professor Dr. R. Wiechert (Firma Schering AG., Berlin) für die Überlassung des 17 α -Hydroxyprogesterons. Herrn cand.-chem. W. Brodt danken wir für experimentelle Mithilfe.

Experimenteller Teil

Gaschromatographie: HP 5700 A der Firma Hewlett Packard sowie Minigrator von Spectra-physic. – IR-Spektren: Registrierphotometer 547 der Firma Perkin-Elmer. – ¹H-NMR-Spektren: Kernresonanzspektrometer EM 360 bzw. A 60 der Firma Varian.

Formylierte Hydroxypyridine: Hydroxypyridin und Ameisensäure werden in absol. Methylenchlorid unter intensivem Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei 0°C suspendiert. Hierzu läßt man bei 0°C die Lösung von Carbodiimid in absol. Methylenchlorid tropfen und rührt noch 2 h bei 0°C nach. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wird mittels einer Vakuum-Fritte abgesaugt und mit 300 ml absol. Methylenchlorid bei 0°C extrahiert. Die Aufarbeitung der Filtrate wird bei den einzelnen Verbindungen beschrieben.

1-Formyl-4(1H)-pyridinon (4): Ansatz: 19.02 g (200 mmol) 4(1H)-Pyridinon (**1**) und 11.0 g (239 mmol) Ameisensäure in 350 ml absol. Methylenchlorid und 51.6 g (250 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 200 ml absol. Methylenchlorid. Die vereinigten Filtrate werden bei 0°C auf 50 ml eingeeengt, das ausgefallene Rohprodukt wird unter Feuchtigkeitsausschluß abfiltriert und zweibis dreimal umkristallisiert, indem man aus der bei 0°C erhaltenen Lösung in Methylenchlorid das Produkt bei –50°C kristallisieren läßt. Danach wird der *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff, der stets auf der Flüssigkeitsoberfläche schwimmt, abfiltriert und gleichzeitig vom Produkt, das sich am Boden des Gefäßes kristallin absetzt, dekantiert. Die zurückbleibenden Kristalle werden mit der abfiltrierten Flüssigkeit erneut umkristallisiert. Die Prozedur wird solange wiederholt, bis sich bei –50°C kein Dicyclohexylharnstoff mehr abscheidet. Dann wird der kristalline Rückstand abfiltriert, mit dem aus der bei 0°C eingeeengten Mutterlauge erhaltenen Rückstand vereinigt und i. Hochvak. bei 0°C getrocknet. Ausb. 19.5 g (79%). Beim Schmelzen zersetzen sich die Kristalle unter starker Gasentwicklung.

C₆H₅NO₂ (123.1) Ber. C 58.54 H 4.09 N 11.38

4: Gef. C 58.39 H 4.30 N 11.36

5: Gef. C 58.28 H 4.09 N 11.41

6: Gef. C 58.17 H 4.29 N 11.14

1-Formyl-2(1H)-pyridinon (5): Ansatz: 4.8 g (50.5 mmol) 2(1H)-Pyridinon (**2**) und 2.7 g (58.7 mmol) Ameisensäure in 80 ml absol. Methylenchlorid und 12.9 g (62.5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 50 ml absol. Methylenchlorid. Die vereinigten Filtrate werden bei 0°C auf ca. 20 ml eingeeengt und auf –40°C gekühlt. Nach wenigen h wird der restliche, quantitativ ausgefallene *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff abgesaugt und das Filtrat mit 200 ml absol. n-Pentan geschüttelt. Der farblose Niederschlag wird abgesaugt, mit dem aus der eingeeengten Mutterlauge erhaltenen restlichen Produkt vereinigt, mit n-Pentan gewaschen und i. Hochvak. getrocknet. Ausb. 5.5 g (88%), Schmp. 73°C.

3-(Formyloxy)pyridin (6): Ansatz: 4.75 g (50 mmol) 3-Hydroxypyridin (**3**) und 2.30 g (50 mmol) Ameisensäure in 80 ml absol. Methylenchlorid und 10.32 g (50 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 50 ml absol. Methylenchlorid. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. bei 0°C eingeeengt, nach Abfiltrieren des ausgefallenen restlichen *N,N'*-Dicyclohexylharnstoffs wird die Mutterlauge i. Hochvak. über eine Kolonne mit kurzem Destillationsweg fraktioniert. Bei Sdp. 28°C/10⁻³ Torr

gehen 5.6 g (91%) **6** über, die in der auf -50°C gekühlten Vorlage sofort erstarren. Das Produkt muß in einem gut verschlossenen Kölbchen in der Kälte (Trockeneis) aufbewahrt werden.

Veresterung von Alkoholen

a) *Formylierung mit 4*: Zur Suspension des in geringem Überschuß eingesetzten **4** in absol. Methylchlorid gibt man bei Raumtemp. rasch die angegebene Menge Alkohol, filtriert nach der angegebenen Reaktionszeit vom ausgefallenen 4-Pyridon (**1**) ab, engt das Filtrat vorsichtig ein, extrahiert den Rückstand mit absol. Ether und reinigt das nach Eindampfen des Etherextraktes zurückbleibende Rohprodukt durch Fraktionieren (Tab. 3).

b) *Formylierung mit 5*: Zur Lösung von **5** in absol. Methylchlorid gibt man bei Raumtemp. den Alkohol und fraktioniert nach der angegebenen Reaktionszeit (Tab. 3).

Tab. 3. Ameisensäureester aus Alkoholen und *N*-Formyl-4- (**4**) und -2-pyridon (**5**) in absol. Methylchlorid bei Raumtemp. (s. auch Tab. 2)

Formylierungs- mittel g (mmol)	Alkohol g (mmol)	CH_2Cl_2 ml	Reakt.- produkt	Ausb. g (%)	Sdp. $^{\circ}\text{C}/\text{Torr}$	Lit.
4 1.30 (10.5)	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{OH}$ 0.74 (10.0)	15	7a	0.86 (84)	106	106.8/760 ¹³⁾
5 2.75 (22.3)	1.38 (18.6)	20	7a	1.5 (79)		
4 1.30 (10.5)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$ 1.08 (10.0)	15	7b	1.31 (96)	92–95/15	202–3/747 84–85/10 ¹³⁾
5 3.49 (28.3)	2.04 (18.9)	25	7b	2.1 (82)		
4 1.30 (10.5)	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$ 0.6 (10.0)	10	7c	0.80 (90)	67–69	68.2/760 ¹⁴⁾
5 5.67 (46.1)	1.85 (30.8)	25	7c	2.5 (92)		
4 1.30 (10.5)	$c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{OH}$ 1.0 (10.0)	10	7d	1.1 (86)	48/10	162.5/750 ¹³⁾
5 3.83 (31.1)	2.08 (20.8)	25	7d	2.3 (86)		
4 1.30 (10.5)	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{OH}$ 0.58 (10.0)	15	7h	0.77 (90)	83	83.6/760 ¹³⁾
4 1.30 (10.5)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ 0.94 (10.0)	15	7i	1.02 (83)	71–72/12	82–83/15 ¹⁵⁾

Ameisensäure-*tert*-butylester (**7f**)

a) Zur Suspension von 1.64 g (13.3 mmol) **4** in 12 ml absol. Methylchlorid gibt man bei Raumtemp. rasch 0.66 g (8.9 mmol) *tert*-Butylalkohol. Nach 6 Tagen bei Raumtemp. versetzt man mit 10 ml absol. Ether, filtriert das ausgefallene 4-Pyridon (**1**) ab, wäscht mit 5 ml absol. Ether nach und destilliert die vereinigten Etherextrakte. Ausb. 0.84 g (92%), Sdp. $82-83^{\circ}\text{C}$ (Lit.¹²⁾ $82.8^{\circ}\text{C}/760$ Torr).

b) Zur Lösung von 9.53 g (77.4 mmol) **5** in 20 ml absol. Methylchlorid gibt man bei 40°C 2.87 g (38.7 mmol) *tert*-Butylalkohol und fraktioniert nach 72 h bei 40°C . Ausb. 3.7 g (94%), Sdp. $82-83^{\circ}\text{C}$.

Ameisensäure-cholesterylester (7e): 1.87 g (15.2 mmol) **5** und 3.92 g (10.1 mmol) Cholesterin werden mit 40 ml absol. Methylchlorid intensiv ca. 30 min gerührt. Nach 1-tägigem Stehenlas-

Tab. 4. Selektive Acylierung und Formylierung primärer, sekundärer und tertiärer Alkohole

	Acylierungsmittel g (mmol)	Lösungs- mittel ml	Alkoholgemisch (g ^a)	Reaktions- zeit h	Reaktions- temp. °C	%	Reaktionsprodukte ^b
8	1.37 (10.0)	CHCl ₃ (10)	Methanol +	1	20	80	Essigsäure-methyl- +
			Ethanol (0.46)			20	-ethylester
8	1.37 (10.0)	CHCl ₃ (10)	1-Butanol +	10	10	89	Essigsäure-butyl- +
			Isopropylalkohol (0.60)			11	-isopropylester
9	1.99 (10.0)	CHCl ₃ (10)	1-Butanol +	6 d	40	87	Benzoessäure-butyl- +
			Isopropylalkohol (0.60)			13	-isopropylester
8	1.37 (10.0)	CHCl ₃ (10)	Isopropylalkohol (0.60)	15	40	100	Essigsäure-isopropylester
9	1.99 (10.0)	CHCl ₃ (10)	<i>tert</i> -Butylalkohol (0.74)	4 d	40	100	Benzoessäure-isopropylester
4	17.1 (138.9)	CH ₂ Cl ₂ (70)	<i>tert</i> -Butylalkohol (0.74)	0.5	0	82	Ameisensäure-butyl- +
			1-Butanol (10.3)			18	-isopropylester
5	1.25 (10.2)	CHCl ₃ (5)	Isopropylalkohol (8.35)	1	0	79	Ameisensäure-butyl- +
			1-Butanol (0.75)			21	-isopropylester
5	1.81 (14.7)	CHCl ₃ (10)	Isopropylalkohol (0.61)	1	25	80	Ameisensäure-butyl- +
			1-Butanol (1.09)			20	-isopropylester
6	2.02 (16.4)	CH ₂ Cl ₂ (10)	Isopropylalkohol (0.88)	24	0	80	Ameisensäure-butyl- +
			1-Butanol (1.22)			20	-isopropylester
5	1.40 (11.4)	CHCl ₃ (10)	Isopropylalkohol (0.99)	1	0	85	Ameisensäure-methyl- +
			Methanol (0.365)			15	-isopropylester
			Isopropylalkohol (0.685)				

Tab. 4 (Fortsetzung)

Acylierungsmittel g (mmol)	Lösungs- mittel ml	Alkoholgemisch (g ^a)	Reaktions- zeit h	Reaktions- temp. °C	%	Reaktionsprodukte ^b
4	3.72 (30.2)	CH ₂ Cl ₂ (40)	2	25	84	Ameisensäure-butyl- + -cyclohexylester
4	2.91 (23.6)	CH ₂ Cl ₂ (30)	1	25	83	Ameisensäure-benzyl- + -cyclohexylester
4	1.58 (12.8)	CH ₂ Cl ₂ (60)	20	-15	17	
5	2.05 (16.7)	CH ₂ Cl ₂ (20)	2	0	86	Ameisensäure-benzyl- + -cyclohexylester
6	1.53 (12.4)	CHCl ₃ (10)	24	0	80	Ameisensäure-benzyl- + -cyclohexylester
6	1.19 (9.7)	CHCl ₃ (35)	48	-30	82	Ameisensäure-benzyl- + -cyclohexylester
4	1.07 (8.7)	CHCl ₃ (10)	1	0	18	-cyclohexylester
4	1.17 (9.5)	CHCl ₃ (10)	20	0	80	Ameisensäure-benzyl- + -isopropylester
5	1.00 (8.12)	CH ₂ Cl ₂ (10)	24	25	94	Ameisensäure-isopropyl- + -tert-butylester
6	0.95 (7.7)	CHCl ₃ (7)	240	0	6	

a) Jeweils äquimolare Menge. — b) ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

sen bei Raumtemp. wird mit 300 ml Ether versetzt und fünfmal mit jeweils 100 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Calciumchlorid getrocknet, i. Vak. eingeengt und der Rückstand getrocknet. Ausb. 3.9 g (93%), Schmp. 96.5 °C (Lit.¹⁶) 96.5 °C).

Ameisensäure-17 α -progesterylester (7g): Die Lösung von 1.46 g (11.9 mmol) **5** und 1.31 g (4.0 mmol) 17 α -Hydroxyprogesteron in 20 ml absol. Methylenchlorid wird 5 d unter Rückfluß erhitzt, nach Abkühlen mit 150 ml Ether versetzt und fünfmal mit jeweils 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Die etherische Phase wird getrocknet und eingeengt. Der farblose Rückstand wird mit Aceton dreimal fraktionierend umkristallisiert, wobei beim Abkühlen der heißen Lösungen das nicht umgesetzte ausgefallene Ausgangsprodukt abgetrennt wird. Ausb. 0.53 g (37%), Schmp. 214 °C (Lit.¹¹) 216 – 220 °C).

Untersuchungen zur Selektivität formylierter und acylierter Hydroxypyridine bei Acylierungsreaktionen

Allgemeines

a) Man spritzt in eine vorgelegte Suspension (oder Lösung) des Formylierungsgens **4**, **5** oder **6** in absol. Methylenchlorid oder Chloroform unter Rühren ein 1 : 1-Gemisch jeweils äquimolarer Mengen Alkohol.

b) Man läßt zu den 1 : 1-Gemischen der Alkohole unter Rühren langsam die Lösung der äquimolaren Menge **4**, **5** oder **6** in absol. Methylenchlorid oder Chloroform tropfen.

c) Man läßt zu der Lösung von 10 mmol Acylierungsgens **8** oder **9** in 10 ml absol. Chloroform innerhalb 10 s unter intensivem Rühren ein 1 : 1-Gemisch jeweils äquimolarer Mengen Alkohole in 5 ml absol. Chloroform tropfen.

Nach der angegebenen Reaktionsdauer (Tab. 4) analysiert man die Lösung ¹H-NMR-spektroskopisch.

Im Falle der Umsetzungen mit 3-(Formyloxy)pyridin (**6**) gibt man zu der im Kölbchen über Trockeneis aufbewahrten Substanz das Lösungsmittel, wobei sich **6** ohne zu decarbonylieren schnell löst.

N-Formylphenylalanin-tert-butylester: Man setzt aus 1.00 g (3.88 mmol) Phenylalanin-tert-butylester-hydrochlorid¹⁷) nach Lit.¹⁸) Phenylalanin-tert-butylester frei, löst das erhaltene viskose gelbliche Öl in 5 ml absol. Methylenchlorid, läßt bei 0 °C eine Lösung von 0.50 g (4.06 mmol) **5** in 5 ml absol. Methylenchlorid in ca. 5 min unter Feuchtigkeitsausschluß zutropfen und rührt noch 5 h bei 0 °C. Anschließend wird das Lösungsmittel abgedampft, ausgefallenes 2-Pyridon (**2**) über eine Fritte abgesaugt und das gelbbraune Öl über eine kurze Cellulosesäule mit Essigsäure-ethylester chromatographiert. Ausb. 85% (¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt).

Das Produkt enthielt noch Spuren an **2**. Nach Destillation i. Hochvak. Ausb. 0.58 g (60%), Sdp. 142 – 147 °C/0.002 Torr (Lit.¹⁸) 171 – 172.5 °C/0.6 Torr).

Literatur

- 1) M. Keil, Dissertation, Univ. Stuttgart 1978.
- 2) E. Bessey, Teil der Dissertation, Univ. Stuttgart 1977.
- 3) F. Effenberger, A. O. Mück und E. Bessey, Chem. Ber. **113**, 2086 (1980), vorstehend.
- 4) F. Effenberger und E. Bessey, Chem. Ber. **113**, 2100 (1980), vorstehend.
- 5) H. A. Staab und B. Polenski, Liebigs Ann. Chem. **655**, 95 (1962).
- 6) ^{6a}) E. Wünsch in Methoden der organischen Chemie, (Houben-Weyl-Müller), Bd. XV/1, S. 164 ff., G. Thieme Verlag, Stuttgart 1974. – ^{6b}) M. Waki und J. Meienhofer, J. Org. Chem. **42**, 2019 (1977).
- 7) E. C. Taylor, A. McKillop und M. J. Zelesko, Tetrahedron Lett. **1968**, 4945.
- 8) F. M. Hershenson und L. Bauer, J. Org. Chem. **34**, 655 (1969).

- ⁹⁾ G. Höfle, W. Steglich und H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **90**, 602 (1978); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17**, 569 (1978).
- ¹⁰⁾ *Upjohn Co.* (Erf. J. C. Babock, J. A. Campbell und J. A. Hogg), US-Pat. 2838496 (10. Juni 1958) [*Chem. Abstr.* **53**, 3289i (1959)].
- ¹¹⁾ J. Panouse, L. Mamlok und P.-J. Cornú, *C. R. Acad. Sci., Ser. C* **263**, 1249 (1966).
- ¹²⁾ C. Barkenbus, M. B. Naff und K. E. Rapp, *J. Org. Chem.* **19**, 1316 (1954).
- ¹³⁾ R. C. Weast, *Handbook of Chemistry and Physics*, 57. Ed., C-309, The Chemical Rubber Company, 1976 – 1977.
- ¹⁴⁾ Lit. ¹³⁾, C-310.
- ¹⁵⁾ H. M. Mackinnon und P. D. Ritchie, *J. Chem. Soc.* **1957**, 2564.
- ¹⁶⁾ M. F. M. Jäger, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **25**, 334 (1906).
- ¹⁷⁾ R. Roeske, *J. Org. Chem.* **28**, 1251 (1963).
- ¹⁸⁾ M. Waki und J. Meienhofer, *J. Org. Chem.* **42**, 2019 (1977).

[332/79]