

HCl gewaschen. Die vereinigten Extrakte wurden mit Tierkohle entfärbt. Beim Stehenlassen bildete sich innerhalb von einer Woche ein schwach gelblicher Niederschlag von Tetrahydrofolsäure-dihydrochlorid. Ausbeute: 356 mg (60%).

¹³C-NMR.-Spektren von II und III. 0,5 M Lösungen von II bzw. III in D₂O wurden mit 40% NaOD auf pH 13,7 gebracht. Die Spektren wurden mit einem Varian XL-100 Puls-Spektrometer bei 25,2 MHz aufgenommen. Zur Stabilisierung dienten die ²H-Resonanzen des Lösungsmittels. Für rauschentkoppelte Spektren mussten 6000, für «off»-Resonanz 30 000 Impulsspektren akkumuliert werden. Als Standard diente Dioxan, die ermittelten Resonanzfrequenzen wurden mit δ_{TMS} (Dioxan) = 67,4 ppm auf die δ_{TMS} -Skala umgerechnet.

Die Substanzen wurden unter Stickstoff in NaOD gelöst. Die pH-Messungen erfolgten mit dem Metrohm-pH-Meter und mit einer Philips-Glaselektrode.

¹³C-Resonanzfrequenzen von Dihydrofolsäure (II) und Tetrahydrofolsäure (III) in ppm:

II: COOH(α): 183,3; COOH(γ): 180,4; C(7'): 170,8, 170,5; C(2): 162,1; C(8a), C(1'), C(6): 155,7, 152,4, 152,1; C(2'), C(6'): 129,9; C(4'): 121,9; C(3'): 113,0; C(5'): 113,0; C(4a): 104,4; C(α): 56,8; C(9): 48,5; C(7): 43,2; C(γ): 35,1; C(β): 29,4.

III: COOH(α): 183,3; COOH(γ): 180,3; C(7'): 170,4; C(4): 167,5; C(2): 158,5; C(8a), C(1'): 152,6, 151,8; C(2'), C(6'): 130,0; C(4'): 121,8; C(3'), C(5'): 113,0; C(4a): 101,8; C(α): 56,6; C(6): 49,1; C(7), C(9): 45,5, 44,1; C(γ): 35,0; C(β): 29,3.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. H. Bieri & M. Viscontini, *Helv.* 57, 1651 (1974).
- [2] B. L. O'Dell, J. M. Vandenbelt, E. S. Bloom & J. J. Pfiffner, *J. Amer. chem. Soc.* 69, 250 (1947).
- [3] A. Bobst & M. Viscontini, *Helv.* 49, 875 (1966).
- [4] R. Weber, W. Frick & M. Viscontini, *Helv.* 56, 2919 (1973); *ibid.* 57, 1485 (1974).
- [5] Y. Sugi & S. Mitsui, *Tetrahedron* 29, 2041 (1973).
- [6] B. L. Hutchings, E. L. R. Stokstad, J. H. Boothe, J. H. Mowat, C. W. Waller, R. B. Angier, J. Semb & Y. Subbarow, *J. biol. Chemistry* 168, 705 (1947).
- [7] M. Viscontini, *Ind. chim. Belge* 10, 1181 (1960); M. Viscontini & M. Piraux, *Helv.* 45, 615 (1962).
- [8] C. K. Mathews & F. M. Huennekens, *J. biol. Chemistry* 238, 4005 (1963).
- [9] S. Futterman, *J. biol. Chemistry* 228, 1031 (1957).
- [10] U. Ewers, H. Günther & L. Jaenicke, *Chem. Ber.* 106, 3951 (1973); J. A. Lyon, P. D. Ellis & R. B. Dunlap, *Biochemistry* 12, 2425 (1973); G. Müller, Diplomarbeit, Universität Zürich, 1973.

294. Bildung von Estern und Lactonen durch Silberionen-Katalyse

von Hans Gerlach und Adolf Thalmann

Laboratorium für Organische Chemie der Eidg. Technischen Hochschule Zürich

(19. XI. 74)

Summary. A mild and efficient method for the preparation of esters has been found in the silver ion induced reaction of alcohols with 2-pyridyl esters of thiocarboxylic S-acids. Examples are given to show the utility of this push button activation for the rapid formation of macrocyclic lactones and esters at room temperature under non-basic conditions.

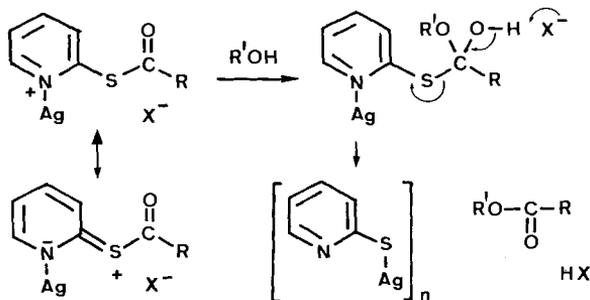
Es ist erstaunlich, dass für die Bildung von Estern aus Carbonsäuren und Alkoholen nur wenige, klassische Methoden¹⁾ zur Verfügung stehen. Bei der Herstellung

¹⁾ Aktivierung der Carbonylgruppe durch Protonierung oder Umwandlung in das Carbonylchlorid.

von komplizierter gebauten Verbindungen, welche auch andere funktionelle Gruppen enthalten, sind diese klassischen Verfahren nur bedingt zu gebrauchen. Besonders die Synthese von Naturstoffen wie Makroliden [1], Makrotetroliden [2], Cytochalasanen [3] und anderen säure- und alkalilabilen makrocyclischen Lactonen, verlangt die Entwicklung von neuen milden Methoden für die Esterbildung.

Die Reaktion von Alkoholen mit aktivierten Carbonsäurederivaten, wie sie in der Peptidsynthese gebraucht werden, verläuft langsam, da Hydroxygruppen viel schwächere nucleophile Eigenschaften aufweisen als Aminogruppen²⁾. Präparativ verwertbare Reaktionsgeschwindigkeiten erhält man erst dann, wenn der Alkohol in das stärker nucleophile Alkoxid-anion übergeführt wird³⁾. Wir haben deshalb nach einer Veresterungsmethode gesucht, die basische Reagentien vermeidet. Das anvisierte Carbonsäurederivat sollte in Anwesenheit der freien Hydroxygruppe herstellbar sein und seine Reaktivität gegenüber Hydroxygruppen sollte erst unter den gewünschten Reaktionsbedingungen ausgelöst werden. Für eine solche Reaktivitätssteigerung *in situ* kommt neben einer Lichtanregung oder einer Oxydation vor allem auch die Katalyse durch stark elektrophil wirkende Metallionen in Betracht (vgl. z.B. [9]).

Wir fanden, dass 2-Pyridyl-thiolcarbonsäureester durch Koordinierung an Ag^+ -Ionen sehr stark aktiviert werden und dann Hydroxygruppen von Alkoholen rasch und in guter Ausbeute acylieren (vgl. *Schema*). Gibt man zu einer Lösung von 2-Propanol und dem 2-Pyridylester der 3-Phenyl-thiolpropionsäure⁴⁾ in Benzol eine äquimolare Menge AgBF_4 oder AgClO_4 , so entsteht bei Raumtemperatur innerhalb von 10 Minuten der 3-Phenylpropionsäure-2-propylester in 70–85% Ausbeute. In Abwesenheit von Silberionen reagiert das aktivierte Carbonsäurederivat mit Alkoholen nur langsam. Auch mit einem zehnfachen Überschuss von 2-Propanol entsteht nach



Möglicher Verlauf der durch Ag^+ -Ionen induzierten Reaktion von 2-Pyridyl-thiolcarbonsäureestern mit Alkoholen. $\text{X} = \text{BF}_4^-, \text{ClO}_4^-$; $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ und $\text{R}' = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ oder $\text{R} = \text{R}' = -(\text{CH}_2)_{14}$

- 2) Zum Beispiel reagieren Carbonsäureimidazole nach *Staab & Mannschreck* [4] bei Raumtemperatur nur sehr langsam mit Alkoholen. Wir haben dieselbe Beobachtung bei 2-Pyridyl-thiolcarbonsäureestern gemacht, die von *Lloyd & Young* [5] sowie von *Mukaiyama* [6] zur Esterbildung empfohlen werden.
- 3) Die Reaktion von Carbonsäureimidazoliden mit Alkoholen muss durch Zugabe von Imidazolnatrium [4], 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]-5-undecen [7] oder Kalium-*t*-amyloxid [8] beschleunigt werden.
- 4) Smp. 57–58° aus Hexan/Äthylacetat. Hergestellt nach *Lloyd & Young* [5] oder nach *Mukaiyama et al.* [10] aus 3-Phenylpropionsäure, 2,2'-Dipyridyldisulfid und Triphenylphosphin in Benzol. Das Reaktionsgemisch kann direkt zur Esterherstellung verwendet werden.

7 Tagen bei Raumtemperatur aus dem 2-Pyridyl-thiolcarbonsäureester weniger als 5% des 3-Phenylpropionsäure-2-propylesters. Erhitzt man diese Lösung 4 Stunden zum Sieden, so findet man im Reaktionsgemisch erst etwa 10% des 2-Propylesters neben unverändertem Ausgangsmaterial. In einer kürzlich erschienenen Mitteilung [11] zeigen *Corey & Nicolaou*, dass die 2-Pyridyl-thiolester von ω -Hydroxyalkan-carbonsäuren mit hohen Ausbeuten in die makrocyclischen Lactone übergehen, wenn man sie 25 Stunden in Xylol (Sdp. 140°) kocht. Die angegebenen Reaktionsbedingungen sind ein Indiz dafür, dass auch intramolekulare Reaktionen der Hydroxygruppe mit diesem aktivierten Säurederivat bei Raumtemperatur sehr langsam verlaufen. Versetzt man jedoch eine 0,1M Lösung des 2-Pyridyl-thiolesters⁵⁾ der 15-Hydroxypentadecansäure in Benzol mit einer äquivalenten Menge Silberperchlorat im selben Lösungsmittel, so erfolgt auch hier eine sehr rasche Reaktion. Nach 30 Min. sind bei Raumtemperatur das monomere, dimere und trimere Lacton in 44% Ausbeute neben polymeren Veresterungsprodukten entstanden⁶⁾.

Die durch Silberionen induzierte Reaktion von 2-Pyridyl-thiolcarbonsäureestern mit Alkoholen läuft möglicherweise über die folgenden Zwischenstufen (vgl. *Schema*): Das Ag^+ -Ion lagert sich an das nicht bindende Elektronenpaar des Stickstoffs an und verstärkt dadurch die Acceptoreigenschaften des 2-Thiopyridyl-Restes so, dass der Alkohol sich nucleophil an die Carbonyldoppelbindung addieren kann. Anschließend zerfällt das entstandene tetraedrische Zwischenprodukt sehr rasch unter Bildung des Carbonsäureesters. Durch die Koordinierung an das Silberion wird der 2-Thiopyridyl-Rest auch zu einer besseren Abgangsgruppe. Beim Zerfall entsteht neben dem Ester ein neutraler, polynuclearer Komplex, der das 2-Pyridinthiolat-Anion und Ag^+ in äquimolaren Mengen enthält⁷⁾.

Über die Verwendung dieser Methode zur Synthese von cyclischen Polyestern aus Hydroxysäuren soll in einer ausführlichen Publikation berichtet werden.

Diese Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Projekt 2.1060.74) unterstützt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *W. Keller-Schierlein*, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 30, 313 (1973).
- [2] *W. Keller-Schierlein & H. Gerlach*, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 26, 161 (1968).
- [3] *M. Binder & Ch. Tamm*, Angew. Chem. 85, 369 (1973).
- [4] *H. A. Staab & A. Mannschreck*, Chem. Ber. 95, 1284 (1962).
- [5] *K. Lloyd & G. T. Young*, J. chem. Soc. C, 2890 (1971).
- [6] *T. Mukaiyama*, Synthetic Commun. 2, 243 (1972).
- [7] *E. W. Colvin, T. A. Purcell & R. A. Raphael*, J. chem. Soc. Chem. Commun. 1031 (1972).
- [8] *J. D. White, S. N. Lodwig, G. L. Trammell & M. P. Fleming*, Tetrahedron Letters 3263 (1974).
- [9] *R. Schwyzler & Ch. Hürlimann*, Helv. 37, 155 (1954).
- [10] *T. Mukaiyama, M. Araki & H. Takei*, J. Amer. chem. Soc. 95, 4763 (1973).
- [11] *E. J. Corey & K. C. Nicolaou*, J. Amer. chem. Soc. 96, 5614 (1974).
- [12] *M. Stoll & A. Rowé*, Helv. 17, 1283 (1934).

⁵⁾ Hergestellt nach der Methode von *Mukaiyama et al.* [10], vgl. Fussnote ⁴⁾.

⁶⁾ *Stoll & Rowé* [12] haben das monomere Lacton unter Anwendung des Verdünnungsprinzips in 87% Ausbeute aus 15-Hydroxypentadecansäure in siedendem Benzol mit Benzolsulfonsäure als Katalysator erhalten.

⁷⁾ Aus einer wässrigen Lösung von 2-Thiopyridon entsteht mit AgNO_3 -Lösung ein schwerlöslicher Niederschlag, der die gleiche Zusammensetzung und das gleiche IR.-Spektrum besitzt.