

leicht darstellbaren 3-(Methoxycarbonylmethylthio)-propionsäuremethyl-ester (**1**), welcher unter *Dieckmann*-Bedingungen zur Bildung von **2** und **3** fähig ist, mittels Natriummethylat, in verdünnter Lösung in Toluol, bei Temperaturen von 80—110 °C, bei langsamer Zugabe von **1**, unter destillativer Entfernung des bei der Reaktion gebildeten Methanols, in einer Reaktionszeit von über 4 Stdn. dargestellt.

Diese mehrfach angewendete³⁻⁶ Methode ist für die Darstellung großer Mengen an **2** in Reaktionsführung und Aufarbeitung umständlich und zeitraubend, schien uns aber einer eingehenden Untersuchung wert, insbesondere da wir hofften, bei genauer Kenntnis des Chemismus der Reaktion eine einfachere Arbeitsweise entwickeln zu können. Außer dem bei der *Dieckmann*-Reaktion von **1** bei hoher Temperatur erhaltenem reinen **2** beschrieben *Woodward* und *Eastman*² die Bildung von **3** als Hauptprodukt und von **2** als Nebenprodukt, wenn die *Dieckmann*-Reaktion in siedendem Diäthyläther ausgeführt wurde.

Die Autoren² erklärten die überwiegende Bildung von **3** bei tiefer Temperatur durch die größere Wahrscheinlichkeit der Bildung des Anions **1 a** (gegenüber **1 b**) und die ausschließliche Bildung von **2** bei hoher Temperatur dadurch, daß dann die Reaktion bis zum Gleichgewicht verlaufen kann und ein Punkt erreicht wird, an dem das Isomere **2** das einzige Produkt ist (Reaktionsschema B).

Darüber hinaus glauben *Schaefer* und *Bloomfield*⁶, einen Einfluß von Solvatationseffekten bei der Dirigierung der Cyclisierung von **1** in Diäthyläther bzw. Toluol nicht vernachlässigen zu können.

Um eine schlüssige Antwort auf die Frage nach dem Mechanismus der *Dieckmann*-Cyclisierung von **1** zu erhalten, stellten wir uns zunächst die Frage, welche der Faktoren Temperatur, Lösungsmittel und Reaktionsdauer die Reaktion zur ausschließlichen Bildung von **2** lenken.

Um dieses Problem bearbeiten zu können, war es nötig, eine analytische Methode zu finden, die es gestattete, das Mengenverhältnis der Reaktionsprodukte **2** und **3** im Reaktionsgemisch möglichst genau abzuschätzen zu können.

Die nach Aufarbeitung der Synthesereaktionen und Rektifikation möglichst gereinigten Gemische von **2** und **3** zeigten im 60 MHz-¹H-NMR-Spektrum keine hinreichende Teilung der zu **2** bzw. **3** gehörenden Protonensignale; beide Verbindungen ergaben Signale im Bereich $\delta = 3,7$ bis $\delta = 3,9$. Das Signal des enolisierten Wasserstoffatoms konnte nicht lokalisiert werden. Die Methode der Titration des leicht oxidierbaren **2** mittels gestellter methanol. FeCl₃-Lösung war im vorliegenden Fall nicht zielführend, da die bei niedrigen Temperaturen (bzw. kurzen Reaktionszeiten und hohen Temperaturen) erhaltenen Reaktionsprodukte neben **2** und **3** eine, nach halbquantitativer Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums bis etwa 20% ausmachende, durch Rektifikation nicht abtrennbare Verun-

reinigung aliphatischer Bestandteile enthielt, deren Protonensignale sich über den Bereich $\delta = 2,5$ bis $\delta = 3,5$ erstreckten. Mangels Eichmöglichkeit konnte das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht genauer ausgenützt werden.

Der Versuch der Isolierung von **2** und **3** unter Ausnützung ihrer Löslichkeiten in verdünnten wäßr. Alkalien war nicht erfolgreich, weil dabei **3** binnen 1 Min. zu 30% hydrolysiert wurde.

Schließlich wurde eine brauchbare analytische Methode in der Dünnschichtchromatographie an Kieselgel mit Benzol + Methanol + Essigsäure als Laufmittel gefunden. Beim Entwickeln der Chromatogramme mit methanolischer FeCl_3 -Lösung konnten **2** und **3** als rote bis rotviolette Flecke sichtbar gemacht werden.

Zur experimentellen Untersuchung der *Dieckmann*-Reaktion von **1** (Reaktionsschema *A*) wurden sowohl Temperatur als auch Lösungsmittel und Reaktionsdauer variiert und die erhaltenen Reaktionsprodukte analysiert.

Wenn die Cyclisierung von **1** unter den von *Woodward* und *Eastman*² angegebenen Bedingungen bei 80° ausgeführt, jedoch die Reaktion 15 Min. nach der Zugabe von **1** unterbrochen und aufgearbeitet wurde, ergab sich, daß bereits fast vollständige Umsetzung von **1** stattgefunden hatte. Es waren sowohl **2** als auch **3** in einer Gesamtausbeute von etwa 60% entstanden, wobei **3** weit überwog (**3** : **2** = 9 : 1)*.

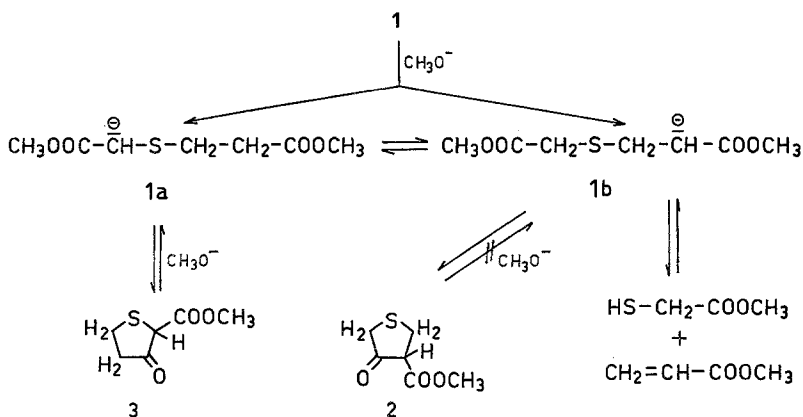
Wurde hingegen die Reaktion in Toluol bei 80—110 °C über einen Zeitraum von 4 Stdn. ausgedehnt, so konnte, wie von *Woodward* und *Eastman*² beschrieben, reines **2** in 45% Ausbeute isoliert werden. Die analytische Verfolgung der Reaktion ergab eine ständige Zunahme von **2** bei Abnahme von **3**. Aus diesem experimentellen Ergebnis wurde geschlossen, daß sich aus **1** auch bei hoher Temperatur in einer raschen Reaktion im Verhältnis der Bildungsgeschwindigkeiten der beiden Anionen **1 a** und **1 b** (Reaktionsschema *B*) die Isomeren **3** bzw. **2** bilden, d. h. im Verhältnis 90% **3** und 10% **2**. Bei hoher Temperatur ist jedoch **3** gegen die Einwirkung überschüssigen Natriummethylats (weil in Anwesenheit von etwas Methanol geringes Lösen des Natriumsalzes von **3** erfolgt) instabil und wird im Sinne einer *Retro-Claisen*-Reaktion in die Ausgangsverbindung **1** gespalten, während **2** unter den gleichen Bedingungen hinreichend stabil ist.

Bei fortschreitender Reaktionsdauer ergibt sich auf diese Weise über das Gleichgewicht **1 a** \rightleftharpoons **1 b**, unabhängig von dessen Lage, eine zunehmende Anreicherung von **2**.

* Daneben entstanden bei dem Versuch bei 80° nach 15 Min. auch je etwa 0,20 Mol (bezogen auf 1 Mol an eingesetztem **1**) Thioglykolsäuremethylester und Acrylsäuremethylester, die durch Gaschromatographie getrennt und identifiziert wurden. Hingegen konnten bei den Versuchen bei 35 °C keine Eliminierungsprodukte von **1** isoliert werden.

Um nun zu untersuchen, ob **3** tatsächlich bei Raumtemp. gegen NaOCH_3 stabil ist, oder ob die *Retro-Claisen*-Reaktion von **3** zu **1** in Äther nur deshalb nicht stattfinden kann, weil das Natriumsalz von **3** völlig unlöslich ausfällt, wurde versucht, ein in der Hauptsache aus **3** bestehendes Isomergemisch **3** + **2** in methanol. NaOCH_3 -Lösung bei Zimmertemp. umzusetzen. Wir erhielten unter diesen Bedingungen keine Umsetzung von **3** oder **2**, womit unsere Annahme bestätigt wurde.

Die über den Chemismus der *Dieckmann*-Reaktion von **1** erhaltenen Ergebnisse sind in Reaktionsschema *B* zusammengefaßt.

Reaktionsschema *B*

Unter Anwendung der Erkenntnis, daß die Bildung von **2** von der Schnelligkeit der *Retro-Claisen*-Spaltung des stets rasch gebildeten **3** abhängt und diese Spaltung in homogener Lösung sicher schneller und mit vielleicht besserer Ausbeute stattfindet, haben wir **1** mit 2 Mol Natriummethylat in siedendem Methanol 30 Min. gekocht und erhielten, neben 10—15% Acrylsäuremethylester und Thioglykolsäuremethylester, in 67% Ausbeute reines **2**. Eine Verlängerung der Reaktionszeit brachte keine Verbesserung der Ausbeute, da sich dann zwar Acrylsäuremethylester und Thioglykolsäuremethylester umsetzten, jedoch dabei größere Mengen höhermolekularer Produkte entstanden.

Diese Synthese bedeutete gleichzeitig die Lösung unseres Problems der Darstellung großer Mengen an **2**, da wir nun pro Ansatz die fünffache Menge an **2**, bezogen auf die Methode nach *Woodward* und *Eastman*², bei gleichzeitig verkürzter Arbeitszeit für die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches herstellen konnten.

Während *Woodward* und *Eastman*² für die Bildung der isomeren Ketoester **2** und **3** durch *Dieckmann*-Reaktion aus **1** für den Fall der

alleinigen Bildung von **3** das Bestehen eines Ungleichgewichtes (eine kinetisch gelenkte Reaktion) und für die Bildung von **2** eine thermodynamisch gelenkte Reaktion fordern, sind wir auf Grund unserer Versuche zu dem Ergebnis gelangt, daß die Bildung des Isomeren **2** von der Temperaturabhängigkeit der Stabilität des Ketoesters **3** gegen eine Retro-Claisen-Spaltung abhängt.

Experimenteller Teil

4-Oxo-tetrahydrothiophen-3-carbonsäuremethylester (**2**)

192 g 3-[(3'-Methoxycarbonylmethyl)thio]-propionsäuremethylester (**1**) wurden während 10 Min. zu einer siedenden Lösung von 69 g Na in 500 ml Methanol getropft, noch 30 Min. gekocht und auf Zimmertemp. gekühlt. Diese Lösung wurde auf ein Gemisch von 500 g fein zerteiltem Eis, 500 ml Wasser und 250 ml konz. HCl gegossen. Die sich ölig abscheidende Schicht (**2**) wurde abgetrennt und die wäßr. Phase 2mal mit je 250 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit je 250 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung 2mal extrahiert, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über eine 50 cm lange Vigreuxkolonne im Vak. destilliert. Nach wenig Vorlauf erhielt man bei 84–86°/1 Torr den Ketoester **2** als schwach gelbliche Flüssigkeit, die in der Vorlage fast völlig kristallin erstarrte; Ausb. 108 g (67,5% d. Th.).

Alkalische Hydrolyse von **3**

16 g (etwa 0,1 Mol) nach² dargestelltes **2** wurden in 100 ml eiskalter n-NaOH gelöst; nach 1, 2 und 5 Min. wurden je 10 ml Probe gezogen und diese mit n-HCl gegen Methylrot titriert.

Zeit (Min.)	n-HCl, ml	Ungefährer Molprozentsatz an 2 im Reaktionsgemisch
0	10,0	100
1	7,1	70
2	5,3	50
5	3,3	30

Aufarbeitung der Reaktionsgemische zur Chromatographie

Jeweils 20 ml Reaktionsgemisch wurden auf eine Mischung von 100 g Eis und 20 ml konz. HCl fließen gelassen, die Suspension mit CH₂Cl₂ erschöpfend extrahiert und die getrockneten Extrakte auf 50 ml eingedampft.

Dünnschichtchromatogramme

Sorptionsmittel: Kieselgel GF Woelm, Schichtdicke 2 mm. Laufmittel: 45 ml Benzol + 8 ml Methanol + 4 ml Essigsäure R_f-Werte: 0,90 für die Verbindung **2**, 0,85 für die Verbindung **3**. Sprühmittel: 5proz. Lösung von FeCl₃ in Methanol. Färbungen: rotviolett.

Gaschromatogramme

Gerät: Perkin-Elmer F 7, Säule: gepackte Säule, Apiezon M (Perkin-Elmer), Temp. des Einspritzsystems: 200 °C, Säulentemp.: 150 °C, Trägergas: N₂, etwa 30 ml pro Min. Die Identifizierung der getrennten Substanzen erfolgte durch die Zumischmethode.

¹H-NMR-Spektren

Gerät: Perkin-Elmer R 12A, Lösungsmittel: CCl₄ 1% TMS als innerem Standard.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt; die Schmelzpunkte wurden nach Kofler bestimmt.

Literatur

- ¹ O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger, Mh. Chem. **104**, 1513 (1973).
- ² R. B. Woodward und R. H. Eastman, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 2232 (1946).
- ³ G. B. Brown, B. R. Baker, S. Bernstein und S. R. Safir, J. Org. Chem. **12**, 155 (1947).
- ⁴ B. R. Baker, R. E. Schaub, J. P. Joseph, F. J. McEvoy und J. H. Williams, J. Org. Chem. **18**, 138 (1953).
- ⁵ D. W. H. MacDowell, A. T. Jeffries und M. B. Meyers, J. Org. Chem. **36**, 1416 (1971).
- ⁶ J. P. Schaefer und J. J. Bloomfield, Org. Reactions **15**, 18 (1967).