

- [3] *M. Mori & D. A. Weil*, J. Amer. chem. Soc. **89**, 3732 (1967).
 [4] *J. R. Fritch, G. G. Christoph & W. P. Schaefer*, Inorg. Chemistry **5**, 2170 (1973).
 [5] *D. A. House & Clifford S. Garner*, Inorg. Chemistry **5**, 12 (1966); *ibid.* **6** 2 (1967).
 [6] Dissertation *M. Zehnder*, Basel 1973.
 [7] *J. Chatt, L. D. Duncanson & L. M. Venanzi*, J. chem. Soc. **1956**, 2712.
 [8] *L. G. Stadtherr, R. Prados & R. B. Martin*, Inorg. Chemistry **12**, 1814 (1973).

165. Synthese von 1,6-Trimethylen-3-methoxycarbonyl-4-methyl-2-pyridon

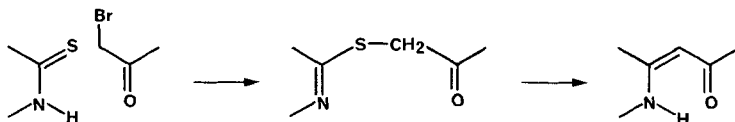
von **Walter Fuhrer**¹⁾, **Reinhard Hobi**, **Andreas Pfaltz** und **Peter Schneider**¹⁾

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule Zürich

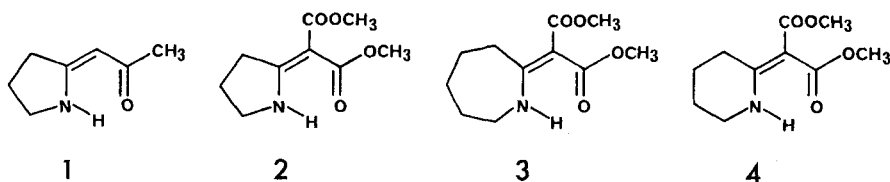
(6. VI. 74)

Summary. The reaction sequences shown in schemes 3 and 4, represent a new method for the synthesis of a substituted pyridone-system, starting from a vinylogous amide or thioamide and malonic ester.

Aus den Arbeiten von *Eschenmoser et al.* [1] ist bekannt, dass vinyloge Amide nach der Sulfidkontraktionsmethode aus Thioamiden und α -Bromcarbonylverbindungen leicht zugänglich sind.



Nach dieser Methode wurden u. a. das vinyloge Amid **1** und die vinylogen Carbamate **2** und **3** dargestellt.



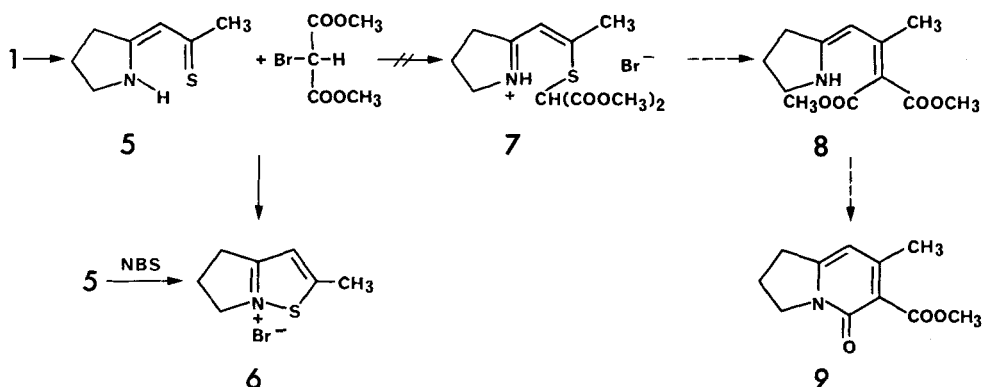
Vollständig analog konnte nunmehr auch **4** aus 2-Thiopiperidon und α -Brommalonsäure-dimethylester in 84% Ausbeute erhalten werden. Diese Methode ist somit bei Fünfring-, Sechsring- und Siebenring-Verbindungen anwendbar.

Bei unseren Versuchen, 2-Pyridon-systeme allenfalls nach der Sulfidkontraktionsmethode aus vinylogen Thioamiden und α -Bromcarbonylverbindungen darzustellen

¹⁾ Gegenwärtige Adresse: Ciba-Geigy AG, Basel.

(Schema 1), wurde das vinyloge Thioamid **5**, welches durch Schwefelung von **1** mit Phosphorpentasulfid in 73% Ausbeute erhalten wurde, mit α -Brommalonsäuredimethylester umgesetzt. Das erhoffte Kondensationsprodukt **7** hätte nach Sulfidkontraktion und baseninduziertem Ringschluss zum Pyridon **9** führen sollen²⁾.

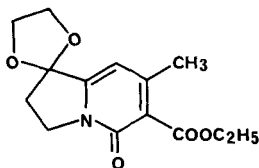
Schema 1



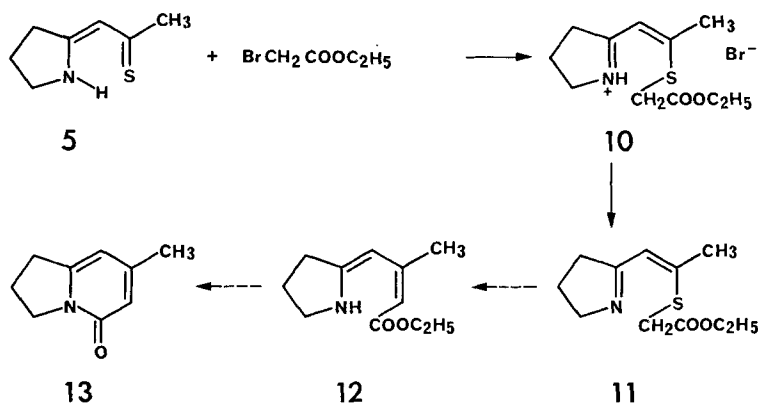
Bei der Umsetzung von **5** mit α -Brommalonsäure-dimethylester erhielt man jedoch nicht den erwarteten Vinylthioäther **7**, sondern das Isothiazoliumbromid **6**, bei dessen Entstehung α -Brommalonsäure-dimethylester offensichtlich als Oxydationsmittel fungiert. Es konnte denn auch gezeigt werden, dass die Reaktion von **5** mit N-Bromsuccinimid zum gleichen Produkt führt. Um die Gefahr einer oxydativen Ringschlussreaktion zu verringern, wurde anstelle des α -Brommalonesters Bromessigester eingesetzt. Dabei wurde in hoher Ausbeute das Hydrobromid des Vinylthioäthers **10** isoliert.

Trotz der Anwendung verschiedener Thiophile und Variation der Reaktionsbedingungen (siehe exper. Teil, 4.1.) gelang jedoch die Sulfidkontraktion zu **12** mit anschliessendem Pyridonringschluss zu **13** nicht. Isoliert wurden entweder Ausgangsmaterial oder Zersetzungsprodukte.

²⁾ Das Strukturelement eines 2-Pyridons mit in 1,6-Stellung anneliertem Fünfring wurde im Naturstoff Camptothecin gefunden (vgl. [2]). In einer kürzlich von Shamma *et al.* [3] veröffentlichten Arbeit wird eine mehrstufige Synthese, des mit **9** strukturverwandten Pyridons **14** ausgehend von 1-Carboäthoxy-2-carboäthoxymethyl-3-oxopyrrolidin beschrieben. Das Pyridon **14** konnte anschliessend erfolgreich in ($\pm$)-Camptothecin überführt werden.

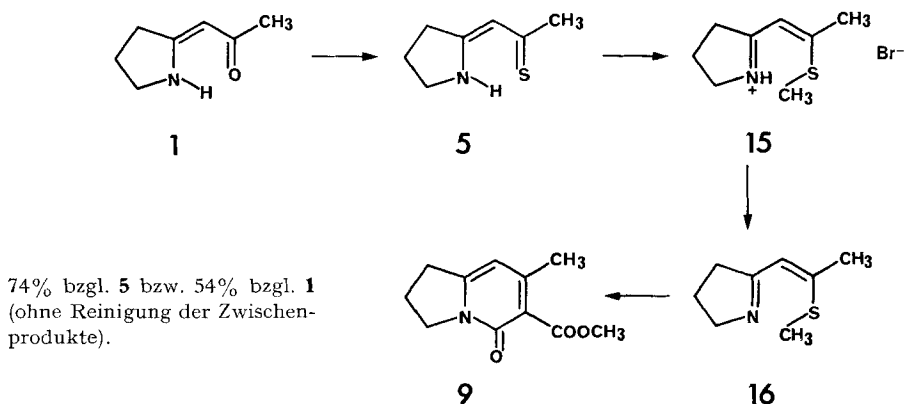
**14**

Schema 2



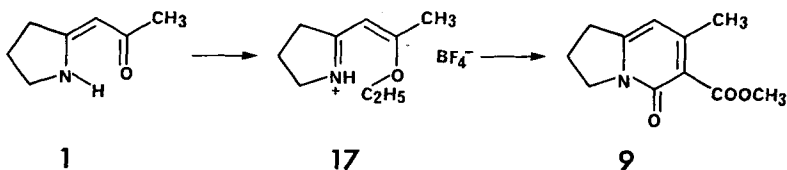
Eine Alternative zur Methode der Sulfidkontraktion beim Aufbau vinyloger Amid- und Amidinsysteme ist die direkte C,C-Iminoesterkondensation. In der Folge wurde deshalb der im *Schema 3* skizzierte Weg zur Synthese der Zielverbindung **9** eingeschlagen.

Schema 3



Es zeigte sich dabei, dass der vinyloge Iminothioester **16**, welcher aus **5** mit Methyljodid in praktisch quantitativer Ausbeute erhalten wird, bei der Kondensation mit dem Kaliumsalz des Malonsäuredimethylesters direkt zum gewünschten Pyridon **9** führt. In der gleichen Weise konnte schliesslich auch der vinyloge Iminoester **17** [1] zum Pyridon **9** umgesetzt werden. Die Kondensation erfordert jedoch bei diesem Sauerstoffanalogen energischere Bedingungen, und die Ausbeute ist wesentlich geringer als im Falle des vinylogenen Iminothioester **16**. Dieser Reaktivitätsunterschied entspricht qualitativ dem bei den normalen Sauerstoff- resp. Imino-thioestern beobachteten Verhalten.

Schema 4



43% bzgl. **1**
(ohne Reinigung des
Zwischenprodukts)

Experimenteller Teil³⁾

1. *Kondensation von 2-Thiopiperidon mit α -Brommalonsäure-dimethylester (analog Lit. [1]).* Die Lösungen von 100 mg (0,87 mmol) 2-Thiopiperidon⁴⁾ in 5 ml Methylenchlorid und von 185 mg (0,87 mmol) α -Brommalonsäure-dimethylester⁵⁾ in 5 ml Methylenchlorid wurden vereinigt, das Lösungsmittel im RV. bei 30–40° Badtemp. entfernt, der kristalline Rückstand (vermutlich Imino-thioester-hydrobromid) während 2 Std. bei RT./0,01 Torr getrocknet (283 mg; IR.: u. a. bei 3400–2600 (breiter Sack), 1750 s (breit), 1645 s cm⁻¹), in Methylenchlorid aufgenommen und 2mal mit gesättigter Kaliumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden 2mal mit Methylenchlorid gewaschen, die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im RV. bei 30–40° Badtemp. entfernt. Im flüssigen Rohprodukt konnte langsame Schwefelabscheidung beobachtet werden. Zur Vervollständigung der Entschwefelung wurde der ölige Rückstand unter Stickstoff während 90 Min. auf 60° erhitzt. Anschliessend löste man in 20 ml Äther, fügte ca. 10 mg Aktivkohle zu, filtrierte nach 10 Min. durch Celit und entfernte das Lösungsmittel im RV. Der Rückstand (175 mg) wurde auf zwei Dickschichtplatten (Kieselgel, Merck PF₂₅₄ + 380, Laufmittel: Äther) chromatographiert und die Hauptzone (Rf. ca. 0,35) mit Methylacetat eluiert. Beim Trocknen (15 Std., RT./0,01 Torr) erstarrte der farblose Rückstand. Man erhielt 156 mg (84,4%, bzgl. 2-Thiopiperidon und α -Brommalonsäure-dimethylester) dünn-schichtchromatographisch einheitliches und IR.-spektroskopisch mit dem Analysenmaterial identisches Kondensationsprodukt **4**.

Kristallisation aus wenig Äther/Hexan ergab 134 mg (72,4%) farblose Kristalle vom Smp. 46–47°. Aus der Mutterlauge konnten durch nochmaliges Chromatographieren und erneute Kri-

³⁾ Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von W. Manser durchgeführt. Die Smp. sind unkorrigiert und im offenen Röhrchen bestimmt. IR.-Spektren: Perkin-Elmer-Spektrographen PE 125 und 257; approximative Intensitätsbezeichnungen: s = stark, m = mittel, w = schwach. UV.-Spektren: Cary, Modell 14, und Perkin-Elmer, Modell 402; $\lambda_{\max}$ in nm, in Klammern ϵ -Werte. NMR.-Spektren: Varian HA-60 und HA-100; δ -Werte in ppm bezogen auf Tetramethylsilan ($\delta = 0$) als interne Referenz; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multipllett. Massenspektren: Hitachi RMU/6a und RMU/6D mit Direktzuführung: m/e Werte, in Klammer relative Intensität %, Dünnschichtchromatogramme: Rf-Werte bestimmt mit Merck-Kieselgel-F₂₅₄-Fertigplatten. Lösungsmittel: Aceton: Merck, zur Analyse; Äther: Fluka, absolut über Natrium; Benzol: Merck, zur Analyse; t-Butylalkohol: destilliert über Kalium unter Stickstoff; Hexan: destilliert über Phosphorpentoxid; Methanol: Fluka, puriss. p.a. absolut und acetonfrei; Methylacetat: destilliert über Sikkon; Methylenchlorid: destilliert über Phosphorpentoxid, bei Verwendung als Reaktionslösungsmittel ausserdem vor Gebrauch durch basisch Alox (Woelm, Aktivität I) filtrierte. Abkürzungen: RT. = Raumtemperatur, RV. = Rotationsverdampfer, DC. = Dünnschichtchromatogramm.

⁴⁾ Hergestellt aus 2-Piperidon durch Umsetzung mit P₂S₅ in Xylol bei 130°, vgl. [4]. Umkristallisiert aus Cyclohexan; Smp. 92–93°. – UV. $\lambda_{\max}$: 278 nm. – IR. (CHCl₃): u. a. bei 3480 w (scharf), 3220 w (breit), 1560 s cm⁻¹.

⁵⁾ Sdp. = 41–43°/1 Torr; $n_D^{20} = 1,4645$.

stallisation weitere 11 mg (5,9%) Kristalle vom Smp. 45–46° gewonnen werden. Zur Charakterisierung gelangte eine bei RT./0,01 Torr getrocknete Probe des 1. Kristallisats. – UV. (C_2H_5OH): 243 (5300), 288 (20100). – IR. ($CHCl_3$): u.a. bei 3240 w, 3130 w, 1695 s, 1640 s cm^{-1} . – NMR. (60 MHz, $CDCl_3$): 1,66–1,88 (m, 4H); 2,58–2,79 (m, 2H); 3,28–3,58 (m, 2H); 3,73 (s, 6H); 10,18 (s, breites N–H-Signal). – MS.: u.a. 214 (5), 213 (M^+ /40), 182 (82), 181 (100), 180 (22), 155 (36), 150 (69), 124 (57), 123 (72), 122 (24), 121 (20). – DC.: Rf = 0,35 (Silicagel/Äther)

$C_{10}H_{15}NO_4$ Ber. C 56,32 H 7,09 N 6,57% Gef. C 56,28 H 7,06 N 6,53%

2. *Vinyloges Thioamid 5*. In einem 500 ml Rundkolben wurden 2,22 g (10 mmol) fein vermörstertes Phosphorpentasulfid⁶⁾ in 250 ml Schwefelkohlenstoff (*Merck* p.a.) aufgeschlämmt und durch Eindampfen des Lösungsmittels im RV. als dünner Film auf die Kolbenwand aufgezogen. Der Kolbeninhalt wurde während 30 Min. bei RT./0,01 Torr getrocknet und mit 300 ml eines Gemisches von Xylol (Isomerengemisch, dest. über Natriumhydrid)/4-Picolin (*Fluka* prakt. dest. über Natriumhydrid) 20:1 versetzt. Nun wurden 625 mg (5 mmol) vinyloges Amid **17** gelöst in 50 ml Xylol/4-Picolin 20:1, zugegeben. Unter Stickstoff und kräftigem Rühren wurde das Gemisch während 40 Min. auf 130° erhitzt. Nach 5 Min. begann die anfänglich hellgelbe Farbe in ein intensives Orangegelb umzuschlagen. Nach 30 Min. war im UV.-Spektrum kein Edukt ($\lambda_{max} = 302$) mehr zu erkennen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eiswasser abgekühlt und in einen Scheidetrichter gegeben. Der braune Rückstand an der Kolbenwand wurde 3mal mit je 25 ml Benzol gewaschen. Nun schüttelte man 2mal mit je ca. 200 ml gesättigter Kochsalzlösung aus und extrahierte die wässrigen Phasen 3mal mit 50 ml Benzol. Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und durch Watte filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im RV. und Trocknen des Rückstandes bei RT./0,01 Torr erhielt man 960 mg eines braunen Festkörpers, der im Dünnschichtchromatogramm (Silicagel; Äther/Hexan 4:1) neben dem Produkt (Rf ca. 0,44) eine Komponente mit Rf ca. 0,85 und relativ viel Material am Start zeigte. Das Rohprodukt wurde in Äther/Hexan 3:2 aufgenommen, auf eine Säule aufgetragen und mit demselben Lösungsmittelgemisch an 50 g Kieselgel (*Merck*, 0,05–0,2 mm) chromatographiert. Die Hauptfraktion lieferte 512 mg (73% bzgl. **1**) im Dünnschichtchromatogramm einheitliches vinyloges Thioamid **5**. Das Produkt vom Smp. 93–94° war dünnschichtchromatographisch einheitlich und IR.-spektroskopisch mit der Analysenprobe identisch. Zur Charakterisierung gelangte eine 2mal aus Äther kristallisierte Probe. Die leuchtend gelben, länglichen Kristalle schmolzen nach dem Trocknen (RT./0,002 Torr, über Nacht) bei 94–95°. – UV. (CH_3OH): 372 (21800), 245 (3300/Schulter); nach Zugabe von 1 Tropfen Trifluoressigsäure pro 3 ml Messlösung: 372 (20000), 307 (1900/Schulter). – IR. ($CHCl_3$): u.a. 3400 w, 2800–2300 w (breit), 1625 m, 1590 s, 1510 s cm^{-1} . – NMR. (60 MHz, $CDCl_3$): 1,85–2,43 (m, 2H); 2,60 (s, 3H); 2,82 (t, $J \sim 7$ Hz, 2H); 3,83 (t, $J \sim 7$ Hz, 2H); 6,27 (s, 1H), 13,4 (breites N–H-Signal/1H). – MS.: u.a. 143 (5), 142 (11), 141 (M^+ /100), 140 (27), 126 (30), 113 (45), 108 (50). – DC.: Rf = 0,34 (Silicagel, Äther/Hexan 3:2)

$C_7H_{11}NS$ Ber. C 59,55 H 7,85 N 9,92 S 22,70%
Gef. „ 59,44 „ 7,73 „ 9,73 „ 22,50%

3. 1,5-Trimethylen-3-methyl-isothiazolium-bromid (**6**). – 3.1. *Umsetzung des vinylogen Thioamids 5 mit α -Brommalonsäure-dimethylester*. 141 mg (1 mmol) vinyloges Thioamid **5** wurden in 3 ml Methylenchlorid gelöst, mit einer Lösung von 211 mg (1 mmol) α -Brommalonsäure-dimethylester⁵⁾ in 5 ml Äther versetzt und unter Stickstoff und Rühren während zwei Std. unter Rückfluss erwärmt. Die Fällung des sich dabei bildenden, farblosen Niederschlages, wurde durch Zusatz von 5 ml Äther vervollständigt und die klargewordene Lösung nach 1 Std. abdekantiert. Nach dem Einengen im RV. blieben 120 mg farbloses Öl, das nach DC. und IR.-Spektrum mit einer authentischen Probe Malonsäuredimethylester identisch war. Der bei der Reaktion entstandene kristalline Rückstand wurde mit wenig Äther gewaschen und 1 Std. bei RT./0,02 Torr getrocknet. Es resultierten 203 mg Rohprodukt (92% bzgl. **5**) vom Smp. 156–162° (Zers.). Das Salz wurde in 1 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung mit 3 ml Aceton verdünnt. Die nach Abkühlen auf 0° eintretende Kristallisation wurde durch langsames Zutropfen von Hexan ver-

⁶⁾ *Fluka* purum, sublimiert bei 240°/0,02 Torr.

⁷⁾ Hergestellt aus 2-Thiopyrrolidon und Bromaceton via Sulfidkontraktion (vgl. Lit. [1], Smp. 62°).

vollständig. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei RT./0,02 Torr getrocknet: 192 mg (87% bzgl. **5**) 1,5-Trimethylen-3-methylisothiazolium-bromid (**6**) vom Smp. 168–170° (Zers.).

Das farblose Salz **6** löst sich in Methylenchlorid, Chloroform, Methanol und Wasser. Es ist schwer löslich in Aceton, praktisch unlöslich in Äther und bleibt im DC. (Silicagel, Methylenchlorid, Aceton, Methanol) am Start. Der pH-Wert einer wässrigen Lösung beträgt ca. 7; bei Zugabe von Silbernitratlösung fällt sofort Silberbromid aus.

Zur Charakterisierung gelangte eine 4mal aus Methylenchlorid/Aceton/Hexan umkristallisierte Probe. Die farblosen nadelförmigen Kristalle schmolzen bei 170–172° (Zers.). – UV. (CH₃OH): 255 (9000), 227 (5500/Schulter). – IR. (CHCl₃): u.a. 3110w, 2445w, 1525m, 1480s, 1460m. – NMR. (100 MHz, CDCl₃): 2,7–3,1 (*m*, überlagert von CH₃-Singulett bei 2,99/5H); 3,45 (*t*, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 4,83 (*t*, *J* ~ 7,5 Hz, 2H); 7,28 (*s*, 1H) ausserdem 2,32 (*s*, ca. 0,3H, wahrscheinlich Wasser). – MS.: u.a. 221 (*M*⁺(⁸¹Br), 2); 219 (*M*⁺(⁷⁹Br), 2); 140 (9); 113 (100).

C ₇ H ₁₀ BrNS	Ber. C 38,19	H 4,58	Br 36,30%	N 6,36	S 14,57
	Gef. „ 37,75	„ 4,55	„ 36,58%	„ 6,23	„ 14,27

3.2. *Oxydation des vinylogenen Thioamids 5 mit Bromsuccinimid*. Zwei Lösungen von 14 mg (0,1 mmol) **5** und 18 mg (0,1 mmol) N-Bromsuccinimid (*Fluka*, purum) in je 1 ml Methylenchlorid wurden bei RT. vereinigt. Aus der bereits nach Sekunden entfärbten Lösung wurden durch Zutropfen von 3 ml Äther 20 mg (ca. 90% bzgl. **5**) kristallines 1,5-Trimethylen-3-methylisothiazolium-bromid (**6**) ausgefällt. Dieses war nach Smp., Misch-Smp., IR.- und UV.-Spektrum mit dem unter 3.1. beschriebenen Produkt identisch.

3.3. *1,5-Trimethylen-3-methyl-isothiazolium-tetrafluoroborat (6a)*. Zu einer Lösung von 22 mg (0,1 mmol) **6** in 10 ml 1,2-Dichloräthan wurden 20 mg (ca. 0,1 mmol) Silbertetrafluoroborat gelöst in 5 ml 1,2-Dichloräthan getropft. Vom entstandenen Silberbromid wurde abfiltriert und die klare Lösung im RV. eingeeengt. Trocknen während 24 Std. bei RT./0,02 Torr ergab 23 mg (ca. 100% bzgl. **6**) 1,5-Trimethylen-3-methyl-isothiazolium-tetrafluoroborat (**6a**) vom Smp. 79–85° (Zers.). Das Produkt konnte nicht umkristallisiert werden. – UV. (CH₃OH): 255 (9200), 227 (5500/Schulter). – IR. (Nujol): u.a. 3110w, 1535m, 1485m.

4. *Alkylierung des vinylogenen Thioamids 5 mit Bromessigsäure-äthylester*. Die Lösung von 141 mg (1 mmol) **5** und 178 mg (1,06 mmol) Bromessigsäure-äthylester⁸⁾ in je 2 ml Methylenchlorid wurden vereinigt und unter Stickstoff 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im RV. blieben 310 mg (ca. 100% bzgl. **5**) leicht gelbliches Rohprodukt vom Smp. 122–124° zurück. Das rohe Hydrobromid **10** wurde aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 292 mg (95% bzgl. **5**). Smp. 125–127°. Zur Charakterisierung gelangte eine 3mal aus Aceton/Hexan kristallisierte Probe vom Smp. 125–127°. – UV. (CH₃OH, nach Zugabe von 3 Tropfen 0,15*M* Kalium-*t*-butylat-Lösung pro 3 ml Messlösung): 278 (15300); (nach Zugabe von 3 Tropfen Trifluoressigsäure pro 3 ml Messlösung): 321 (25000). – IR. (CHCl₃): u.a. 3000–2400m, 1740s, 1610s, 1580m, 1460w cm⁻¹. – NMR. (60 MHz, CDCl₃): 1,32 (*t*, *J* ~ 7 Hz, 3H); 2,1–2,7 (*m*, überlagert von –CH₃-Singulett bei 2,51; total 5H); 3,44 (triplettoides *m*, *J* ~ 8 Hz, 2H); 3,8–4,5 (*m*, überlagert von –OCH₂-Quadruplett (*J* ~ 7 Hz) und –SCH₂COO-Singulett, total 6H); 7,20 (*s*, 1H); 12,7 (breites N–H-Signal, 1H). – MS.: u.a. 227 (*M*⁺ – HBr/7), 182 (5), 142 (6), 141 (12), 140 (*M*⁺ – HBr, –CH₂COOC₂H₅/100), 109 (5), 108 (48).

4.1. *Kontraktionsversuche mit dem vinylogenen Iminothioester 11*. Für die Kontraktionsversuche wurde die freie Base des vinylogenen Iminothioesters **11** eingesetzt. Diese wurde durch Extraktion einer Lösung des Hydrobromids **10** in Methylenchlorid mit eiskühler Kaliumhydrogencarbonatlösung, Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels im RV. erhalten. – UV. wie bei **10**. – IR. (CHCl₃): 1730s, 1615m, 1585m, usw. Die Base erwies sich als wenig stabil (Braunfärbung an der Luft) und insbesondere als hydrolyseempfindlich. Kontraktionsversuche wurden unter den folgenden Reaktionsbedingungen durchgeführt: a) Benzol/Rückfluss; b) Benzol/Trifluoressigsäure/Rückfluss; c) Benzol/Triphenylphosphin/Trifluoressigsäure/Rückfluss; d) Benzol/Triphenylphosphin/Kalium-*t*-butylat/Rückfluss; e) Triäthylphosphit/80°; f) Triäthylphosphit/Triäthylamin/80°; g) Xylol/Triphenylphosphin/Kalium-*t*-butylat/140°. Unter diesen Bedingungen wurde im UV.-Spektrum stets nur die Absorptionsbande des Edukts (270 nm basisch resp. 321 nm sauer) beobachtet.

⁸⁾ Bromessigsäure-äthylester, *Fluka* purum, destilliert unter Stickstoff, Sdp. 49°/11 Torr.

5. 1,6-Trimethylen-3-methoxycarbonyl-4-methyl-2-pyridon (**9**). – 5.1. Via vinyloges Thioamid **5**. Kondensation des vinylogen Thioamids mit Methyljodid: 424 mg (3 mmol) vinyloges Thioamid **5** wurden bei 0° in 5 ml Methyljodid (dest.) gelöst und unter Stickstoff bei RT. gerührt. Nach ca. $\frac{1}{2}$ Min. begannen gelbliche, nadelförmige Kristalle auszufallen. Nach 30 Min. wurde der Niederschlag durch Zugabe von 25 ml Äther vervollständigt, das Lösungsmittelgemisch abpipettiert und der Rückstand mit wenig Äther gewaschen. Nach 2 Std. Trocknung bei RT./0,02 Torr blieben 866 mg (ca. 100% bzgl. **5**) leicht gelbliches Hydrojodid **15** vom Smp. 126–129° und 187–189° (Die Substanz wird nach dem ersten Schmelzen sofort wieder fest und zeigt einen zweiten Smp. unter Zersetzung). Zur Charakterisierung gelangte eine 4mal aus Aceton/Hexan umkristallisierte Probe. Die schwach gelblichen Nadeln hatten nach dem Trocknen (RT./0,002 Torr/48 Std.) einen Smp. von 130–132° und 188–190° unter Zersetzung. – UV. (in CH₃OH, nach Zugabe von 3 Tropfen 0,15M Kalium-*t*-butylat pro 3 ml Messlösung): 288 (14500); (CH₃OH, nach Zugabe von 1 Tropfen Trifluoressigsäure pro 3 ml Messlösung): 338 (21000). – IR. (CHCl₃): u.a. 3250–2600 m (N–H, breit), 1610s, 1555s, 1425 m. – NMR. (60 MHz, CDCl₃): 2,1–2,8 (*m*, überlagert von 2 CH₃-Singulett bei 2,52 und 2,66, total 8H); 3,44 (triplettoides *m*, *J* ~ 8 Hz, 8H); 4,06 (triplettoides *m*, *J* ~ 8 Hz, 2H); 7,18 (*s*, 1H); 11,3 (breites N–H-Signal/1 H). – MS.: u.a. 155 (*M*⁺–HJ, 2), 142 (7), 141 (12), 140 (*M*⁺–HJ, –CH₃, 100), 128 (63), 127 (29), 112 (16), 108 (22).

C₈H₁₄JNS Ber. C 33,93 H 4,98 J 44,82 N 4,95 S 11,32%
Gef. „ 33,95 „ 4,98 „ 44,76 „ 4,85 „ 11,42%

Freisetzen des vinylogen Iminothioesters **16**: 866 mg (3,04 mmol) rohes Hydrojodid **15** wurden in 50 ml Methylenchlorid gelöst, 2mal mit je 30 ml gesättigter Kaliumhydrogencarbonatlösung und einmal mit 30 ml gesättigter Kochsalzlösung geschüttelt. Die wässrigen Phasen wurden 2mal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei 30° im RV. entfernt. Nach 1 Std. Trocknung bei RT./0,02 Torr resultierten 456 mg (98% bzgl. **15**) eines rotbraunen Öles (vinyloger Iminothioester **16**).

Eine Probe eines anderen Ansatzes wurde dickschichtchromatographiert (Silicagel, Aceton/Methanol 3:1) und anschliessend im Kugelrohr destilliert (70°/0,05 Torr). Es resultierte ein hellgelbes Öl von $n_D^{20} = 1,5720$, das sich bei RT. schon nach kurzer Zeit dunkel färbte. – IR. (CHCl₃): u.a. 1615s, 1585s, 1430s, 1335 m cm⁻¹.

Kondensation mit Malonester: In einem 10 ml Rundkolben wurden 2 g (ca. 15 mmol) Malonsäuredimethylester (dest. über Sikkon) und 233 mg (1,5 mmol) roher vinyloger Iminothioester **16** zusammengegeben und unter Stickstoff und Rühren mit 3,36 ml (1,65 mmol) einer 0,492M Lösung von Kalium-*t*-butylat in *t*-Butylalkohol versetzt. Dabei fiel das farblose Kaliumsalz des Malonesters aus. Das Gemisch wurde auf 130° erhitzt und bei dieser Temperatur während 12 Std. unter Stickstoff gerührt. Hierauf war im DC. (Silicagel, Aceton) kein Edukt (Rf ca. 0,24) mehr zu erkennen. Der überschüssige Malonester wurde bei 0,01 Torr/50° entfernt (Dauer ca. 30 Min.), der braune Rückstand in wenig Methanol aufgenommen und durch Watte filtriert. Das Filtrat wurde auf ca. 1 ml eingengt, auf zwei Dickschichtplatten (Silicagel, Merck) aufgetragen und mit Aceton als Laufmittel chromatographiert. Nach Eluieren der Hauptzone mit Methanol und Entfernen des Lösungsmittels im RV. resultierten 235 mg (74% bzgl. **5**) kristallines, dünn-schichtchromatographisch einheitliches Pyridon **9** vom Smp. 124–125°. Dieses Material war IR.- und NMR.-spektroskopisch mit dem Analysenmaterial identisch. Durch Sublimation im Gradientenrohr bei 123°/0,01 Torr erhielt man 190 mg (60% bzgl. **5**) farbloses Pyridon **9** (Smp. 126–127°). Zur Charakterisierung gelangte eine 2mal sublimierte Probe vom gleichen Smp. – UV. (CH₃OH): 311 (7950), 236 (4350/Schulter). – IR. (CHCl₃): u.a. 1725s, 1655s, 1595s, 1550s, 1480w, 1445s. – NMR. (100 MHz, CDCl₃): 2,04–2,34 (*m*, CH₃-Singulett bei 2,26 + Quintuplett, *J* ~ 7 Hz; total 5H); 3,08 (*t*, *J* ~ 7 Hz, 2H); 3,91 (*s*, 3H); 4,12 (*t*, *J* ~ 7 Hz, 2H); 6,00 (*s*, 1H). – MS.: u.a. 208 (6), 207 (*M*⁺, 42), 177 (15), 176 (*M*⁺–OCH₃, 100), 175 (27), 150 (6), 149 (53), 148 (6). – DC.: Rf = 0,32 (Silicagel/Aceton).

C₁₁H₁₃NO₃ Ber. C 63,75 H 6,32 N 6,76% Gef. C 63,75 H 6,32 N 6,72%

5.2. Direkt aus vinylogem Amid **1**. 125 mg (1 mmol) vinyloges Amid **1** wurden bei RT. unter Argonatmosphäre in 1,5 ml einer 1M-Lösung ($\cong$ 1,5 mmol) von Triäthylxoniumtetrafluoroborat [5] in Methylenchlorid gelöst und 24 Std. stehen gelassen. Die Lösung wurde im RV. eingengt

und der schwach gelbe, ölige Rückstand 30 Min. bei RT./0,02 Torr getrocknet. Anschliessend wurde in 2 ml Malonsäuredimethylester (dest. über Sikkon) gelöst und unter Rühren mit 5 ml einer 0,72M ($\cong$ 3,6 mmol) Lösung von Kalium-*t*-butylat in *t*-Butylalkohol versetzt, wobei sich sofort ein farbloser Niederschlag (Kaliumsalz des Malonesters) bildete. Der überschüssige *t*-Butylalkohol wurde abdestilliert und das Reaktionsgemisch anschliessend unter Stickstoffatmosphäre und magnetischem Rühren 24 Std. auf 140° erhitzt. Dann wurde der Malonester bei 80°/0,02 Torr abdestilliert, der braune Rückstand fein vermörsert und mit ca. 100 ml Methylenchlorid extrahiert, der Extrakt filtriert, eingengt und auf zwei Dickschichtplatten (Alox neutral, Merck PF₂₅₄) mit Aceton/Essigester 1:1 chromatographiert. Durch Eluieren der Hauptzone mit Aceton konnten 105 mg schwach gelbes Produkt gewonnen werden. Dieses wurde aus Äther kristallisiert und bei 90°/0,005 Torr sublimiert. Es resultierten 89 mg (43% bzgl. 1) farbloses, dünnschichtchromatographisch einheitliches Pyridon **9** vom Smp. 125–126°. Nach UV-, IR- und NMR-Spektrum war dieses Produkt in jeder Beziehung identisch mit dem oben beschriebenen Analysenmaterial.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Roth, P. Dubs, E. Götschi & A. Eschenmoser, *Helv.* **54**, 710 (1971).
 [2] M. E. Wall, M. C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. McPhail & G. A. Sim, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 3888 (1966).
 [3] M. Shamma, D. A. Smithers & V. St. Georgiev, *Tetrahedron* **29**, 1949 (1973).
 [4] J. Renault, *C. r. Acad.* **232**, 77 (1951).
 [5] *Org. Synth.* **46**, 113 (1966).

166. Utilisation d'ylides du phosphore en chimie des sucres. XX¹⁾ Synthèse de sucres acétyléniques et réarrangement d'intermédiaires carbénoïdes ²⁾

Communication préliminaire³⁾

par Jean M. J. Tronchet, Alberto Gonzalez⁴⁾, Jean-Bernard Zumwald
 et Françoise Perret

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université,
 30, Quai Ernest Ansermet, 1211 Genève 4

(20. V. 74)

Summary. Two novel methods for the synthesis of terminal acetylenic sugars, both involving a chain extension by one carbon unit, are described. In the first procedure, an aldehydo-sugar is treated with dibromomethylenetriphenyl-phosphorane, then with *n*-butyllithium and finally with water. The second method involves an one-step reaction between an aldehydo-sugar and dimethyl diazomethylphosphonate. The acetylenic sugars obtained are valuable synthetic intermediates for the preparation of heterocyclic C-nucleosides by 1,3-dipolar cycloaddition reactions and some examples of syntheses of this type are described. Treatment of keto-sugars with dimethyl diazomethylphosphonate led to an intermediate carbenoid species which reacted by insertion into a C—H bond in one case and underwent nucleophilic attack by a methoxy group in a second case.

La technique de synthèse de sucres acétyléniques terminaux la plus utilisée (cf. p. ex. [3]) consiste à traiter un dérivé de sucre possédant un centre électrophile –

¹⁾ XIXème communication, v. [1].

²⁾ Communication considérée également comme la XVIIIème de la série «Dérivés C-glycosyliques». XVIIème communication, v. [2].

³⁾ Une communication plus détaillée paraîtra ultérieurement.

⁴⁾ Chercheur invité 1973, adresse permanente: Universidad de Navarra, Facultad de Farmacia.