

Über eine innere und eine äussere Entropie als Ursache der Steuerung chemischer, biologischer und sozialer Prozesse *,** [1]

H. Schaltegger ***

Institut für Organische Chemie der Universität Bern

Summary

The internal entropy $dS_i = dA/T_i$ is a measure for the internal spreading of interactions in condensed systems. The external entropy $dS_e = dQ/T_e$ is a measure for the external spreading of particles in expanded systems. The internal temperature T_i and the external temperature T_e have both the dimension of an energy density. By the existence of an internal and an external entropy life appears as a very probable state, thermodynamically stable, but kinetically unstable.

1. Innere Entropie in biologischen Systemen

1973 haben wir, ausgehend von Lernprozessen, über eine Entropie berichtet [2], welche Eigenschaften der

Entropie der Thermodynamik hat, aber nicht durch Expansion, sondern durch Kondensation (von Umweltreizen als «Umweltgas») vermehrt wird. Es stellt sich nun die Frage, welchen Platz nimmt diese interne oder innere Entropie innerhalb unserer physikalisch-chemischen Naturgesetze ein?

2. Einteilchen/Vielteilchen-System [3], Potentialkurve mit Minimum, Bindungsenergie als virtuelle Kompressionsarbeit (= Strukturarbeit)

Die Bindung zwischen Nukleonen, Atomen oder Molekülen: Monomer-, Polymer-, Sekundär- und Tertiärstrukturen, folgt einem Potentialverlauf mit Minimum. Da dieses Prinzip auf der Kernebene, chemischen und zwischenmolekularen Ebene gilt, so würde man daraus ableiten, dass es sich um eine fundamentale Eigenschaft

* Eingegangen am 28. November 1975

** Über das Verhalten von Vielteilchensystemen: 3. Mitteilung [2]

*** Prof. H. Schaltegger, Institut für Organische Chemie der Universität Bern, Länggassstrasse 7, CH-3012 Bern

von Vielteilchensystemen handelt. Es wird deshalb die Annahme gemacht, dass höher organisierte Teilchen [3] auf biologischer und sozialer Ebene nach dem gleichen Potentialverlauf mit «Energiminimum» entstehen können (Abb. 1).

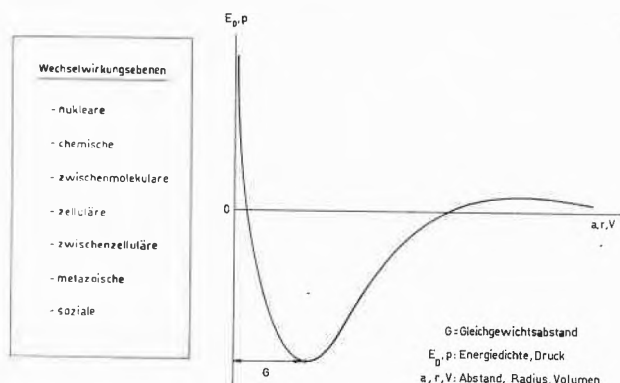


Abb. 1: Potentialverlauf für die isotherm-isobare Assoziation, chemische und quasichemische [7] Reaktion in Vielteilchensystemen zu neuen Einzelteilchensystemen unter Wärmeabfuhr, wobei vom System die gleich grosse Menge virtuelle Kompressionsarbeit aufgenommen wird, so dass gilt $(U)_{p,T} = \text{konst.}$, E_D nimmt zu

Für gewöhnlich werden Massendefekt, Bindungsenergie, Bildungsenthalpie, Assoziationsenergie, Reaktionswärme, Gitterenergie, Verdampfungswärme, Umwandlungswärme, Konformationsenergie, Mesomerieenergie usw. als eine jeweils vom System abgegebene bzw. aufgenommene Wärme angesehen und berechnet.

Man kann aber auch sagen, für die Bindung der Teilchen ist eine virtuelle Kompressionsarbeit vom System aufgenommen worden, die – umgekehrt – bei der Dissoziation des Systems als virtuelle Expansionsarbeit abgegeben wird [4]. Das System wird bei seiner Bildung bzw. Dissoziation somit nicht energieärmer, sondern seine Energie bleibt konstant. Es ändert nur seine Energiedichte bei dieser virtuellen isotherm-isobaren Kompression bzw. Expansion unter Phasenumwandlung.

3. Definition der inneren Entropie, der Strukturarbeit und der Emissionsarbeit

Aufgrund der vorhin gemachten Aussage kann man nun statt von einem Wärmeumsatz bei chemischen und namentlich bei biologischen Vorgängen zweckmässig von einem «Strukturumsatz» sprechen und damit ausdrücken, dass es sich bei Reaktionen mit $-\Delta G$ um die Bildung von Systemen höher organisierter Struktur handelt: Moleküle aus Atomen, Kristalle aus Molekülen, Biopolymere und deren höhere Strukturen aus Monomeren usw. (Tabelle 1). Die dabei umgesetzten Arbeiten sind: die aufgenommene Strukturarbeit und die vom System abgegebene Emissionsarbeit.

Bei der Kondensation von Wasserdampf zu Eiskristallen z.B. wird zwar Verdampfungswärme frei, aber gleichzeitig wird um den gleichen Betrag Strukturarbeit (in Form «virtueller Kompressionsarbeit») geleistet. Die Strukturarbeit enthält als Kapazitätsterm die in-

Tabelle 1: Isotherm-isobare Phasenumwandlungen von Vielteilchensystemen auf chemischer, biologischer und sozialer Wechselwirkungsebene: Kondensation, Kompression, Assoziation, Expansion, Emission, chemische Reaktion, usw. [10]

$U = A + Q$	$(U_{p,T} = 0$	$A = -Q$
Innere Entropie	Äussere Entropie	
$dS_i = \frac{dA_{lat}}{T_i}$	$dS_e = \frac{dQ_{lat}}{T_e}$	
nimmt zu durch «Energieverdichtung»	nimmt zu durch «Energiezerstreuung»	
Strukturarbeit $A^S = T_i \Delta S_i$ («Selbstorganisationsarbeit»)	Emissionsarbeit $A^E = T_e \Delta S_e$ («Desorganisationsarbeit»)	
Für isotherm-isobare Phasenumwandlung: $T_i \Delta S_i + T_e \Delta S_e = 0$		
U = Gesamtenergie; A_{lat} = latente Arbeit; Q_{lat} = latente Wärme		
T_i = innere Temperatur (als Energiedichte: Wechselwirkungsenergie pro Volumeneinheit kondensierter Materie) [5]		
T_e = äussere Temperatur, als Wärmegrade messbar, ist sie physikalisch ebenfalls eine Energiedichte (= kinetische Energie pro Volumeneinheit expandierter Materie) [5]		

nere Entropie. Die innere Entropie ist ein Mass für die innere Ausbreitung von Wechselwirkungen in kondensierten Systemen, während die äussere Entropie ein Mass für die äussere Ausbreitung von Teilchen in expandierten Systemen ist [11]. Die innere Entropie nimmt bei allen Verdichtungs-, Kompressions-, Konzentrations- und Kondensationsprozessen zu. Die äussere Entropie nimmt bei allen Expansions-, Zerstreuungs-, Verdünnungs- und Auflösungsprozessen zu [6]. Die äussere Entropie ist der Kapazitätsterm der Emissionsarbeit. Unter Emissionsarbeit sei diejenige Arbeit verstanden, welche allgemein bei Abbau- und Zerfallvorgängen oder bei Phasenübergängen fest/flüssig/gasförmig (z. B. als Verdampfungswärme) verbraucht wird. So kann man die Verdampfung einer Flüssigkeit als Molekül-Emission bezeichnen. Der Ausdruck Emissionsarbeit wurde gewählt, weil er besonders bei biologischen und sozialen Prozessen sehr zweckmässig erscheint.

4. Gleichgewichte, 2. Hauptsatz und «Wärmetod»

Es lassen sich nun folgende drei Gleichgewichte definieren (Tabelle 2):

- Ein statisches in der Nähe von $T = 0$, für gewöhnlich als «inneres Gleichgewicht» bezeichnet. Es ist gekennzeichnet durch eine maximale innere Entropie der kondensierten Materie, d. h. durch eine maximale dreidimensionale Ausbreitung innerer Wechselwirkungen.
- Ein dynamisches Gleichgewicht (chemisches Gleichgewicht) bei mittleren Temperaturbereichen und etwa gleich grossen Beträgen an innerer und äusserer Entropie, und schliesslich noch
- ein weiteres statisches Gleichgewicht (expandierte Materie bei hoher Temperatur). Als «äusseres Gleichgewicht» ist es gekennzeichnet durch eine maximale äussere Ausbreitung materieller Teilchen (maximale äussere Entropie).

Tabelle 2: Gleichgewichte [8]

Statisches = Inneres Gleichgewicht	Dynamisches = Chemisches Gleichgewicht	Statisches = Äusseres Gleichgewicht
$S_i \gg S_e$	$S_i = S_e$	$S_i \ll S_e$
$S_g \sim S_i$	$S_g = S_i + S_e$	$S_g \sim S_e$
$T_e \rightarrow 0$	$T_e \sim T_i$	$T_e \rightarrow \text{hoch}$
$T_i \rightarrow \text{hoch}$	mittlerer Temperaturbereich	$T_i \rightarrow 0$
$\Delta G' = -\Delta H + 0$ (3. Hauptsatz)	$0 = -\Delta H + T\Delta S$ chemisches Gleichgewicht	$\Delta G' = 0 + T\Delta S$ Spiegelbild zum 3. Haupt- satz
$\Delta G' = -\Delta H$	$\Delta G' = 0$	$\Delta G' = T\Delta S$

Zusammenhang zwischen

$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ einerseits, $A^S = T_i\Delta S_i$ und $A^E = T_e\Delta S_e$ anderseits

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \cdot (-1) \rightarrow \Delta G' = T_i\Delta S_i + T_e\Delta S_e$$

wobei $\Delta G' = -\Delta G$; $T_i\Delta S_i = -\Delta H$ und $T_e\Delta S_e = T\Delta S$

$$-\Delta G = \Delta G' = \begin{matrix} \text{Rest-Strukturarbeit (+ } \Delta G') \\ \text{Rest-Emissionsarbeit (- } \Delta G') \end{matrix}$$

$$-\Delta H = A^S = \text{Strukturarbeit; } T\Delta S = T_e\Delta S_e = A^E = \text{Emissionsarbeit}$$

Es tritt nun die paradoxe Situation auf, dass zwei gleich wahrscheinliche, aber entgegengesetzt gerichtete Zustände wiederum unwahrscheinlich werden. Bekanntlich impliziert der Entropiebegriff in der Thermodynamik eine bevorzugte Zeitrichtung. Diese Nicht-Umkehrbarkeit der Vorgänge steht im Widerspruch zur Reversibilität der Vorgänge in der Mechanik und der Himmelsmechanik. Durch die beiden Entropien [5], die innere und die äussere, werden die Prozesse hochsymmetrisch. Trotzdem herrscht aber im echten chemischen Gleichgewicht ein Entropiemaximum, und der 2. Hauptsatz hat seine volle Gültigkeit. Die Gesamtentropie S_g als die Summe der beiden Entropien (Tabelle 2) entspricht genau der Vorstellung von Boltzmann. Dass ein Wärmegleichgewicht nicht in alle Ewigkeit bestehen bleibt, dafür sorgen beide Entropien. Der Grund, warum fortwährend Prozesse ablaufen, auch endotherme, mag in zwei Eigenschaften der Entropien begründet sein.

Gründe für den fortwährenden Ablauf von Prozessen:

- I. S_i und S_e sind antisymmetrisch gleichwahrscheinliche Zustände. Ein Prozess, in welchem eine der beiden Entropien Null wird, ist sehr unwahrscheinlich.
- II. S_i und S_e erzeugen einander: Zunahme von S_i oder S_e im System führt zur Zunahme von S_e oder S_i in der Umgebung.

Aus I und II folgt:

1. Alle Prozesse streben einer maximalen Gesamtentropie zu ($S_g = \max$, dynamisches Gleichgewicht) als dem thermodynamisch wahrscheinlichsten Zustand, in welchem $S_i \sim S_e$ wird (Abb. 2). – Die Gesamtentropie nimmt daher fortwährend zu, und trotzdem herrscht Reversibilität ($S_i + S_e = 0$).

2. Die «Selbstorganisation der Materie» $A^S = T_i\Delta S_i$ und die «Desorganisation der Materie» $A^E = T_e\Delta S_e$. Es sind freiwillige Prozesse, weil die Gesamtentropie zunimmt.
3. Dass sich beide Entropien gegenseitig erzeugen und dass bei einem Prozess immer beide Entropien zunehmen, die innere und die äussere, erkennt man am hierarchischen Aufbau der biologischen Systeme in der Evolution (Phylogenie im Tierreich) [7].
4. Das Auftreten von Ursache/Wirkung-Beziehungen (sogenannte «Suchlaufprozesse», nach unserer Terminologie «SASA-Prozesse» (= Störung/Ausgleich/Störung/Ausgleich ... -Prozesse) $T_eS_i = T_iS_e = \text{konst}$ (Störungsarbeiten).
5. Auftreten kooperativer Effekte durch T_i und S_i : Ausbreitung innerer Wechselwirkung in kondensierter Materie: Molekül, Kristall, Zelle, Gewebe, Mehrzeller, Sozietät [9].

5. Leben ist ein sehr wahrscheinlicher Zustand

Mit Hilfe der beiden Entropien lässt sich nun die Existenz von Leben als echtes chemisches Gleichgewicht [1] verstehen. *Leben ist ein sehr wahrscheinlicher Zustand (Abb. 2) und darum thermodynamisch sehr stabil; Leben ist hingegen kinetisch instabil*, weswegen alle chemischen, biologischen und sozialen Prozesse fortwährend von einem dynamischen Gleichgewicht in ein anderes gleiten. Auf diese Weise können die unendlich vielen biologischen und sozialen Adaptations- und Lernprozesse, wie sie simultan und/oder nacheinander ablaufen, eine befriedigende Erklärung finden. Dabei spielt die innere Entropie eine überragende Rolle. Die nachfolgende Zusammenstellung (Tabelle 3) gibt einige Beispiele (siehe auch Tabelle 1 in [2]).

Gesamtwahrscheinlichkeit
zunehmend

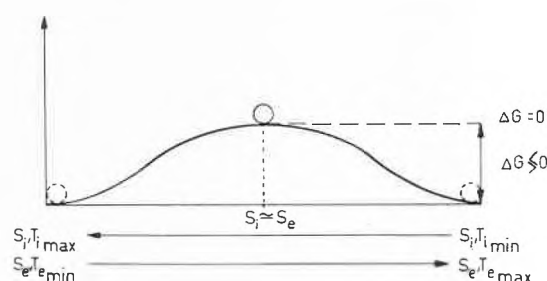


Abb. 2: Chemisches und quasichemisches [7] Gleichgewicht mit $S_g = \max$. Die Kugel im Maximum symbolisiert ein Einzelteilchen/Vielteilchensystem im thermodynamisch wahrscheinlichsten Zustand. Die perforierten Kugeln befinden sich in sehr unwahrscheinlichem Zustand (Fehlen von S_e oder S_i , statische Gleichgewichte)

Das vielleicht wichtigste chemische Beispiel für die Wirkung der inneren Entropie ist die Stoffumwandlung an sich. Der Übergang von Atomorbitalen zu Molekülorbitalen bei der Verbindungsbildung und die damit verbundenen Eigenschaftsänderungen unter Verlust der Individualität der Elemente demonstrieren die Ausbreitung der inneren Wechselwirkungen (S_i) unter

Tabelle 3: Die innere Entropie ist verantwortlich für Prozesse auf den unten angegebenen Wechselwirkungsebenen

Chemische Wechselwirkungsebene	Biologische Wechselwirkungsebene	Soziale Wechselwirkungsebene
Molekülentstehung	Lern- und Adaptionsprozesse	Anpassung, Lernen Nachahmung kreative Prozesse: Erfindungen
Stoffumwandlung an sich	Evolution	ausserbiologische Evolution (Technik)
Entmischungsvorgänge (Eutektikum) Kristallisationen	Differenzierungsvorgänge Gewebe-, Zell-, Organbildung Segregationsvorgänge	Assoziationsphänomene: Gruppen, Herden Gesellschaften Verstädterung

Energieausgleich. Jedes Bindungselektron hat seinen Wechselwirkungsraum um das ganze Molekülvolumen vergrössert.

Das adäquate Verhalten von Vielteilchensystemen auf biologischer und sozialer Ebene besteht ebenfalls in mehr oder weniger radikalen Eigenschaftsänderungen eines tierischen Organismus oder eines sozialen Gebildes beim Wechsel vom Vielteilchensystem zum Einzelteilchensystem oder umgekehrt. Dieser Wechsel von äusserer Ausbreitung von Teilchen (äussere Entropie) zur inneren Ausbreitung von Wechselwirkungen (innere Entropie) lässt sich auf biologischer und sozialer Ebene durch einen einzigen, schon sehr viel zitierten Satz charakterisieren, nämlich: «Das Ganze ist mehr als die Summe seiner Teile.» Die innere Ausbreitung von Wechselwirkungen zwischen einzelnen individuellen Zellen führt zu einem Verlust ihrer Individualität zugunsten einer neuen, eben der des ganzen Organismus als neues, übergeordnetes Einzelteilchen. Für die Organbildung gilt das gleiche. Viele einzelne spezialisierte

Zellen erfahren in der Evolution einen Zusammenschluss unter weitgehendem Verlust ihrer Individualität, indem sie durch Ausbreitung innerer Wechselwirkungen und gegenseitiger Adaptation ein Organ bilden [2, 7].

Anmerkungen und Literaturzitate

- 1 Referat, gehalten am 3. Oktober an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Aarau, Schweiz, 3. und 4. Oktober 1975.
- 2 Zweite Mitteilung: *Chimia* 27 (1973) 105–112.
- 3 Einteilchen/Vielteilchensystem bedeutet, dass die Assoziation von vielen Teilchen stets zu einem neuen höher organisierten Einzelteilchen führt.
- 4 In einer folgenden Mitteilung wird mit Hilfe eines «thermodynamischen Impulserhaltungssatzes» gezeigt, dass jeder Wärmeumsatz von einem Arbeitsumsatz (als echte oder virtuelle $p \cdot V$ -Arbeit) begleitet wird.
- 5 Die einzelnen Begriffe A_{lat} , S_e , S_i , T_e , T_i werden in späteren Abhandlungen eingehend behandelt und begründet, was hier aus Platzgründen unterbleiben muss.
- 6 Es scheint, dass unsere innere Entropie mit der Entropie der Anordnung (Konfigurationsentropie) und unsere äussere Entropie mit der «thermischen Entropie» von Denbigh identisch ist. Vgl. dazu K. Denbigh: «Prinzipien des chemischen Gleichgewichts», Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1959; siehe besonders die Seiten 47, 340 ff. So schreibt Denbigh S. 342: «Die beiden folgenden Definitionen sind von Nutzen $S_{config} \equiv k \ln \Omega_{config}$ und $S_{th} \equiv k \ln \Omega_{th}$. Damit ergibt sich für die Gesamtentropie $S = S_{config} + S_{th}$ ».
- 7 Über den periodischen Aufbau chemischer, biologischer und sozialer Systeme (Über das Verhalten von Vielteilchensystemen, 4. Mitteilung). Druck in Vorbereitung.
- 8 Für Systeme, die weiter entfernt vom chemischen Gleichgewicht sind, lässt sich noch ein indifferentes Gleichgewicht definieren: $T_i \Delta S_i + T_e \Delta S_e - \Delta G' = 0$.
- 9 Bei kooperativen Effekten geht es immer um die Vermehrung der Zahl der Realisierungsmöglichkeiten eines Mikrozustandes, wodurch der Makrozustand wahrscheinlicher wird.
- 10 Siehe «Schlussbemerkung» S. 401 in H. Schaltegger: «Versuch zu einer allgemeinen Theorie der chemisch-elektrisch-mechanischen Informationsübertragung im tierischen Organismus», *Chimia* 20 (1966) 197, 237, 389.
- 11 Entropie ist Volumen, Ausbreitung und nicht Unordnung [4].

Studien zur Synthese von Vernolepin*

R. Scheffold**, L. Révész, J. Aebersold und A. Schaltegger
Institut für Organische Chemie der Universität Bern

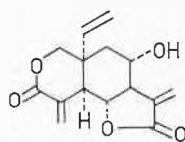
Summary

1-Hydroxymethyl-1-vinyl-3,5-dioxo-cyclohexane **3** is considered as the key intermediate in a synthesis of vernolepin **1**. Starting from 3,5-dimethoxybenzoic acid, this ring B precursor **3** was synthesized in a sequence of seven steps with an over-all yield of 35%. Annellation of the α -methylene- γ -lacton ring C is easily achieved by condensation of **3** with pyruvic acid, followed by dehydration.

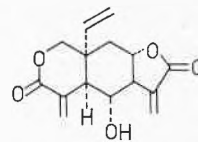
* Eingegangen am 28. November 1975

** Prof. R. Scheffold, Institut für Organische Chemie der Universität Bern, Erlachstrasse 9a, CH-3012 Bern

Auf der Suche nach neuen Tumoringhibitoren pflanzlichen Ursprungs isolierten Kupchan und Mitarbeiter [1, 2] 1968 zwei Sesquiterpendilactone, Vernolepin **1** und Vernomenin **2** aus den Blättern der abessinischen Pflanze *Vernonia hymenolepis*.



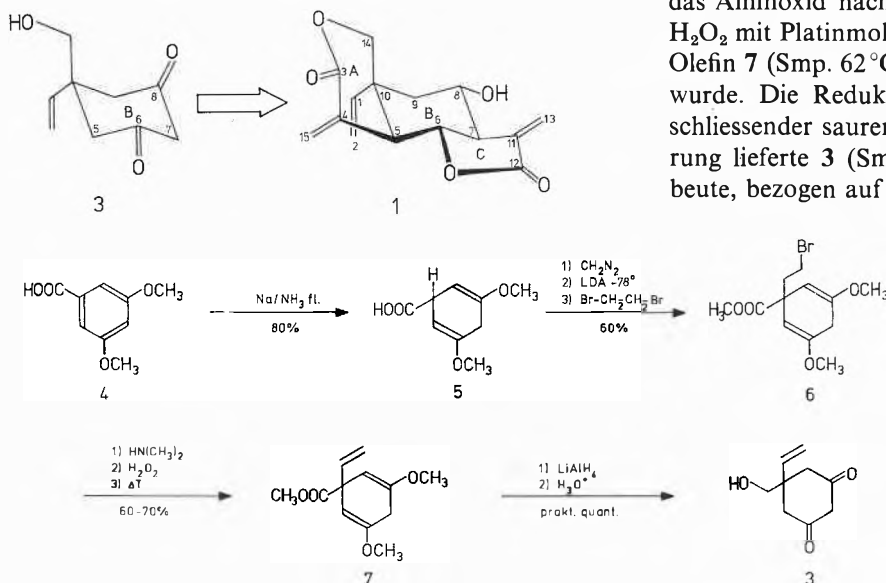
1



2

Das durch Röntgenstrukturanalyse in seiner relativen Konfiguration aufgeklärte [1, 3] Vernolepin **1** besitzt interessante biologische Aktivitäten [4–7], bemerkenswert ist besonders seine In-vivo-Antitumorwirkung [8]. Diese Eigenschaften wie auch die faszinierende Stereochemie und Häufung verschiedenster funktioneller Gruppen in der Molekel liessen Vernolepin **1** zum verlockenden Synthesziel mehrerer Forschungsgruppen werden. Modellstudien zum Aufbau geeigneter Vorläufer der bizyklischen Partialstruktur der Ringe A und B veröffentlichten Grieco [9], Marshall [10], Heathcock [11] und Danishefsky [12]¹. Parallel wurden durch Arbeiten von Grieco und Mitarbeitern [15] die an sich schon beträchtlichen Kenntnisse über die Synthese von α -Methylen-lactonen [16] wesentlich erweitert¹.

Auf der Suche nach einer möglichst leistungsfähigen Synthese des natürlichen (+)-Vernolepin verfolgen wir eine Strategie, die soweit wie immer möglich bilateral symmetrische Zwischenprodukte vorsieht. Einer der einfachsten noch achiralen Vorläufer von Ring B ist das Cyclohexanderivat **3** mit den beiden Sauerstoff-funktionen an C (6) und C (8) sowie der Hydroxymethyl- und Vinylgruppe an C (10).



Schema 1: Synthese von 1-Hydroxymethyl-1-vinyl-3,5-dioxocyclohexan

Ausgehend von **3** sind folgende, im Prinzip lösbar scheinende Probleme zu bewältigen:

- Einführung der Dreikohlenstoff-Kette in C (7), formal durch Kondensation von **3** mit Brenztraubensäure.
- Asymmetrisch induzierte Lactonisierung unter Bildung des am C (13) geschützten Lactonrings C.
- Stereospezifische Reduktion der verbleibenden Carbonylgruppe an Ring B, wobei das einzuführende H

und die Hydroxymethylgruppe an C (10) cis zu stehen haben.

- Einführung der Dreikohlenstoff-Kette in C (5), vorgesehen als intramolekulare Kondensation eines Esters der OH-Gruppe an C (14) mit einer geeignet funktionalisierten Propionsäure.

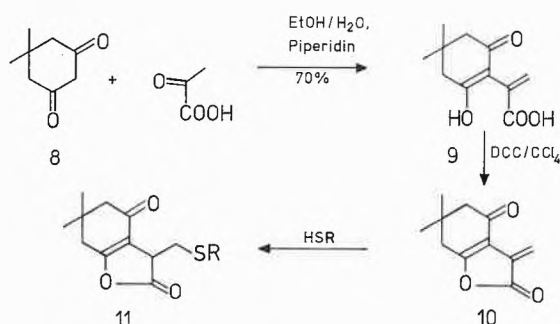
Die Synthese des strategischen Zwischenprodukts, 1-Hydroxymethyl-1-vinyl-3,5-dioxocyclohexan **3** geht aus von der billig käuflichen 3,5-Dimethoxybenzoesäure **4** (vgl. Schema 1). In Analogie zu bestehenden Vorschriften [17] wurde **4** nach Birch zur 1,4-Dihydroxybenzoesäure **5** (Smp. 103°C) reduziert (80%). Zur Einführung der Vinylgruppe am C (1) wurde der aus **5** mit Diazomethan hergestellte Methylester (Smp. 36°C) bei –78°C mit Lithium-diisopropylamid in THF-HMPA deprotoniert [18] und mit 1,2-Dibromäthan in das β -Bromäthyl-Derivat **6** (Smp. 58°C) übergeführt (60%). Da die Elimination von HBr nach mehreren bekannten Verfahren Schwierigkeiten bereitete, wurde der Weg über die Cope-Elimination des Aminoxids beschritten. Dazu wurde **6** vorerst mit Dimethylamin in Methanol während 6 Tagen bei Raumtemperatur stehen gelassen, das so gewonnene tertiäre Amin mit H_2O_2 oxydiert und das Aminoxid nach Zersetzung des Überschusses von H_2O_2 mit Platinmohr im Vakuum destilliert, wobei das Olefin **7** (Smp. 62°C) in 70% (bezogen auf **6**) erhalten wurde. Die Reduktion mit $LiAlH_4$ in THF mit anschließender saurer Hydrolyse der Vinyläthergruppierung lieferte **3** (Smp. 180°C d.) in 35% Gesamtausbeute, bezogen auf **4**.

¹ Kürzlich wurde in zwei Vorträgen von Grieco [13] die Synthese von 8-Desoxy-vernolepin behandelt. In einem weiteren Referat wurde von Danishefsky [14] der «Diels-Alder-Approach» zur Synthese von Vernolepin-Vorläufern vorgestellt.

Orientierende Studien zur Einführung der Dreikohlenstoff-Kette in ein 1,3-Diketon wurden an Dimedon **8** durchgeführt (siehe Schema 2). Obwohl Kondensationen von Dimedon **8** mit Aldehyden gut untersucht wurden [19], ist über entsprechende Reaktionen mit Ketonen sehr wenig bekannt. Wir fanden, dass weder nach Umsetzung von **8** mit Brenztraubensäure unter üblichen Bedingungen der Knoevenagel-Kondensation [19] noch in 80%iger Phosphorsäure [20] die erwünschte α -Methylencarbonsäure **9** isoliert werden konnte. Wurde die Kondensation jedoch in Wasser-Äthanol bei 80°C und allenfalls in Gegenwart von sehr wenig Piperidin durchgeführt, so bildete sich in über 70% das angestrebte Acrylsäure-Derivat (Smp. 140°C

d.) der Konstitution **9**. Diese Säure lactonisiert mit DCC rasch und quantitativ zum thermisch instabilen α -Methylen- γ -lacton **10**.

Thiole lassen sich basenkatalysiert glatt an **10** addieren. Dies steht im Einklang mit entsprechenden Erfahrungen an Vernolepin [21]. Da die Thiolgruppierung nach mehreren Verfahren leicht eliminierbar ist und zudem Träger chiraler Information sein kann, stellt sie eine ideale Schutzgruppe dar. Die durch Triäthylamin katalysierte Addition von Thiophenol an die Säure **9** liefert in hoher Ausbeute erst die entsprechende Mercaptosäure (Smp. 199°C), welche anschliessend mit DCC quantitativ das Mercaptolacton **11** ($R = C_6H_5$) vom Smp. 69 bis 71°C liefert.



Schema 2: Einführung der Dreikohlenstoff-Kette in Dimeidon **8**

Das an der Modells substanz **8** studierte Verfahren lässt sich, wie wir kürzlich berichteten [22], mit Erfolg auf die Einführung der Dreikohlenstoff-Kette in den Vernolepin-Vorläufer **3** übertragen.

Diese Arbeit wurde durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Projekt 2.0410.73, unterstützt.

Literaturverzeichnis

- 1 S. M. Kupchan, R. J. Hemingway, D. Werner, A. Karim, A. T. Mc-Phail und G. A. Sim: J. Amer. Chem. Soc. 90 (1968) 3596.
- 2 S. M. Kupchan, R. J. Hemingway, D. Werner und A. Karim: J. Org. Chem. 34 (1969) 3903.
- 3 A. T. Mc-Phail und G. A. Sim: J. Chem. Soc. (B) 198 (1971).
- 4 L. Sequeira, R. Hemingway und S. M. Kupchan: Science 161 (1968) 789.
- 5 S. M. Kupchan, D. C. Fessler, M. A. Eakin und T. J. Giacobbe: Science 168 (1970) 376.
- 6 R. L. Hanson, H. A. Lardy und S. M. Kupchan: Science 168 (1970) 378.
- 7 C. H. Smith, J. Larner, A. M. Thomas und S. M. Kupchan: Biochim. Biophys. Acta 276 (1972) 94.
- 8 S. M. Kupchan, M. E. Eakin und A. M. Thomas: J. Med. Chem. 14 (1971) 1147.
- 9 P. A. Grieco und K. Hiroi: Tetrahedron Letters 1973, 1831; P. A. Grieco, J. J. Reap und J. A. Noquez: Synthetic Comm. 5 (1975) 155.
- 10 J. A. Marshall, C. T. Buse und D. E. Seitz: Synthetic Comm. 3 (1973) 85; J. A. Marshall und D. E. Seitz: ibid. 4 (1974) 395; J. A. Marshall und D. E. Seitz: J. Org. Chem. 40 (1975) 534.
- 11 R. D. Clark und C. H. Heathcock: Tetrahedron Letters 1974, 1713; C. G. Chavdarian und C. H. Heathcock: J. Org. Chem. 40 (1975) 2970.
- 12 S. Danishefsky: Vortrag am 9th International Symposium on the Chemistry of Natural Products, Ottawa, Canada, June 24-28 (1974).
- 13 P. A. Grieco: Vortrag an der Herbstversammlung der Amer. Chem. Soc. Chicago (1975); P. A. Grieco, J. A. Noquez und Y. Masaki: Total Synthesis of Deoxyvernolepin, Vortrag am Chemical Congress of North American Continent, 30. 11. bis 5. 12. 1975.
- 14 S. Danishefsky, S. Etheredge, T. Kitahara und P. Schuda: A Diels Alder Approach to Vernolepin, Vortrag am Chemical Congress of the North American Continent, 30. 11. bis 5. 12. 1975.
- 15 P. A. Grieco und I. Hiroi: J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1972, 1317; P. A. Grieco und M. Miyashita, J. Org. Chem. 39 (1974) 120; P. A. Grieco, C. S. Pogonowski und S. Burke: ibid. 40 (1975) 543.
- 16 M. Petrzikla, D. Felix und A. Eschenmoser: Helv. Chim. Acta 56 (1973) 2950; B. M. Trost und N. Salzmann: J. Amer. Chem. Soc. 95 (1973) 6840; P. F. Hudrlik, L. R. Rudnick und S. H. Korzeniowski: ibid. 95 (1973) 6848. Vgl. auch die in diesen Arbeiten zitierte umfangreiche Literatur.
- 17 M. E. Kuehne und B. F. Lambert: J. Amer. Chem. Soc. 81 (1958) 4278.
- 18 O. L. Chapman und P. Fitton: J. Amer. Chem. Soc. 85 (1963) 41; R. J. Cregge, J. L. Herrmann, C. S. Lee, J. E. Richmann und R. H. Schlessinger: Tetrahedron Letters 1973, 2425.
- 19 G. Jones: Org. Reactions 15 (1967) 204.
- 20 R. Scheffold und P. Dubs: Helv. Chim. Acta 50 (1967) 798.
- 21 S. M. Kupchan, T. J. Giacobbe und J. S. Krull: Tetrahedron Letters 1970, 2859.
- 22 J. Aebersold, L. Révész und R. Scheffold: Vortrag an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, Aarau, 4. Oktober 1975.