
FORTSCHRITTE DER CHEMISCHEN FORSCHUNG

Herausgeber:

E. Heilbronner, Zürich

U. Hofmann, Heidelberg

Kl. Schäfer, Heidelberg

G. Wittig, Heidelberg

Schriftleitung:

F. Boschke, Heidelberg

8. BAND

1967

Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Die Fortschritte der chemischen Forschung

erscheinen zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden. Ihre Aufgabe liegt in der Darbietung monographischer Fortschrittsberichte über aktuelle Themen aus allen Gebieten der chemischen Wissenschaft. Die „Fortschritte“ wenden sich an jeden interessierten Chemiker, der sich über die Entwicklung auf den Nachbargebieten zu unterrichten wünscht.

In der Regel werden nur angeforderte Beiträge veröffentlicht, doch sind die Herausgeber für Anregungen hinsichtlich geeigneter Themen jederzeit dankbar. Beiträge können in deutscher, englischer oder französischer Sprache veröffentlicht werden.

Es ist ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophoto u. ä. von den Heften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Anschriften:

Prof. Dr. E. Heilbronner, CH-8006 Zürich, Universitätsstraße 6 (Organische Chemie)

Prof. Dr. U. Hofmann, 69 Heidelberg, Tiergartenstraße (Anorganische Chemie)

Prof. Dr. Kl. Schäfer, 69 Heidelberg, Tiergartenstraße (Physikalische Chemie)

Prof. Dr. G. Wittig, 69 Heidelberg, Tiergartenstraße (Organische Chemie)

Dipl.-Chem. F. Boschke, 69 Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 28-30 (Springer-Verlag)

Springer-Verlag

69 Heidelberg 1, Postfach 1780

Fernsprecher 49101

Fernschreib-Nr. 04-61 723

1 Berlin 31, Heidelberger Platz 3

Fernsprecher 8303 01

Fernschreib-Nr. 01-83 319

New York, N. Y. 10010, 175 Fifth Avenue

Fernsprecher 673-2660

Fernschreib-Nr. 0023-222 235

Inhaltsverzeichnis

8. Band

4. Heft

<i>H. Pracejus</i>	Asymmetrische Synthesen	493
<i>M. Hanack</i> und <i>H.-J. Schneider</i>	Umlagerungen von Homoallyl-, von Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen	554
<i>M. Hesse</i>	Das massenspektrometrische Verhalten quartärer Stickstoffverbindungen	608

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Heft berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Asymmetrische Synthesen

Dr. H. Pracejus

Deutsche Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Institut für Organische
Katalyseforschung, Rostock

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	493
2. Theoretische Voraussetzungen	495
3. Nichtkatalytische externe asymmetrische Synthesen	497
3.1. Additionen an die C=O-Doppelbindung	497
3.2. Additionen an die C=N-Doppelbindung	503
3.3. Additionen an die C=C-Doppelbindung	508
3.3.1. Knüpfung von C—H- und C-Heteroatom-Bindungen	508
3.3.2. Knüpfung von C—C-Bindungen	513
3.4. Weitere asymmetrische Additionsreaktionen	516
3.5. Asymmetrische Substitutionen an symmetrischen Zentralatomen	518
3.6. „Indirekte“ asymmetrische Synthesen durch Addition, Substitution oder Eliminierung	520
4. Katalytisch-asymmetrische Synthesen	522
4.1. Allgemeines	522
4.2. Homogene katalytisch-asymmetrische Synthesen	523
4.3. Heterogene katalytisch-asymmetrische Synthesen von niedermolekularen Verbindungen	531
4.4. Katalytisch-asymmetrische Synthesen bei Polymerisations- prozessen	533
4.5. Enzymatische katalytisch-asymmetrische Synthesen	535
5. Asymmetrie-Transfer-Prozesse	538
6. Absolute asymmetrische Synthesen	540
7. Ausblick auf eine quantitative Behandlung asymmetrischer Synthesen	541
8. Literatur	544

1. Einleitung

In den seit der Entdeckung der ersten asymmetrischen Synthese (161, 162) vergangenen 60 Jahren ist mehrfach zusammenfassend über Fortschritte auf diesem Gebiet [vgl. z.B. (41, 86, 87, 138, 170, 171, 178, 204, 235, 251)] berichtet worden. Systematische Untersuchungen in verschie-

denen Schulen sowie unsere rasch zunehmenden Kenntnisse über die wirkliche räumliche Form (Konfiguration und Konformation) organischer Moleküle haben in den letzten zwei Dezennien erstmals zu erfolgversprechenden Ansätzen geführt, die eine Deutung des sterischen Ablaufes asymmetrischer Synthesen erlauben. In der vorliegenden, etwa an den Bericht von *Ritchie (251)* (1947) anknüpfenden Übersicht soll versucht werden, diese Entwicklung zusammenhängend und kritisch zu beleuchten.

Abgrenzung und Gliederung des Problemkreises erfordern einige allgemeine Vorbemerkungen. Einer alten Definition von *Marckwald (162)* zufolge sollten als asymmetrische Synthesen nur solche Prozesse bezeichnet werden, welche „aus symmetrisch konstituierten Verbindungen unter intermediärer Benutzung optisch aktiver Stoffe, aber unter Vermeidung jedes analytischen Vorganges optisch aktive Stoffe erzeugen“. Diese Formulierung umschreibt auch heute noch das präparative Ziel einer asymmetrischen Synthese recht befriedigend. Für mechanistische Überlegungen ist es allerdings – wie schon *Prelog (235)* betonte – höchstens von untergeordneter Bedeutung, ob der optisch aktive Hilfsstoff, dem Marckwaldschen Postulat entsprechend, nach dem stereospezifischen Aufbau des neuen Asymmetriezentrums wieder aus dem Molekülverband entfernt wird oder nicht [„externe“¹ bzw. „interne“ asymmetrische Synthese, vgl. (251)], ob er lediglich als Katalysator wirkt („katalytisch-asymmetrische Synthese“, ein Spezialfall der externen asymmetrischen Synthese) oder ob er im Zuge der Reaktion unter Verlust der ursprünglichen optischen Aktivität abgebaut wird („Asymmetrie-Transfer-Prozesse“). Eng verwandt mit der echten asymmetrischen Synthese ist auch deren Umkehrung, also die stereospezifische Zerstörung von Asymmetrieelementen racemischer Substanzen, die man am besten als „asymmetrischen Abbau“ bezeichnet.

Der vorliegende Artikel wird sich im wesentlichen auf die Behandlung der externen und der katalytisch-asymmetrischen Synthese sowie der Asymmetrie-Transfer-Prozesse beschränken. Ferner soll kurz auf das Problem der „absoluten asymmetrischen Synthese“ (ohne optisch aktive Hilfsstoffe) eingegangen werden. Enzymatisch kontrollierte asymmetrische Synthesen können in diesem Rahmen nur an wenigen Beispielen beleuchtet werden.

¹ *Ritchie (251)* schlug hierfür den Ausdruck „eliminative asymmetric synthesis“ vor. Da der Begriff „Eliminierung“ heute einem völlig andersartigen Prozeß vorbehalten ist, sei hier „eliminative“ durch „extern“ ersetzt, wodurch betont werden soll, daß das induzierende und das neue Asymmetrieelement am Schluß der Reaktionsfolge nicht mehr im gleichen Molekül vorliegen.

2. Theoretische Voraussetzungen

Das Resultat einer asymmetrischen Synthese wird in der Mehrzahl der bekannten Fälle kinetisch kontrolliert. Das Mengenverhältnis der gebildeten stereoisomeren Reaktionsprodukte hängt also vom Verhältnis der Bildungsgeschwindigkeiten der Zwischen- oder Endprodukte ab und nicht (oder nur selten) von deren thermodynamischer Stabilität. Gewöhnlich mißt man die Spezifität einer asymmetrischen Synthese durch die optische Ausbeute p , die als prozentuale polarimetrische Reinheit des vom optisch aktiven Hilfsstoff abgetrennten, im Überschuß entstandenen Enantiomeren definiert ist:

$$p = \frac{[\alpha]_{\text{gemessen}}}{[\alpha]_{\text{ster. reines Prod.}}} \cdot 100 \%$$

Zwischen dem Mengenverhältnis $[R]/[S]$ ² der beiden nebeneinander anfallenden Stereoisomeren und p besteht die Beziehung

$$\frac{[R]}{[S]} = \frac{100 + p}{100 - p} \quad \text{oder} \quad \frac{[S]}{[R]} = \frac{100 - p}{100 + p},$$

je nachdem, ob die (*R*)- oder die (*S*)-Form dominiert.

Ist die das neue Asymmetrieelement aufbauende „spezifitätsbestimmende“ (aber nicht notwendigerweise geschwindigkeitsbestimmende) Teilreaktion irreversibel³, so gilt für die *RG*-Konstanten dieses Schrittes

$$\frac{k_R}{k_S} = \frac{[R]}{[S]}.$$

Nach dem Curtin-Hammett-Prinzip (77) sollte k_R/k_S im allgemeinen (vgl. dagegen S. 527) nur von der relativen Stabilität der beiden energieärmsten diastereomeren Übergangszustände abhängen, die im spezifitätsbestimmenden Akt der Bildung der (*R*)- bzw. (*S*)-Verbindung vorgelegt sind. Mit Hilfe der Eyring-Gleichung ergibt sich:

$$\ln \frac{k_R}{k_S} = - \frac{\Delta G_R^\ddagger - \Delta G_S^\ddagger}{RT} = - \frac{\Delta H_R^\ddagger - \Delta H_S^\ddagger}{RT} + \frac{\Delta S_R^\ddagger - \Delta S_S^\ddagger}{R}$$

² *R* und *S* symbolisieren die (*R*)- bzw. (*S*)-Form des Produktes. Hier und im folgenden wird die Chiralität (Konfiguration) in der Regel nach dem Cahn-Ingold-Prelog-System (57, 58) gekennzeichnet.

³ Im Falle einer Reversibilität ist das Resultat teilweise oder ganz thermodynamisch kontrolliert, worauf hier nicht eingegangen sei.

Hierbei sind

$$\Delta G_R^\ddagger - \Delta G_S^\ddagger, \Delta H_R^\ddagger - \Delta H_S^\ddagger \text{ und } \Delta S_R^\ddagger - \Delta S_S^\ddagger$$

als direkte Maße für die Differenzen der freien Enthalpie, der Enthalpie bzw. der Entropie zwischen den beiden genannten diastereomeren Übergangszuständen zu werten.

Im wesentlichen beschränkte sich die theoretische Behandlung asymmetrischer Synthesen bisher darauf, das Vorzeichen von $\Delta G_R^\ddagger - \Delta G_S^\ddagger$ oder auch von $\Delta H_R^\ddagger - \Delta H_S^\ddagger$ aus konformations-analytisch fundierten Betrachtungen über die sterischen Spannungen der möglichen Übergangszustände herzuleiten⁴. Da die Geometrie von Übergangszuständen keiner direkten Beobachtung und vorerst auch keiner exakten Berechnung zugänglich ist, muß man hierbei auf Modellvorstellungen zurückgreifen, deren Gültigkeitsbereich a priori nicht feststeht.

Das gebräuchlichste, auf *Cram* (74) und *Prelog* (234) zurückgehende Modell ist von *Dauben* (79) durch den Begriff „steric approach control“ umschrieben worden. Es hat die Vorstellung zum Inhalt, daß zwei miteinander reagierende Partner in ihren stabilsten Grundzustands-Konformationen in den spezifitätsbestimmenden Akt eingehen. Die Annäherung soll dabei bevorzugt so erfolgen, daß ein Minimum an sterischer Hinderung und zugleich ein Maximum an Überlappung zwischen den reagierenden Orbitals resultiert. Die Geometrie der im Übergangszustand miteinander kombinierten Spezies entspricht hierbei weitgehend derjenigen der Komponenten im Grundzustand.

Als Alternative hat *Dauben* zur Deutung des Verhaltens gewisser cyclischer Ketone (79) [vgl. auch (132, 133)] ein Modell mit „product development control“ postuliert. Diesem liegt die Annahme zugrunde, daß die Valenzen der Partner im Übergangszustand bereits weitgehend in Richtung auf ihre spätere Orientierung im Endprodukt hin deformiert sind. Von zwei diastereomeren Produkten sollte in diesem Falle das thermodynamisch stabilere zugleich kinetisch begünstigt sein, weil Übergangs- und Endzustände durch nahezu die gleichen sterischen Spannungen belastet sind.

Die beiden soeben formulierten Modelle beschreiben zweifellos Extremsituationen. Die wahre Geometrie der fraglichen Übergangszustände wird zwischen diesen beiden Extremen zu suchen sein. Für die Deutung asymmetrischer Synthesen scheinen sich Modelle mit „steric approach control“ in der Regel besser zu eignen als solche mit „product development control“, wobei gelegentlich kleinere Variationen unumgänglich

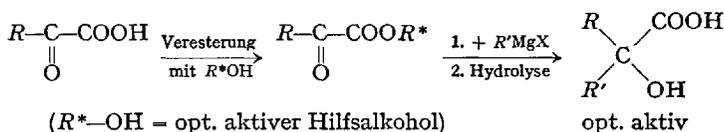
⁴ Über einen Ansatz zur quantitativen Behandlung des Problems vgl. Kap. 7.

sein dürften. Gegenwärtig liegen jedoch noch zu wenige systematische Untersuchungen vor, um theoretische Verallgemeinerungen zu rechtfertigen.

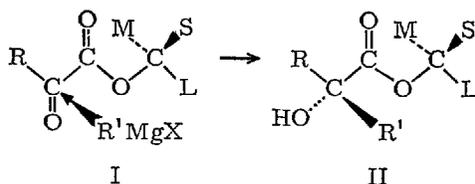
3. Nichtkatalytische externe asymmetrische Synthesen

3.1. Additionen an die C=O-Doppelbindung

Die bekannteste Reaktion dieser Art ist die asymmetrische Umsetzung der Ketogruppe von α -Ketosäureestern optisch aktiver Hilfsalkohole mit metallorganischen oder reduzierenden Agenzien, z. B. nach:

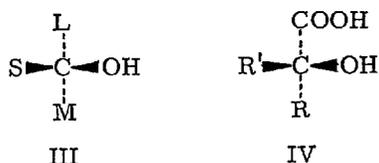


Das über diesen Reaktionstyp von *McKenzie* und Mitarbeitern in drei Jahrzehnten gesammelte experimentelle Material diente *Prelog* (80, 234, 235, 239, 240, 241, 244) als Grundlage für einen sehr fruchtbaren Versuch, den sterischen Reaktionsablauf an Hand von Konformations-Betrachtungen zu deuten. Im Sinne einer „steric approach control“ soll der nucleophile Angriff von Carbanionen (aus metallorganischen Verbindungen) auf das Carbonyl-C-Atom stets von derjenigen Seite des Substratmoleküls her bevorzugt erfolgen, die in der stabilsten Konformation am wenigsten sterisch behindert ist. Setzt man voraus, daß das Carbonyl-O-Atom wegen der bekannten Komplexbildung mit dem metallorganischen Reagenz besonders sperrig ist, so kommt hierfür nur die Konformation I in Frage⁵.



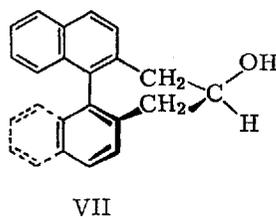
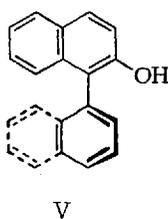
⁵ In der vorliegenden Arbeit werden aus der Zeichenebene nach vorn herausragende Valenzen keilförmig, nach hinten weisende dagegen gestrichelt dargestellt. Punktiierte Linien deuten dagegen H-Brücken oder Partialvalenzen in Übergangszuständen an. Die relative Größe der am Asymmetriezentrum haftenden Gruppen wird wie üblich durch *L* (large), *M* (media) und *S* (small) symbolisiert.

Da die „Vorderseite“ von I durch den kleinen Substituenten *S* (meistens H) weniger behindert ist als die durch *M* abgeschirmte Rückseite, erfolgt der nucleophile Angriff von *R'* vorwiegend „von vorn“. Von den beiden möglichen diastereomeren Hydroxyestern wird somit II kinetisch bevorzugt gebildet. Anders ausgedrückt: Ein optisch aktiver Hilfsalkohol der absoluten Konfiguration III führt zu einem Hydroxyester, dessen Verseifung eine α -Hydroxysäure der Konfiguration IV im Überschuß liefert.



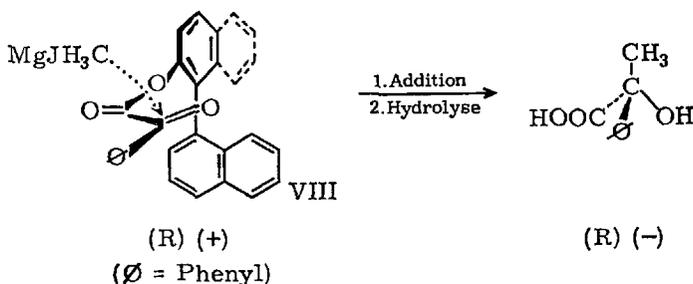
Die gleiche Beziehung besteht selbstverständlich zwischen den Antipoden von III und IV. Bei Hilfsalkoholen mit mehreren Asymmetriezentren ist das dem O-Atom direkt benachbarte asymmetrische C-Atom ausschlaggebend. Das Prelog'sche Modell stützt sich u. a. auf die Beobachtung, daß eine Vertauschung von *R* in der Ketosäure und *R'* im Organometall-Reagenz das Ergebnis der Reaktion umkehrt (250), was klar gegen eine „steric development control“ spricht. Es ist heute durch über 70 Beispiele belegt, in denen sowohl der Hilfsalkohol als auch *R* und *R'* variiert wurden. Die Umsetzung der Phenylglyoxyssäureester komplizierterer optisch aktiver sekundärer Alkohole mit Methylmagnesiumjodid ist mehrfach mit Erfolg zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der Alkohol-Komponenten herangezogen worden. Aus der Konfiguration der hierbei entstehenden Atrolactinsäure kann man mit Hilfe des Prelog'schen Modells Rückschlüsse auf die des eingesetzten Alkohols ziehen, die sich bisher stets als korrekt erwiesen haben (2, 25, 64, 72, 78, 80, 88, 95, 95a, 142, 163, 164, 174, 244, 245, 293, 317).

Über solche rein qualitativen Zusammenhänge hinaus zeigten sich gewisse Beziehungen zwischen dem Verhältnis der Raumerfüllung von *L*, *M* und *S* einerseits und der optischen Ausbeute p andererseits. Besonders günstige Resultate gaben sec. Methylcarbinole (*S* = H, *M* = CH₃) mit extrem voluminösem Rest *L*. So lieferte die Addition von Methylma-



gnesiumjodid an den Phenylglyoxylsäureester des (R)(+)- α -(2,4,6-Tricyclohexylphenyl)äthanol Atrolactinsäure mit $p = 66\%$ (241). Noch höhere Stereospezifitäten konnten *Berson* und *Greenbaum* (33–35) mit Hilfe atropisomerer Phenole wie V und VI erzielen. Aus den Phenylglyoxalaten dieser Verbindungen wurde Atrolactinsäure mit $p = 85\%$ (V) bzw. 93% (VI) synthetisiert.

Auch in diesen Fällen sowie bei der Grignard-Addition an das Phenylglyoxalat von VII (177) ließ sich ein durchsichtiger Zusammenhang zwischen der Konfiguration der eingesetzten Hilfsalkohole und der des im Reaktionsprodukt dominierenden Hydroxysäure-Antipoden nachweisen⁶. Formel VIII symbolisiert den bevorzugten sterischen Reaktionsablauf für das Phenylglyoxalat von V.



Versuche dieser Art gehören zu den ersten, mit deren Hilfe die Chiralität axial-dissymmetrischer (speziell: atropisomerer) Verbindungen auf diejenige zentral-dissymmetrischer Moleküle zurückgeführt werden konnte.

Vavon et al. (305–307) haben verschiedene Alkyl(-)-menthylester der Oxalsäure nacheinander mit Phenyl- und Äthylmagnesiumbromid umgesetzt und dabei qualitativ die gleichen Resultate erhalten wie bei der Reaktion von (-)-Menthyl-phenylglyoxalat mit Äthylmagnesiumbromid. Allerdings zeigte sich ein erheblicher Einfluß des zweiten, optisch inaktiven Ester-alkyls auf die optische Ausbeute sowie beträchtliche Unterschiede zwischen der Wirkung von $RMgX$ und R_2Mg .

Trennt man die den aktiven Hilfsalkohol tragende Esterfunktion von dem die Addition eingehenden Carbonyl durch mehrere C-Atome, so nimmt die Stereospezifität der Additionen mit wachsendem Abstand rasch ab (47, 48, 148). p-Benzoylbenzoesäure(-)-menthylester reagiert mit Methylmagnesiumbromid bereits nicht mehr nachweisbar stereospezifisch (148) (vgl. (43)).

⁶ Der von *Berson* diskutierte Reaktionsablauf trägt gewisse Züge eines Modells mit „product development control“ (34).

Die Reduktion der Ketogruppe von α -Ketoestern optisch aktiver Alkohole mittels komplexer Hydride läßt sich normalerweise ebenso durch das Prelog-Modell deuten wie die metallorganischen Additionen. An die Stelle des Restes R' (z. B. in I) tritt dabei ein Hydrid-Ion (179, 180, 247). Gelegentlich auftretende Anomalien scheinen darauf zu beruhen, daß u. U. die Estercarbonyl-Gruppe von LiAlH_4 eher angegriffen werden kann als das Ketocarbonyl.

Das (S)(-)- α -Phenyläthylamid der Phenylglyoxylsäure verhält sich gegenüber Grignard-Reagentien und NaBH_4 sterisch ganz analog wie der entsprechende (S)(-)- α -Phenyläthylester (179, 180).

Weniger übersichtlich verlaufen stereospezifische Reduktionen der oben genannten Substrate unter heterogenen Bedingungen (19, 179, 180). *Mitsui* u. a. (179, 180) konnten z. B. zeigen, daß die katalytische Hydrierung mehrerer Phenylglyoxylsäure-Derivate an basisch vorbehandelten Katalysatoren dem Prelog-Modell folgt, während unter sauren Bedingungen die sterisch entgegengesetzten Produkte resultieren.

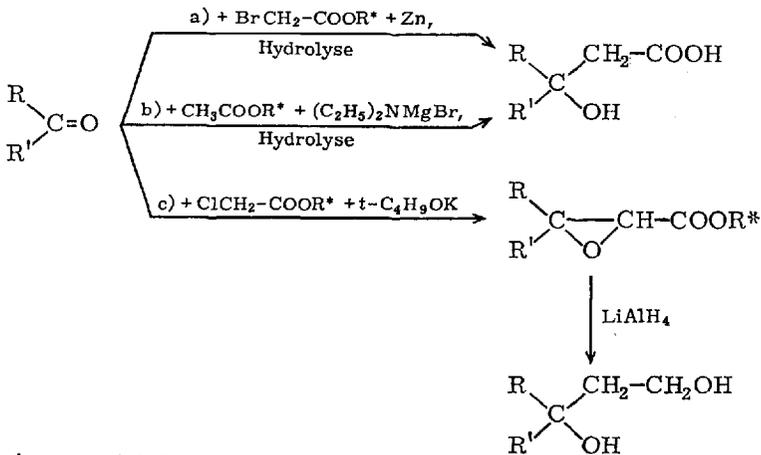
Für Additionen metallorganischer oder hydridartiger Agentien an Ketone mit einem der Ketogruppe unmittelbar benachbarten asymmetrischen C-Atom hat *Cram* (74) ein dem Prelog'schen ganz analoges Modell vorgeschlagen und durch viele Beispiele untermauert (Cram'sche Regel). Da es sich hierbei um typische „interne“ asymmetrische Synthesen handelt, muß der Hinweis auf den inneren Zusammenhang zwischen beiden Modellen hier genügen.

Ketone R_1COR_2 mit zwei verschiedenen, symmetrischen Resten sind einer ganzen Reihe von echten „externen“ asymmetrischen Synthesen zugänglich, sofern man den optisch aktiven Hilfsstoff mit dem die C=O-Gruppe angreifenden Agens verknüpft. Erste Versuche zur stereospezifischen Reduktion von Ketonen mit Hilfe eines asymmetrisch modifizierten, aus LiAlH_4 und 2 Mol *d*-Campher gewonnenen komplexen Hydrids beschrieb *Bothner-By* (45). *Portoghese* (222) konnte zwar die Resultate dieses Autors nicht reproduzieren, doch führte der gleiche Reaktionstyp in den Händen von *Červinka* sowie *Landor* zu eindeutigen Erfolgen. Als Reduktionsmittel verwendete *Červinka* (55, 59, 64) einige aus LiAlH_4 und optisch aktiven Aminoalkoholen (z. B. Cinchona-Basen) bereitete Alkoxyaluminiumhydride, während *Landor et al.* (149) ähnliche Komplexe aus 1,2-O-Cyclohexyliden-D-glucopyranose bzw. Methyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid und LiAlH_4 einsetzten. Die höchsten optischen Ausbeuten wurden von beiden Autoren bei der asymmetrischen Reduktion des Acetophenons zu α -Phenyläthanol erzielt [$\phi = 48\%$ (R)(+)-Form mit Chinin bzw. $\phi = 15\%$ (S)(-)-Form mit 1,2-O-Cyclohexyliden-D-glucopyranose als Hilfsstoffen]. Chinin, Cinchonidin und (-)-Ephedrin, deren Konfiguration an den beiden sekundären asymme-

trischen C-Atomen gleich ist, lieferten in der Kombination mit LiAlH_4 (S)-konfigurierte 2-Hydroxyalkane aus Methylalkylketonen sowie (S)-konfigurierte Diarylcarbinole aus unsymmetrischen Diarylketonen, während die gleichen Reagentien Methylarylketone zu (R)- α -Aryläthanolon reduzierten. Chinidin und Chichonin verhielten sich erwartungsgemäß entgegengesetzt wie Chinin.

An Stelle der eben genannten komplexen Hydride bedienen sich *Brown* und *Bigley* (52) des aus (-)-Pinen und Diboran zugänglichen Diisopinocamphephenylborans (vgl. Kap. 3.3.1., Formel VII) zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen. Von vier Ketonen des Typs $\text{R}-\text{CO}-\text{CH}_3$ lieferten drei ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$, $i\text{-C}_3\text{H}_7$ und C_6H_5) die (R)-konfigurierten Alkohole mit $p = 11$ bis 17 %. Pinacolon ($\text{R} = \text{tert.-C}_4\text{H}_9$) wurde dagegen aus unbekanntem Gründen mit $p = 30\%$ zum (S)(+)-Alkohol reduziert.

Optisch aktive β -Hydroxysäuren sind durch asymmetrische Ester-, Reformatsky- und Darzens-Kondensationen gewonnen worden. So kondensierten *Reid* u. a. (212, 249) die Bromessigsäureester von (-)-Menthol, (-)-Borneol und (-)-Fenchol mit Zink und Acetophenon, Benzaldehyd und einigen aliphatischen Aldehyden. Nach der Verseifung erhielten sie optisch aktive β -Hydroxysäuren mit p bis zu 30 %. Ein klarer Zusammenhang zwischen der Konfiguration des dem Alkohol-O-Atom benachbarten asymmetrischen C-Atoms und der des neu in β -Stellung entstehenden Asymmetriezentrums ist nicht erkennbar. Auch die von *Sisido* u. a. (262) untersuchten aldolartigen Kondensationen unsymmetrischer Diarylketone mit (-)-Menthyl- bzw. (+)-Bornylacetat in Gegenwart von



a): $\text{R}^* = (-)$ -Menthyl, (-)-Bornyl,
 (-)-Fenchyl oder (+)-1-Methylheptyl

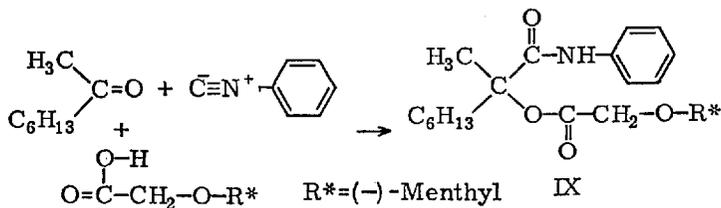
b und c): $\text{R}^* = (-)$ -Menthyl oder (+)-Bornyl

Diäthylamino-magnesiumbromid (p bis 48%) sowie Darzens-Kondensationen von Acetophenon mit (-)-Menthyl- oder (+)-Bornyl-chloracetat (263) ($p = 4$ bzw. 15%) gaben keinen Aufschluß über derartige Zusammenhänge.

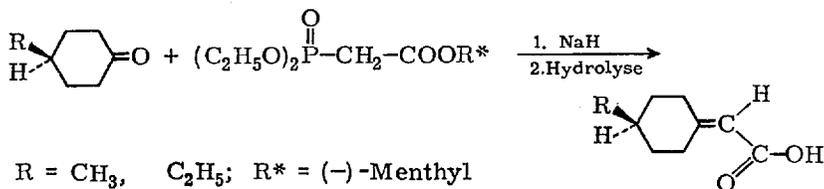
Recht bemerkenswert ist der Befund von *Mitsui* u. a. (187), wonach die optische Ausbeute bei der „Aldol“-Kondensation zwischen Acetophenon und (-)-Menthylacetat durch Verwendung von Toluol als Lösungsmittel und durch Temperaturniedrigung auf -20°C bis $p = 93\%$ an (*S*)(+)- β -Phenyl- β -hydroxybuttersäure gesteigert werden kann.

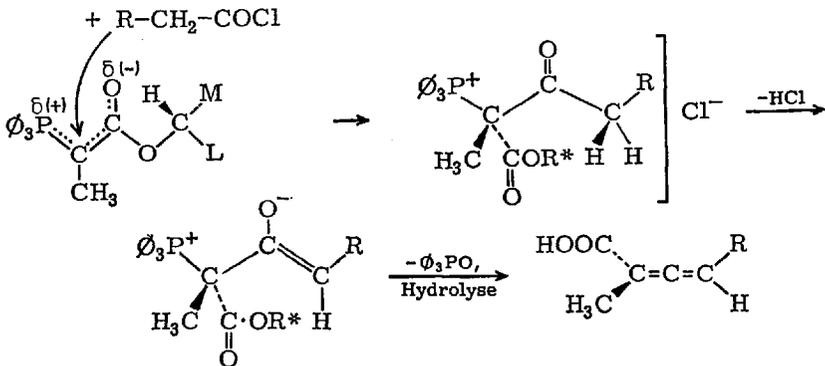
Eine ungewöhnliche Variante des eben behandelten Prinzips findet sich bei *Murakami* (190, 191): (-)[Glycinato-bis-äthylendiamin-kobalt(III)]-jodid läßt sich asymmetrisch mit Acetaldehyd zu einem Produkt kondensieren, bei dessen Aufarbeitung ein schwach rechts-drehendes Gemisch von Threonin, Allothreonin und Glycin (7:2:1) resultiert. Der Propylendiamin-Komplex verhält sich ähnlich. Da die optische Aktivität des „Hilfsstoffes“ bei der Aufarbeitung (Fällung als CoS) zwangsläufig zerstört wird, darf man diese Reaktionen allerdings nur mit Vorbehalt zu den externen asymmetrischen Synthesen zählen.

Baker und *Linn* (18) zeigten, daß auch 3-Komponenten-Kondensationen vom Passerini-Typ asymmetrisch gelenkt werden können. Sie gewannen z. B. aus Octanon-(2), Phenylisocyanid und (-)-Menthoxyessigsäure das Anilid IX, das sich zu rechts-drehender α -Hexylmilchsäure ($[\alpha]_{\text{D}} = 8,2^{\circ}$) verseifen ließ.



Im Gegensatz zu allen bisher referierten asymmetrischen Synthesen führen die nachstehend formulierten, von *Tömösközi* et al. ausgeführten Reaktionen nicht zur stereo-selektiven Neubildung von asymmetrischen C-Atomen, sondern von axial-dissymmetrischen Strukturelementen (288, 289):



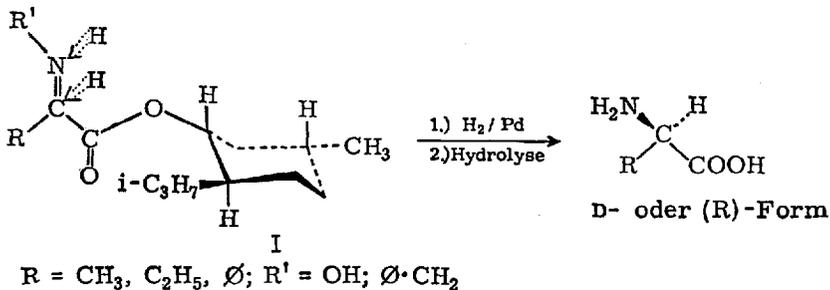


Die optische Ausbeute erreicht im ersten Falle Werte bis 55,7%. Für die zweite Reaktion leiten die Autoren die absolute Konfiguration des Endproduktes aus der der eingesetzten „Hilfsalkohole“ (*R*)(-)-Octanol-(2) und (*R*)(-)-Menthol mit Hilfe des oben formulierten „Prelog“-Modells und weiterer mechanistischer Überlegungen her.

3.2. Additionen an die C=N-Doppelbindung

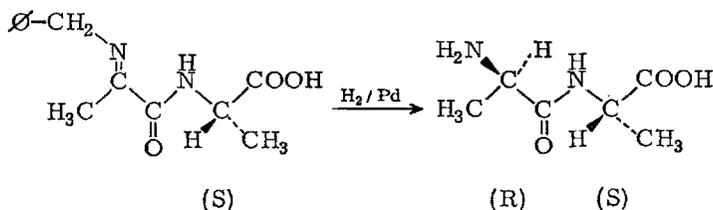
Obleich C=N-Doppelbindungen sich gegenüber Additionsreaktionen sterisch ähnlich verhalten sollten wie Carbonylgruppen, ist die Interpretation dieser Reaktionen durch mindestens eine zusätzliche Schwierigkeit belastet, die in der syn-anti-Isomerie der Azomethine begründet liegt. Wir wissen in den seltensten Fällen, welches der geometrischen Isomeren im Gleichgewicht dominiert, wie schnell sich das Gleichgewicht unter den Reaktionsbedingungen einstellt und welches der Isomeren bevorzugt reagiert.

Die von japanischen Autoren (165) untersuchte Hydrierung der Oxime und Azomethine von α -Ketosäure(-)-menthylestern scheint mit Konformation I (oder einer an der O-Menthylbindung um 120° im Uhrzeigersinn verdrehten Form) einem „Prelog-Modell“ zu folgen:



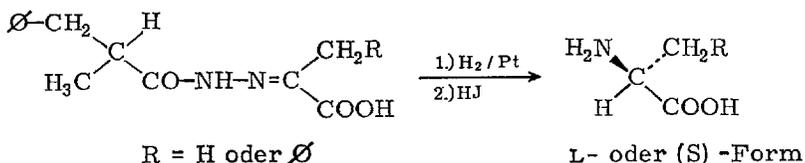
Durch H-Addition auf der weniger behinderten Molekül-Rückseite entstanden in allen geprüften Fällen D- oder (*R*)- α -Aminosäure-Derivate mit $p = 16$ bis 49 %.

Eine zweite, ganz ähnliche asymmetrische Hydrierung ließ sich nicht eindeutig in dieser Weise interpretieren: Nach *Hiskey* und *Northrup* (113) wird N-Pyruvoyl-L-alanin in Form der Schiffischen Base mit Benzylamin an Pd bevorzugt zu D-Alanyl-L-alanin und nicht zum erwarteten L,L-Epimeren hydriert:

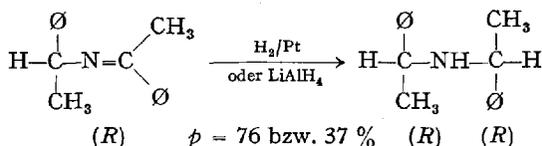


Ob in diesem Falle an Stelle der ursprünglichen Annahme $\text{COOH} > \text{CH}_3$ besser $\text{CH}_3 > \text{COOH}$ angesetzt werden sollte, oder ob spezifische Nachbargruppeneffekte das Bild komplizieren, lassen die Autoren offen.

Oft wird das die Asymmetrie „induzierende“ Strukturelement nicht über den Kohlenstoff, sondern über den Stickstoff an die Azomethin-Gruppe gebunden. *Akabori* et al. (6) gewannen nach diesem Prinzip L-Alanin und L-Phenylalanin durch Reduktion von N-[(+)- α -Benzylpropionyl]-hydrazonen der entsprechenden α -Ketosäuren mit $p < 10$ %.

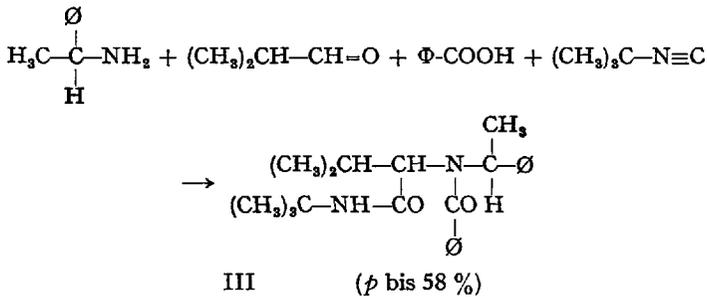


Die von (*R*)- oder (*S*)- α -Phenyläthylamin abgeleiteten Azomethine gehen – offenbar wegen des geringen Abstandes zwischen dem induzierenden und dem neu entstehenden asymmetrischen C-Atom – Additionsreaktionen mit relativ hoher Stereospezifität ein. So fanden *Overberger* u. a. (210), daß das Azomethin aus (*R*)- α -Phenyläthylamin und Acetophenon vorwiegend zur (*R,R*)-Form des Bis-(α -phenyläthyl)amins reduziert wird (p bis 76 %).



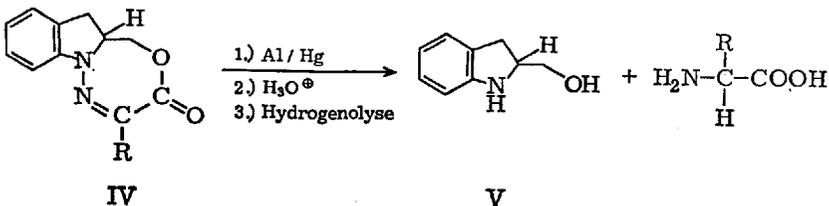
die C - N-Doppelbindung für Addenden (H_2/Pd , $LiAlH_4$, CN^\ominus) besser auf der Molekül-, „Unterseite“ als auf der „Oberseite“ zugänglich ist. Mit $\Phi > CH_3$, $CO_2H > Alkyl$ und $CH_3 > H$ liefert dieses Modell qualitativ richtige Ergebnisse.

Sterisch weniger übersichtlich verlaufen die von *Ugi et al.* (195, 297 bis 299) studierten, mit der Passerini-Reaktion (vgl. (18)) eng verwandten Umsetzungen zwischen primären Aminen, Aldehyden, Carbonsäuren und Isonitrilen, z. B.:



Die sterische Zusammensetzung des über mehrere Folgeprodukte hinweg gebildeten Valin-Derivates III (p bis 58 %) wird stark von äußeren Faktoren (Konzentration, Lösungsmittel, Temperatur) beeinflusst. Wahrscheinlich kann die Addition der Carbonsäure an das intermediär gebildete Azomethin je nach den Bedingungen sowohl einer kinetischen als auch einer thermodynamischen Kontrolle unterliegen. Wegen einer gründlicheren Diskussion der Verhältnisse muß auf die Originale verwiesen werden.

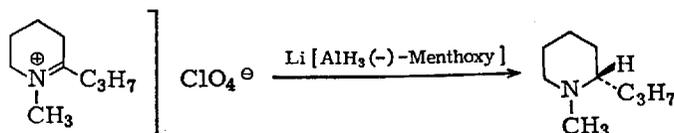
Sehr beachtliche Stereospezifitäten erzielte *McCaully* (168) bei der asymmetrischen Reduktion des optisch aktiven Hydrazonolactons IV mit Aluminium-amalgam.



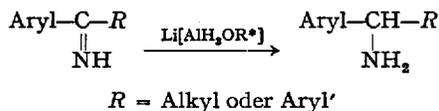
Für $R = CH_3$ wird $p = 82\%$, für $R = C_2H_5$ sogar $p = 98\%$ angegeben. Durch Nitrosierung, Reduktion und Kondensation mit einer α -Ketosäure kann V wieder in IV überführt werden. Über die konfigurativen

Beziehungen zwischen Hilfsstoff und Produkt war dem Referat nichts zu entnehmen.

Optisch aktive Lithium-alkoxyaluminiumhydride und Natrium-alkoxyborhydride eignen sich nach Červinka (59, 61, 62, 65) nicht nur zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen (s. oben), sondern auch von Ioniumsalzen und Ketiminen. Aus 1-Methyl-2-propyl- Δ^1 -piperideinium-perchlorat und Lithium-mono(-)-menthoxy-aluminiumhydrid wurde auf diesem Wege (S)(+)-N-Methylconiin mit $\phi = 11,9\%$ gewonnen (61).



Analog lieferten Diaryl- und Arylalkyl-ketimine optisch aktive primäre Amine.

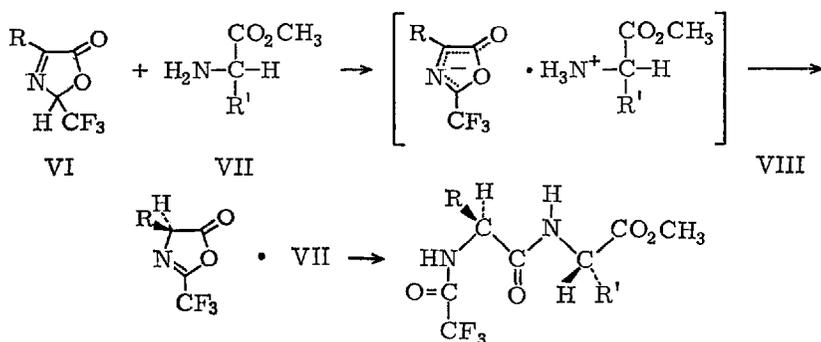


Ogleich ein größeres Versuchsmaterial zu diesem Reaktionstyp vorliegt, dürfte eine sichere theoretische Interpretation schwierig sein, weil in den Reaktionslösungen mehrere reduzierende Spezies nebeneinander vorliegen und sich deren Verhältnis im Verlaufe der Reaktion ändert. Zudem haben die Umsetzungen teilweise heterogenen Charakter. Es überrascht deshalb nicht, daß Lösungsmittel, Konzentrationsverhältnisse und auch die Natur des Hydrid-Zentralatoms (Al, B) das sterische Resultat stark beeinflussen. Bei den Ketimin-Reduktionen scheint ein Zusammenhang zwischen der Konfiguration des an der OH-Gruppe des Hilfsalkohols haftenden asymmetrischen C-Atoms und derjenigen des sich bildenden α -Alkylbenzylamins zu bestehen.

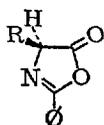
Weygand, Steglich et al. (271, 320) fanden, daß die Umsetzung von 2-Trifluormethyl-4-alkylpseudooxazolonen (VI) mit L- α -Aminosäureestern (VII) bevorzugt L-L-Dipeptid-Derivate liefert. Wahrscheinlich entsteht dabei zunächst ein Ionenpaar VIII, innerhalb dessen sich ein spezifitätskontrollierender Protonen-Übergang zum C₍₄₎ des Oxazolons und eine nachfolgende rasche Aminolyse vollzieht.

Das Verhältnis L-L : D-L-Dipeptid erreicht Werte bis ca. 4, entsprechend $\phi \approx 60\%$, es kann durch Zusatz optisch aktiver und inaktiver Basen noch weiter gesteigert werden.

H. Pracejus



Einen anderen Verlauf nimmt die äußerlich ganz ähnliche Einwirkung von L- α -Aminoestern auf racemische 2-Phenyl-4-alkyl- (und 2,4-Dialkyl-)oxazolone IX (271, 321)⁸. Spezifitäts- und geschwindigkeits-kontrollierend ist hier offenbar die Aminolyse der Lacton-Bindung des racemischen, elektroneutralen IX. Im strengen Sinne liegt hier also keine asymmetrische Synthese, sondern eine kinetische Racematspaltung vor (vgl. hierzu z. B. Arbeiten von *Horeau* et al. (114). Da IX jedoch wesentlich rascher racemisiert als aminolysiert wird, erhält man wie bei echten



IX

asymmetrischen Synthesen auch bei vollständigem Umsatz ein wesentlich von 1 abweichendes Diastereomeren-Verhältnis. Anders als im vorher geschilderten Falle liefern die 2-Phenylloxazolone mit L-Aminoestern stets bevorzugt D-L-Dipeptide. Mit steigender Raumerfüllung des α -Alkyl-Restes R' in VII nimmt das Verhältnis D-L : L-L-Dipeptid bis ~ 5 zu (vgl. Kap. 7).

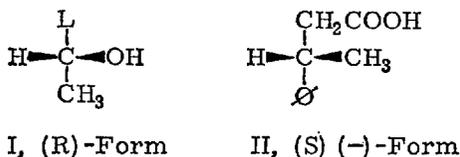
3.3. Additionen an die C=C-Doppelbindung

3.3.1. Knüpfung von C-H- und C-Heteroatom-Bindungen

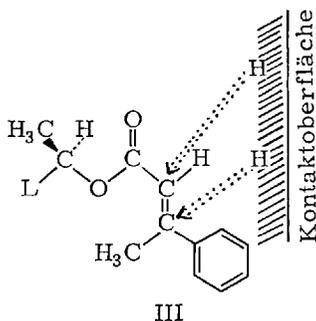
α,β -Ungesättigte Carbonsäuren mit einer geeignet substituierten Doppelbindung lassen sich asymmetrisch hydrieren, wenn man sie zuvor mit einem optisch aktiven Hilfsalkohol verestert. *Prelog* und *Scherrer* (242)

⁸ Für die Überlassung zweier noch nicht gedruckter Manuskripte ist der Verfasser Prof. Dr. *Weygand* sehr zu Dank verpflichtet.

haben diese schon länger bekannte Reaktion am Beispiel optisch aktiver β -Methyl-trans-zimtsäureester eingehender studiert. Alkohole der allgemeinen Formel I lieferten in allen fünf geprüften Fällen einen Überschuß an (S)(-)- β -Phenylbuttersäure (II) ($p = 5$ bis 27 %). Dieses Resultat

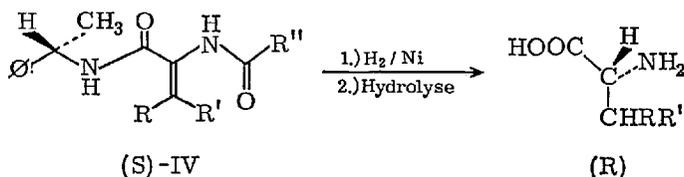


läßt sich im Sinne einer „steric approach control“ verstehen, wenn man annimmt, daß die Chemisorption des Substrates am Katalysator bevorzugt auf der am wenigsten behinderten Seite seiner stabilsten Konformation statt hat (Projektionsformel III). Bei Hilfsalkoholen mit mehr als einem asymmetrischen C-Atom wird die Konfigurationsspezifität nicht

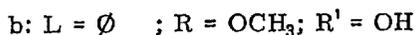
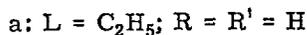
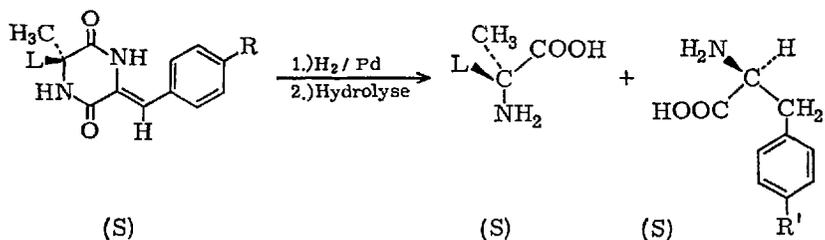


mehr allein durch das dem O-Atom direkt benachbarte C-Atom diktiert, so daß eine Deutung Schwierigkeiten bereitet. Dies gilt sowohl für den vorliegenden Substrattyp als auch für die von *Pedrazzoli* (216, 217) (vgl. (323)) beschriebene asymmetrische Synthese von Phenylalanin-Derivaten aus α -Acylaminozimtsäure(-)-mentylestern. Über eine weitere asymmetrische Synthese durch Hydrierung eines optisch aktiven, ungesättigten Esters berichten *Klabunowski et al.* (140).

Durch Hydrieren substituierter α -Acylaminoacrylsäure-(S)- α -phenyläthylamide gelangten *Sheehan* und *Chandler* (259) zu (R)- bzw. D- α -Aminosäure-Derivaten ($p = 6$ bis 39 %).

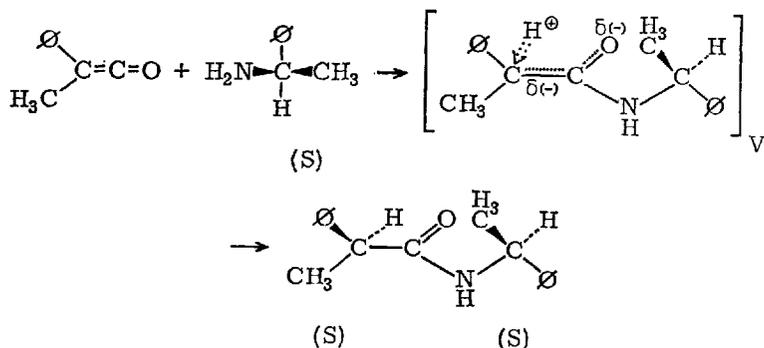


Ausgehend von Konformation IV lassen sich die Resultate durch das Prelog-Modell richtig beschreiben. Auch die von *Akabori et al.* (7) sowie *Maeda* (159) verifizierten asymmetrischen Hydrierungen ungesättigter Diketopiperazine scheinen einer „steric approach control“ zu unterliegen.



α-N-Benzoyl-aminozimtsäure läßt sich auch mit D-Glucose und Raney-Nickel asymmetrisch reduzieren (192). Diese wenig durchsichtige Reaktion liefert je nach den Bedingungen D- oder L-N-Benzoylphenylalanin mit *p* bis ca. 10 %.

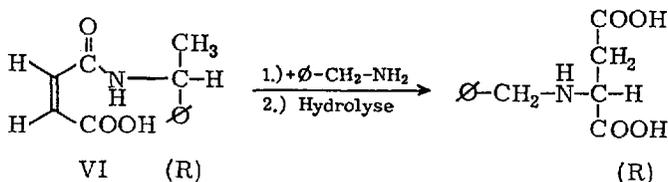
Ein einfaches und übersichtliches Beispiel für nucleophile asymmetrische Additionen an C=C-Doppelbindungen ist die Addition von (S)-α-Phenyläthylamin an unsymmetrisch disubstituierte Ketene (225, 232), z.B.:



Nimmt man im Sinne des Prelog-Modells eine Protonierung des α-C-Atoms auf der weniger behinderten Seite der Konformation V an, so gelangt man zu sterisch richtigen Resultaten. Eine Untersuchung der Temperaturabhängigkeit von *p* (74 % bei -95 °C; 0 % bei +110 °C in Toluol) ermöglichte bei dieser asymmetrischen Synthese erstmalig eine Sepa-

rierung der Enthalpie- und Entropie-Einflüsse auf die Stereospezifität. Dabei ergab sich, daß $\Delta H_R^\ddagger - \Delta H_S^\ddagger$ das gleiche Vorzeichen und somit die entgegengesetzte Wirkung (vgl. S. 4) hat wie $\Delta S_R^\ddagger - \Delta S_S^\ddagger$. Nur $\Delta\Delta H^\ddagger$, nicht aber $\Delta\Delta S^\ddagger$ wird durch das Prelog-Modell richtig vorhergesagt. Hieraus folgt ferner, daß die Stereospezifität $\left(\log \frac{k_R}{k_S}\right)$ bei gleichbleibendem Mechanismus in Abhängigkeit von der Temperatur ihr Vorzeichen wechseln kann, wofür ein experimenteller Nachweis erbracht wurde (232). An Hand der vorliegenden Reaktion wurde auch die Lösungsmittelabhängigkeit von ρ , $\Delta\Delta H^\ddagger$ und $\Delta\Delta S^\ddagger$ untersucht (232). Mit wachsender H-Akzeptorstärke der Lösungsmittel nahm $-\Delta\Delta H^\ddagger$ von 1,6 bis ± 0 kcal/Mol und $-\Delta\Delta S^\ddagger$ von +5,1 bis $-0,6$ cal/Grad · Mol ab. Eine Deutung dieses Befundes wird im Original versucht.

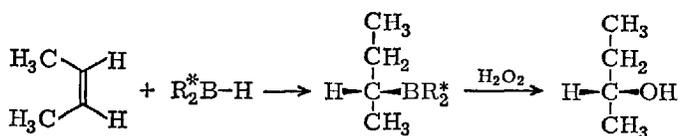
Nach dem eben behandelten Prinzip konnte auch ein Dipeptid-Derivat aus α -Phthalimido-tert.-butylketen und (*R*)-*N,N*-Dimethylalanin-isopropylester asymmetrisch synthetisiert werden (322) (ρ bis zu 70%). *Livschitz* und *Singermann* (155) addierten Benzylamin asymmetrisch an die Doppelbindung von *N*-[(*R*)- α -Phenyläthyl]-maleinamidsäure (VI) und erhielten nach der Hydrolyse (*R*)-*N*-Benzylasparaginsäure mit $\rho = 60\%$.



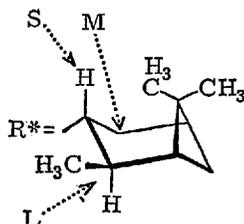
Der sterische Verlauf scheint nicht dem Prelog-Modell zu entsprechen, doch ist über den Einfluß polarer Wechselwirkungen auf die Konformation des Anions von VI nichts bekannt. Die bei der Addition von (*S*)- α -Phenyläthylamin an Maleinsäure beobachtete „Stereospezifität“ (285) ist offenbar keiner echten asymmetrischen Synthese, sondern einer fraktionierten Kristallisation diastereomerer Zwischenprodukte zuzuschreiben (155).

Präparativ wegen der hohen optischen Ausbeuten besonders interessant ist die von *Brown* und *Zweifel* (51, 53, 54, 325) entdeckte asymmetrische Hydroborierung 1,2-di- oder trisubstituierter Äthylen-Doppelbindungen. Man setzt hierbei das aus (+)- α -Pinen, NaBH_4 und BF_3 leicht zugängliche (–)-Diisopinocamphephenylboran VII mit *cis*-Olefinen um und oxydiert die entstehenden Borane unter Retention der Konfiguration zu *sec*. Alkoholen. Auf diese Weise erhält man z. B. aus *cis*-Buten-(2) mit $\rho = 87\%$ (*R*)(–)-Butanol-(2).

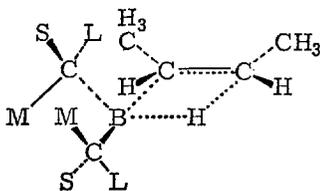
H. Pracejus



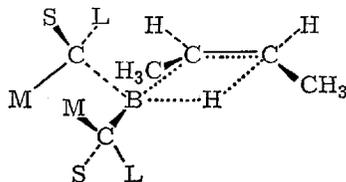
VII



Bei anderen acyclischen, mono- und bicyclischen cis-Olefinen lag p zwischen 48 und 91 %. Klassifiziert man in VII die Substituenten der am Bor haftenden asymmetrischen C-Atome als L , M und S , so ergeben sich für den spezifitätsbestimmenden Schritt unter der Annahme einer „steric approach control“ die cyclischen Übergangszustände VIII und IX, von denen VIII in Übereinstimmung mit den Experimenten begünstigt ist.



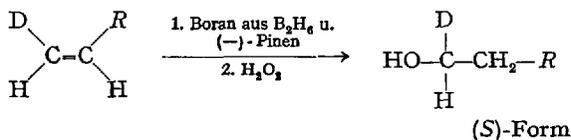
VIII

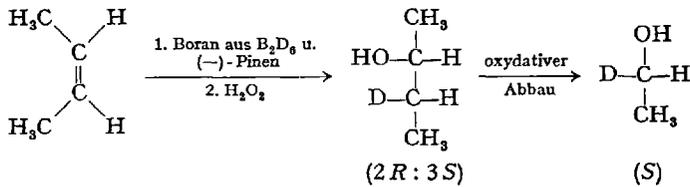


IX

Dieses Modell ist auch auf die stereospezifische Hydroborierung von 3-Methylcyclopenten und Norbornen anwendbar, während es im Falle des Bicyclo-[2,2,2]-octens zu versagen scheint (314).

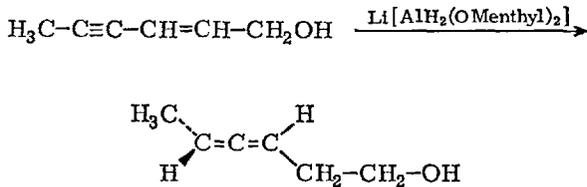
Streitwieser et al. (274) sowie *Weber* et al. (316, 317) haben das eben formulierte Modell einer Konfigurations-Bestimmung verschiedener α -deuterierter, optisch aktiver primärer Alkohole zugrunde gelegt. Hierbei bedienen sie sich folgender Reaktionen:





Über die Anwendungen der asymmetrischen Hydroborierung zur Konfigurationsbestimmung cyclischer Olefine vgl. (267) und (135).

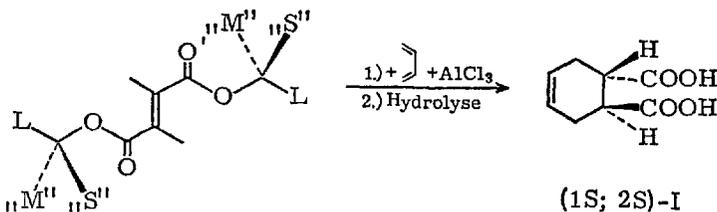
Unter gleichzeitiger Isomerisierung verläuft eine asymmetrische Hydridreduktion von Eninen, die *Evans* et al. (89) zur asymmetrischen Synthese eines Allenalkohols benutzten.



3.3.2. Knüpfung von C–C-Bindungen

Inouye und *Walborsky* (117) haben Crotonsäure-(–)-menthylester an der C=C-Doppelbindung asymmetrisch mit Phenylmagnesiumbromid umgesetzt. Sie erhielten dabei ohne Katalysator bevorzugt die (S)(+)-, mit Cu_2Cl_2 als Katalysator dagegen die (R)(–)-Form der β -Phenylbuttersäure (β bis 10 %).

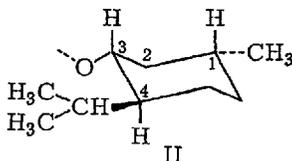
Eine größere Zahl von Arbeiten befaßt sich mit asymmetrischen Cycloadditionen an C=C-Bindungen. Asymmetrische Synthesen vom Diels-Alder-Typ wurden zuerst von *Korolev* und *Mur* (143–146) untersucht, die aus Fumarsäure-(–)-menthylester und Butadien (und analog auch



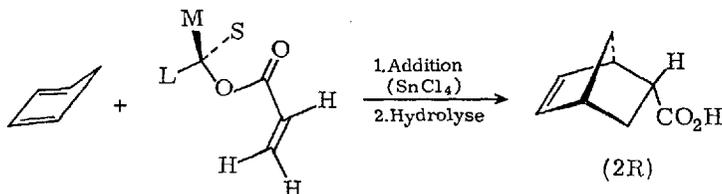
mit anderen Dienen) schwach rechts-drehende (1S; 2S)-1,2,3,4-Tetrahydrophthalsäure(I) gewannen. Bei einer erneuten Bearbeitung dieser Reaktion erhielten *Walborsky* et al. (309, 310) unter den gleichen Be-

dingungen (kinetische Produktkontrolle) (1*R*; 2*R*)-(–)-I mit $p = 1,1\%$ (67°C) bzw. 2,4% (160°C). In Gegenwart von AlCl_3 ließ sich die gleiche Reaktion bei viel tieferen Temperaturen realisieren. Im Gegensatz zur thermischen Addition lieferte der katalytische Prozeß das (*S*)(+)-Enantiomere von I mit $p = 78\%$ (–80°C) bzw. 27% (+22°C).

Als Auswirkung von „steric approach control“ kann man diese Befunde nur deuten, wenn man im Gegensatz zu *Prelog* annimmt, daß im vorliegenden Falle das mit „S“ bezeichnete, axiale H-Atom an $\text{C}_{(3)}$ des Menthyl-Restes II infolge der Mitwirkung der Isopropyl-Gruppe an $\text{C}_{(4)}$ sterisch wirksamer ist als die CH_2 -Gruppe in Stellung 2 („M“) (310). Wäre dies der wirkliche Grund für die beobachteten Anomalien, so sollten diese bei Anwendung weniger komplizierter Hilfsalkohole mit nur



einem asymmetrischen C-Atom verschwinden. *Farmer* und *Hamer* (94) konstatierten jedoch für die Addition von Cyclopentadien an Acrylsäure-(3*R*)(–)-menthyl-, (*S*)(+)-2-octyl- und (*S*)(+)-2-butyl-ester die gleichen Schwierigkeiten: Unabhängig von der Struktur der Alkohol-Komponente und entgegen dem *Prelog*-Modell ergaben die (*R*)-Acrylate bevorzugt (2*R*)-, die (*S*)-Acrylate hingegen (2*S*)-endo-Norbornen-(5)-carbonsäure-(2):

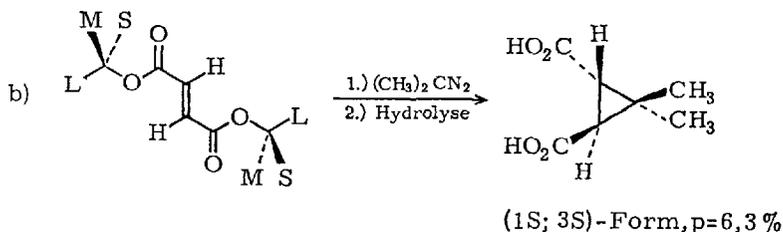
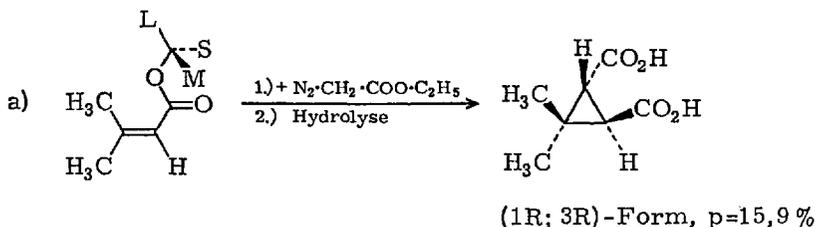


Bei der gleichen Reaktion erreichte *Sauer* (255) (vgl. (256)) mit Acrylsäure-(–)-menthylester und AlCl_3 bei tiefen Temperaturen $p \approx 70\%$. Analoge, allerdings stark lösungsmittelabhängige Resultate liegen auch für die Reaktion (–)-Menthylfumarat + Cyclopentadien vor (255).

Definitive Aussagen über die Gültigkeit des *Prelog*-Modells für diesen Reaktionstyp scheinen auf Grund der hier zitierten Befunde noch nicht möglich zu sein.

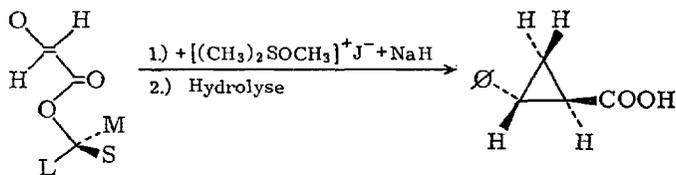
Widersprüchliche Resultate findet man auch in einer Reihe von Arbeiten über asymmetrische Synthesen von Cyclopropan-carbonsäuren durch

Cycloadditionen an (-)-Menthylester α,β -ungesättigter Säuren. Die Additionen von Diazoessigester an β,β -Dimethylacrylsäure-(-)-menthylester sowie von Dimethyldiazomethan an Fumarsäure-di(-)-menthylester scheinen dem Prelog-Modell zu folgen (313).



Andererseits gilt dies für die Addition von Diphenyldiazomethan an Acrylsäure- und Methacrylsäure-(-)-menthylester entgegen der ursprünglichen Vermutung (116, 311) offenbar nicht oder nur unter der Annahme eines veränderten Reaktionsmechanismus (312).

Das aus Dimethylsulfoxid-methojodid und Natriumhydrid erzeugte Ylid lagert sich an Zimtsäure-(-)-menthylester im Sinne des Prelog-Modells an (203).

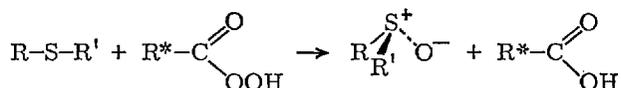


Mit Zimtsäure-(+)-bornylester reagiert das gleiche Ylid jedoch in entgegengesetzter Weise (203).

Das sterische Resultat der Reaktion von Acrylsäureäthylester mit Chloressigsäure-(-)-menthylester und Kalium-tert.-butylat hängt entscheidend vom Lösungsmittel ab: in Toluol entsteht (-)-trans-1,2-Cyclopropanedicarbonsäure ($p = 1,8$ bis $3,1$ %), in Dimethylformamid hinge-

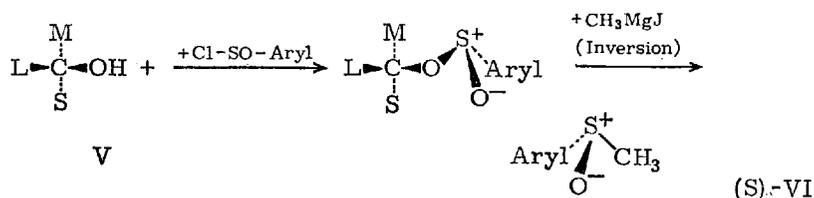
Methylierungsprodukt II liefert unter Retention der Konfiguration neben dem Phosphin III Hydratropasäureester (IV) mit (*R*)-Konfiguration. Auf Grund eines Cram-Modells wurde hieraus für das in die Reaktionsfolge eingesetzte Phosphin die (*S*)-Konfiguration abgeleitet.

Mehrere Arbeitsgruppen befaßten sich in den letzten Jahren intensiv mit der asymmetrischen Oxydation von Thioäthern zu optisch aktiven Sulfoxiden mittels optisch aktiven Persäuren.



Während *Balenović* et al. (21, 22) hierfür vornehmlich optisch aktive γ -substituierte Monoperoxyglutarsäuren (einschließlich (+)-15-Per-campfersäure) geeignet fanden, beobachteten italienische Autoren (23, 157, 158, 166, 167, 182) ähnliche asymmetrische Wirkungen auch mit optisch aktiver α -Phenyl- und α -Cyclohexyl-perpropionsäure. Diphenyl-disulfid wurde analog asymmetrisch zu optisch aktivem Benzolsulfinsäurethiophenylester oxydiert (137). Die optischen Ausbeuten sind bei diesen Prozessen durchweg gering (<5%). In gewissen Grenzen scheinen Beziehungen zwischen der Konfiguration der eingesetzten Oxydationsmittel und derjenigen der erhaltenen Sulfoxide zu bestehen. Allerdings betont *Mislow* (175, 176) in einer kritischen Betrachtung, daß alle Hypothesen über die Geometrie und relative Stabilität der bei den Oxydationen durchlaufenen Übergangszustände mit großer Skepsis aufzunehmen sind. Ähnliche Vorbehalte wurden gegenüber der asymmetrischen Oxydation von 2-Methylmercaptobenzoessäureestern optisch aktiver Alkohole durch Benzopersäure (158) angemeldet (175).

Ein klarer, für Konfigurations-Bestimmungen auswertbarer Zusammenhang zwischen den Chiralitäten des Hilfsstoffes und des begünstigten Reaktionsproduktes existiert offenbar bei der folgenden asymmetrischen Synthese von Sulfinsäureestern und Sulfoxiden aus Sulfinylchloriden⁹ (104, 175):

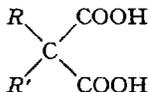


⁹ Ob ein symmetrisches Arylsulfinyl-Kation oder ein leicht racemisierbares, pyramidal gebautes Sulfinylchlorid in den spezifitätsbestimmenden Akt eingeht, ist nicht bekannt. Nur im ersten Fall läge eine echte asymmetrische Synthese vor.

Alle untersuchten Alkohole vom Typ V lieferten (*S*)-konfigurierte Sulfide (VI) mit p bis zu 50 %. Eine detaillierte, konformationsanalytische Begründung dieser Regelmäßigkeit wird nicht gegeben. Interessant ist der Befund, daß im Falle von (*S*)(+)-Isopropanol-1- d_3 (V mit $L = CH_3$, $M = CD_3$ und $S = H$) der geringfügige sterische Unterschied zwischen C–H- und C–D-Bindungen genügt, um eine nachweisbare und der theoretischen Voraussage entsprechende Stereospezifität ($p = 0,26\%$) hervorzurufen (104).

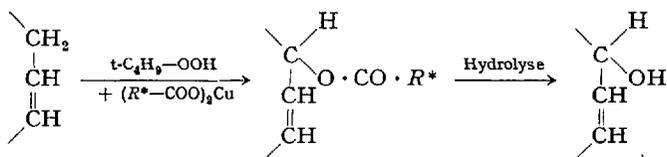
3.5. Asymmetrische Substitutionen an symmetrischen Zentralatomen

Diesem Reaktionstyp gehört die erste in der Literatur verzeichnete asymmetrische Synthese, nämlich die asymmetrische Decarboxylierung von Dialkylmalonsäuren $R-C(R')-COOH$ in Form ihrer Alkaloidsalze an (162).



Ives et al. (127) versuchten ohne Erfolg, nach dem Marckwaldschen Prinzip Monoalkylmalonsäuren als halb deuterierte Alkaloidsalze zu optisch aktiven α -Alkyl- α -deuterio-essigsäuren zu decarboxylieren. Erfolglos blieben auch Versuche von *Kenyon* und *Ross* (136), an Stelle von Dialkylmalonsäuren deren Halbestere oder Halbnitrile in die asymmetrische Marckwald-Synthese einzusetzen. Hieraus schloß *Kenyon*, daß am spezifitätsbestimmenden Akt der normalen Marckwald-Synthese ein Dialkaloid-Salz der Dialkylmalonsäure entscheidenden Anteil hat.

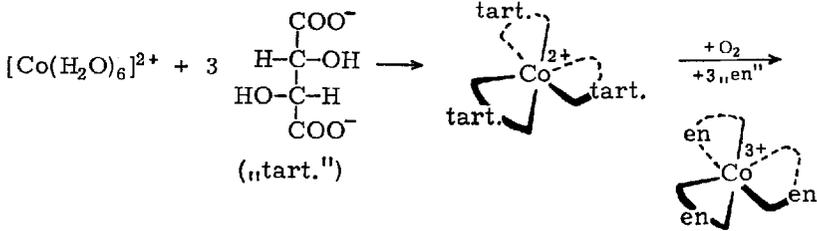
Eine asymmetrische Substitution allyl-ständiger CH_2 -Gruppen durch O-Funktionen gelingt nach *Denney et al.* (80a), wenn man auf cyclische Olefine tert.-Butylhydroperoxid und Cu(II)-Salze optisch aktiver Carbonsäuren einwirken läßt.



Die nach der Verseifung isolierten cyclischen Allylalkohole unbekannter Konfiguration zeigten Drehwerte bis zu $13,8^\circ$.

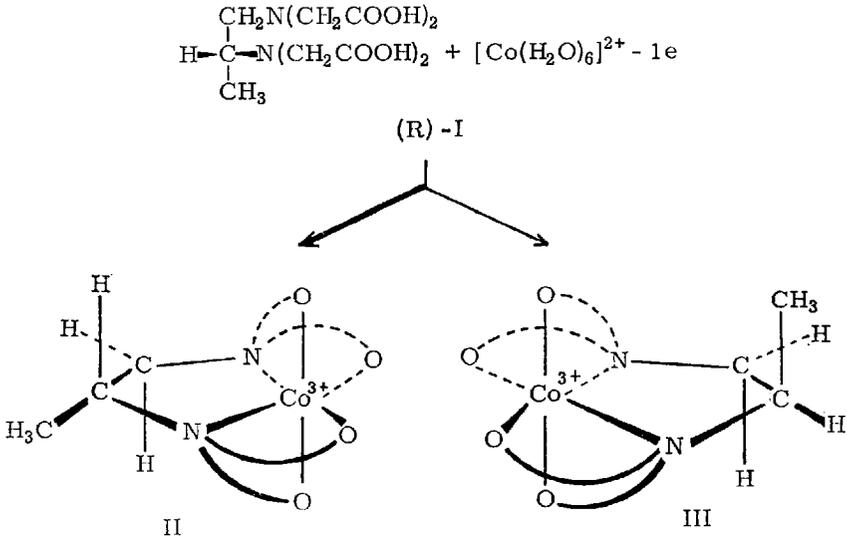
Ein reichhaltiges Material liegt über asymmetrische Substitutionen an symmetrischen Metallionenkomplexen (meistens oktaedrischen Hexaquo-Ionen) vor. Seit langem weiß man, daß sich bei der Einwirkung optisch aktiver mehrzähliger Liganden (z.B. Hydroxy- und Aminosäuren, 1,2-Propylendiamin u. a.) auf solche Ionen häufig vorwiegend eine

der wegen der Asymmetrie des Zentralatoms mögliche diastereomeren Formen bildet. Wie das folgende Beispiel (50) zeigt, lassen sich die optisch aktiven Liganden nachträglich gegen inaktive Chelatbildner (z. B. Äthylendiamin = „en“, Dipyridyl, o-Phenanthrolin u. a.) austauschen, ohne daß das Zentralatom seine Asymmetrie einbüßt (vgl. 56, 130, 154, 254):



Man kann deshalb solche stereospezifischen Chelatbildungen den echten externen asymmetrischen Synthesen zuordnen, auch dann, wenn der letzte Schritt (die Abtrennung des optisch aktiven Hilfsstoffes) nicht vollzogen wurde.

Der vorliegende Rahmen erlaubt es nicht, die umfangreiche, besonders in den Schulen von *Bailar* und *Dwyer* erarbeitete Literatur über dieses Gebiet detailliert zu behandeln (Übersichten vgl. 70, 253). Nur wenige wichtige Aspekte seien hier hervorgehoben. Die Stereospezifität asymmetrischer Komplexbildungen ist oft (wenn auch im Gegensatz zu älteren Meinungen keineswegs immer!) außerordentlich groß. So fanden



Dwyer und Garwin (83), daß optisch aktive 1,2-Propylendiamintetraessigsäure(I) und trans-1,2-Diamino-cyclohexan-tetraessigsäure mit Co(III)-Ionen jeweils nur eines der möglichen Diastereomeren mit $\geq 99\%$ Spezifität ergeben. Modellbetrachtungen über die beiden Co-Chelate von (R)-I zeigen, daß die Methylgruppe in Form II eine energiearme, quasiäquatoriale Lage einnimmt, während sie in der Form III in eine stark gespannte, quasiaxiale Lage gezwungen wird. Man kann deshalb voraussehen, daß das bevorzugt gebildete Chelat die absolute Konfiguration II hat (56, 253).

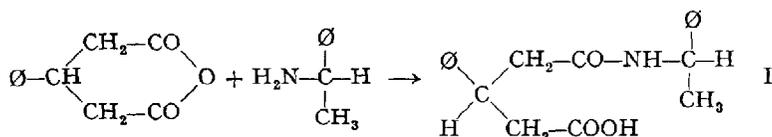
Optische Messungen bestätigten diese Schlußfolgerung. Der sterische Verlauf der Chelatisierung von Co-Ionen mit trans-1,2-Diamino-cyclohexan-tetraessigsäure, 1,2-Propylendiamin und trans-1,2-Diaminocyclopentan ist auf Grund ähnlicher Betrachtungen diskutiert worden (70, 253). Für den Fall gemischter und reiner (R)(-)-1,2-Propylendiamin und Äthylendiamin-Komplexe von Co(III) liegt eine sorgfältige Analyse der Epimerisierungs-Gleichgewichte vor, deren Lage ausgezeichnet mit den konformations-analytischen Vorausabschätzungen übereinstimmt (84, 85).

Soweit sich bisher sagen läßt, wird die Stereospezifität asymmetrischer Chelatisierungs-Prozesse vornehmlich (wie im Falle von II \rightarrow III) durch die relativen thermodynamischen Stabilitäten der möglichen Endprodukte bestimmt. Ob und in welchem Umfang eine hiervon abweichende kinetische Produktkontrolle auftritt, muß vorerst offen bleiben.

3.6. „Indirekte“ asymmetrische Synthesen durch Addition, Substitution oder Eliminierung

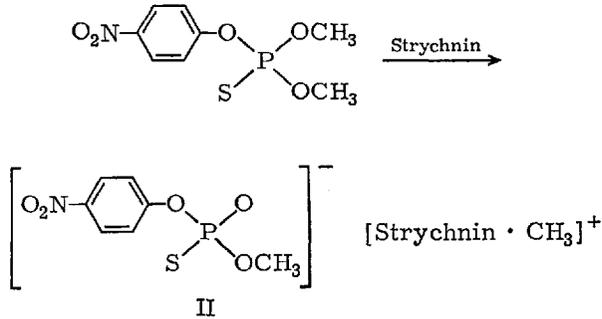
In allen bisher behandelten Fällen spielte sich die das Stereoisomerenverhältnis bestimmende Additions- oder Substitutions-Reaktion direkt am neu zu bildenden Asymmetriezentrum ab. Es gibt jedoch auch eine Reihe von asymmetrischen Synthesen, bei denen ein asymmetrisches Agens zwei zunächst gleichartige Substituenten eines symmetrischen Zentralatoms voneinander differenziert, ohne daß die vom neuen Asymmetriezentrum ausgehenden Bindungen hiervon berührt werden. Der Kürze halber sei dieser Fall als „indirekte asymmetrische Synthese“ bezeichnet.

Ein interessantes Beispiel ist die asymmetrische Aminolyse des β -Phenylglutarsäureanhydrids durch (-)- α -Phenyläthylamin (257).



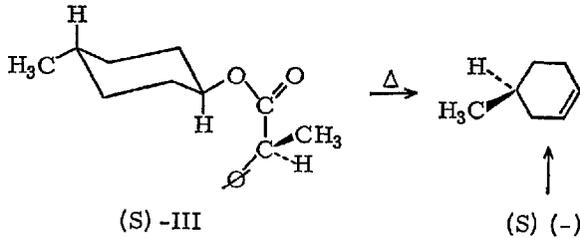
Wegen der in den Halbamiden I vorhandenen Asymmetrie am β -C-Atom existieren zwei Diastereomeren, die im Verhältnis 60 : 40 gebildet wurden. Analog verhält sich obiges Anhydrid auch gegenüber (-)-Menthol (17).

Hilgetag und Lehmann (109) konnten durch eine formal ähnliche Reaktion das optisch aktive Thiophosphat II auf asymmetrische Weise synthetisieren.



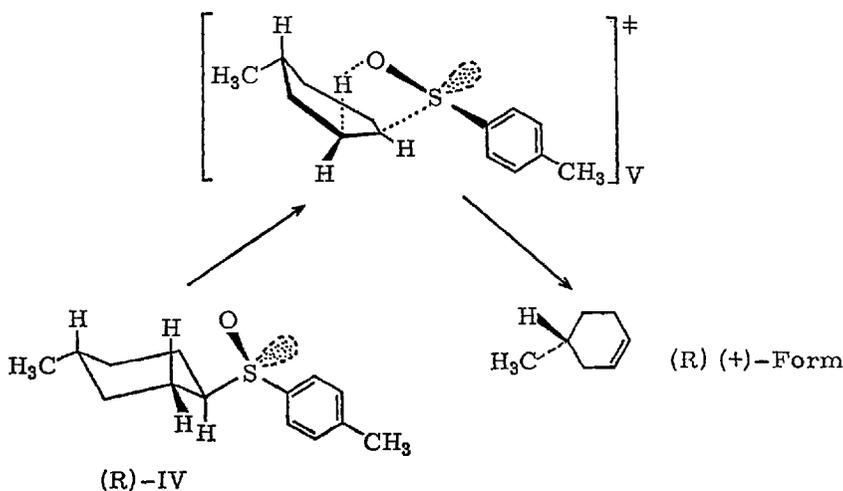
Der sterische Verlauf dieser Methyl-Übertragung hängt überraschend stark vom Lösungsmittel ab: In Acetonitril wird vorwiegend die (+)-, in Methanol hingegen die (-)-Form von II gebildet.

Goldberg und Lam (101, 102) beobachteten bei der Pyrolyse des *trans*- (und des *cis*)-4-Methyl-cyclohexylesters der (*S*)(+)- α -Phenylpropion-säure (III) einen nachweisbar asymmetrischen Verlauf der Eliminierung ($p < 1\%$) in folgendem Sinne:



Ogleich die Deutung derart kleiner Effekte recht problematisch ist, leiteten die Autoren das Vorzeichen der induzierten Asymmetrie aus Überlegungen über die Konformationen der möglichen Übergangszustände richtig ab. Eine wesentlich höhere Spezifität ($p > 40\%$) wurde bei der „Cope“-Eliminierung des Sulfoxids IV beobachtet (103).

Die bevorzugte Bildung von (*R*)(+)-4-Methyl-cyclohexen steht mit der plausiblen Annahme im Einklang, daß V den energetisch günstigsten



Übergangszustand symbolisiert. Eine ähnliche Cope-Eliminierung ist auch am optisch aktiven N-[cis-4-Methylcyclohexyl]-N-methylanilin-N-oxid beschrieben worden (37). Leider ist die Konfiguration des Ausgangsmaterials in diesem Falle nicht bekannt.

4. Katalytisch-asymmetrische Synthesen

4.1. Allgemeines

Eingangs wurde bereits angedeutet, daß unter „katalytisch-asymmetrischen Synthesen“ nur solche Prozesse verstanden werden sollen, in deren Verlauf ein optisch aktiver Katalysator durch seine Wechselwirkung mit dem Substrat Asymmetrie „induziert“. Asymmetrische Synthesen, an denen optisch inaktive Katalysatoren beteiligt sind (etwa die in Kap. 3.1. bis 3.3. behandelten Hydrierungen), fallen somit nicht unter diesen Begriff, obgleich in der Literatur gelegentlich (vgl. (140)) anders verfahren wird.

Katalytisch-asymmetrische Synthesen mit hoher Stereospezifität sollten im Prinzip die rationellsten Verfahren zur Gewinnung optisch aktiver Verbindungen aus inaktivem Material sein: Keine andere Methode erlaubt es, in einem Zuge und unter Aufwendung minimaler (zudem leicht regenerierbarer) Mengen an optisch aktiven Hilfsstoffen vorwiegend oder ausschließlich einen Antipoden einer gewünschten asymmetrischen Verbindung darzustellen. Leider sind der praktischen Auswertung dieses Prinzips vorerst noch enge Grenzen gesetzt, weil die meisten derartigen

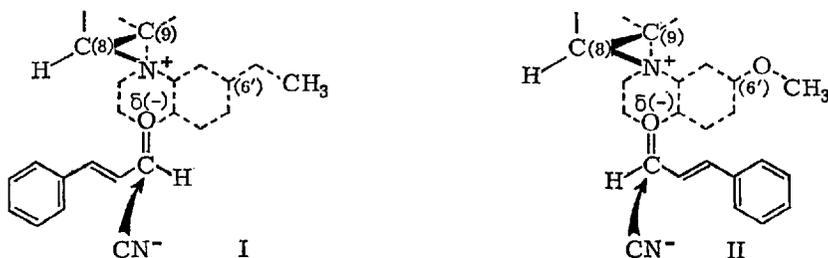
Prozesse nicht ausreichend spezifisch verlaufen ($p < 50\%$, sehr oft $p < 20\%$). Das Ideal einer extrem hohen Stereospezifität ($p > 95\%$) ließ sich bislang nur an enzymatischen asymmetrischen Synthesen verwirklichen.

Über die sterischen Mechanismen katalytisch-asymmetrischer Synthesen ist noch wenig bekannt. Insbesondere sind heterogene Prozesse dieser Art (Kap. 4.2.) noch weitgehend undurchsichtig. Homogene katalytisch-asymmetrische Synthesen sollten sich eigentlich nach ähnlichen konformations-analytischen Prinzipien deuten lassen wie analoge nichtkatalytische Prozesse. Dies ist bisher jedoch nur für zwei Reaktionstypen versucht worden (Kap. 4. 2.). In vielen anderen Fällen ist entweder der chemische Reaktionsablauf (Kinetik und Zwischenprodukte) noch nicht erforscht oder das stereochemische Versuchsmaterial noch zu spärlich.

4.2. Homogene katalytisch-asymmetrische Synthesen

Die bereits 1912 von *Bredig* und *Fiske* entdeckte und seither immer wieder bearbeitete asymmetrische Synthese von Cyanhydrinen in Gegenwart optisch aktiver Basen (besonders Cinchona-Alkaloide) ist auch im Berichtszeitraum Gegenstand mehrerer Untersuchungen gewesen (12, 13, 246, 290–292). *Prelog* und *Wilhelm* (246) zeigten in der wichtigsten dieser Arbeiten, daß die optisch aktiven Katalysatoren nicht als freie Basen, sondern in Form der korrespondierenden Ammonium-Kationen in den spezifitätsbestimmenden Akt eingehen.

Eine Auswertung der stereochemischen Resultate, die mit 33 natürlichen und chemisch modifizierten Chinchona-Basen an den Systemen Benzaldehyd + HCN und Zimtaldehyd + HCN gewonnen wurden, führte die Autoren zu Vorstellungen über die bevorzugte Geometrie der miteinander konkurrierenden diastereomeren Übergangszustände. Danach sollen z. B. aus Zimtaldehyd und Chininium-Ionen zwei stereoisomere („atropisomere“), elektrostatisch (über H-Brücken?) zusammengehaltene Primäraddukte I und II entstehen, deren thermodynamisch kontrolliertes Mengenverhältnis über den sterischen Verlauf des folgenden Schrittes entscheidet.



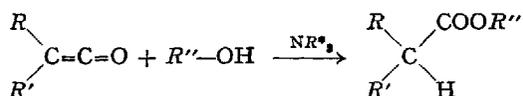
Da in I wie in II die Rückseite des Substrates durch den flachen Chinolin-Kern des Katalysators stark abgeschirmt ist, kann der nucleophile Angriff eines CN^\ominus -Ions auf I praktisch nur (*R*)(+)-Benzal-milchsäurenitril liefern, während aus II das (*S*)(-)-Enantiomere entstehen sollte. Da I vermutlich stabiler als II ist, erklärt sich die bevorzugte Bildung des (*R*)-konfigurierten Produktes.

Dieses Modell vermag sowohl den dominierenden Einfluß der Konfiguration von $\text{C}_{(9)}$ als auch die überraschend starke Wirkung von Substituenten an $\text{C}_{(6')}$ richtig zu beschreiben. Allerdings enthält es einige Unsicherheiten und Vereinfachungen (z.B. die cisoide Konformation des Zimtaldehyds und die lineare $\text{N}^\oplus\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ -Anordnung), die seine Realität in Frage stellen.

Die optischen Ausbeuten der as. Cyanhydrin-Synthese sind mit $p < 10\%$ wegen der Reversibilität des Prozesses nicht sehr hoch, sofern man den Umsatz bis zu präparativ vertretbaren Werten (50–60%) fortschreiten läßt. Auf den Reaktionsbeginn extrapoliert lag p im günstigsten Falle (Chinin-bis-methojodid) bei ca. 25%.

Neben optisch aktiven Basen bzw. Ammonium-Ionen vermögen nach Cramer und Dietsche (75, 76) auch Einschlußkatalysatoren die Cyanhydrin-Bildung asymmetrisch zu lenken. In Gegenwart von α -Cyclodextrin wurden aus *o*- und *p*-Chlorbenzaldehyd und HCN schwach rechtsdrehende Cyanhydrine erhalten.

Anders als die Cyanhydrin-Reaktion verläuft die asymmetrische Synthese von Estern aus disubstituierten Ketenen und Alkoholen unter dem katalytischen Einfluß optisch aktiver tert. Amine *irreversibel* und in einem weiten Temperaturbereich mit ausreichender Geschwindigkeit



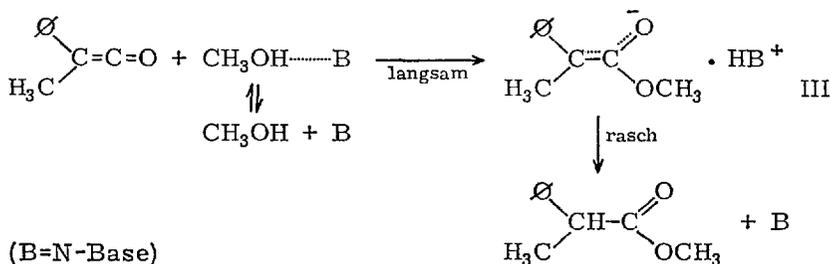
Im Laboratorium des Verfassers wurde diese Synthese im Hinblick auf die Zusammenhänge zwischen Katalysatorstruktur, Reaktionstemperatur und Stereospezifität eingehend studiert. Eines der auffälligsten Resultate war der Befund, daß die Stereospezifität häufig in verschiedenen Temperaturbereichen ein unterschiedliches Vorzeichen aufweist. Da dieses Phänomen auch dann auftritt, wenn $\log k_R/k_S$ über einen relativ großen Bereich hinweg linear von $1/T$ abhängt, hat man die Gründe nicht in einem temperaturbedingten Wechsel des Reaktionsmechanismus zu suchen, sondern in einem Antagonismus von Enthalpie- und Entropie-Einflüssen auf die Stabilität der diastereomeren Übergangszustände (Vorzeichengleichheit von $\Delta H_R^\ddagger - \Delta H_S^\ddagger = \Delta\Delta H^\ddagger$ und $\Delta S_R^\ddagger - \Delta S_S^\ddagger = \Delta\Delta S^\ddagger$, vgl. Kap. 2).

Als Beispiel sei die durch Brucin katalysierte Addition von Methanol an Phenylmethylketen genannt, die unterhalb -43°C bevorzugt den $(S)(+)$ - und oberhalb dieser Temperatur bevorzugt den $(R)(-)$ - α -Phenylpropionsäure-methylester liefert und zwischen -95 und -20°C befriedigend der nachstehenden Funktion folgt (224, 226):

$$\log \frac{k_R}{k_S} = -\frac{560}{R \cdot T} + \frac{2,45}{R}$$

Eine ähnliche Situation liegt bei vielen anderen der insgesamt 38 getesteten Katalysatoren vor.

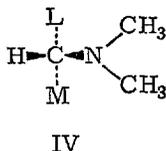
Der Mechanismus der katalytisch-asymmetrischen Ester-Synthese mit Phenylmethylketen wird durch das folgende Schema wiedergegeben (178, 286):



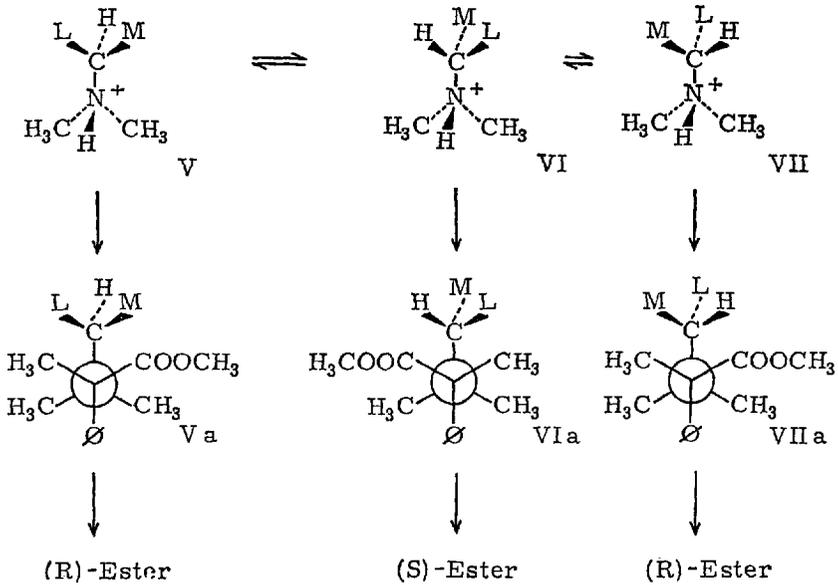
Für die Stereospezifität ist ein rascher $\text{N}^\oplus \rightarrow \text{C}^\ominus$ -Protonenübergang innerhalb des Ionenpaares III verantwortlich.

Hierbei konkurrieren miteinander eine Reihe sterisch verschiedener Übergangszustände, die für Katalysatoren des allgemeinen Typs IV kurz diskutiert seien.

Die zu IV gehörigen, in die Ionenpaare III eingehenden Ammonium-Ionen können in drei gestaffelten Konformationen V bis VII auftreten, die durch Drehung um die C-N-Bindung ineinander übergehen. Von



diesen darf V als die stabilste und VII als die für die Protonenübertragung am wenigsten behinderte Form angesehen werden.



Aus jeder dieser Formen können durch Addition eines Ester-Carbanions zwei diastereomere Übergangszustände in je drei verschiedenen gestaffelten Konformationen hervorgehen, von denen die voraussichtlich energieärmsten¹⁰ durch Va–VIIa symbolisiert sind¹¹.

Während Va einem Modell mit reiner „steric approach control“ entspricht, käme im Falle VIIa eher eine Art „product development control“ zum Zuge. Sowohl Va als auch VIIa lassen für die Bildung des (R)-Esters eine kleinere Aktivierungsenthalpie voraussehen als für die konkurrierende Bildung des (S)-Esters, was mit dem experimentellen Befund übereinstimmt. Sobald L sehr sperrig wird (z. B. bei L = tert.-C₄H₉ und M = COOCH₃), treten allerdings Anomalien auf, die mit einer „steric approach control“ (V → Va → (R)-Ester) nicht vereinbar sind. Diese Anomalien werden verständlich, wenn man bedenkt, daß die Einstellung der Konformationsgleichgewichte VI ⇌ VII und V ⇌ VII bei sehr großem L stark behindert sein muß. Wahrscheinlich ist die Lebensdauer des Ammonium-Ions für eine Bildung von VII aus V zu gering, für den weniger behinderten Übergang V → VI dagegen gerade noch ausreichend, so daß nur noch VI, als weniger günstige „Kompromiß-

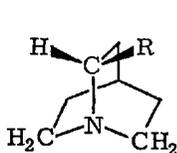
¹⁰ Hierbei wurde als Abstufung der relativen Raumerfüllungen CH₃ < COOCH₃ < C₆H₅ vorausgesetzt.

¹¹ In den obigen modifizierten Newman-Projektionen verdeckt das durch einen Kreis dargestellte anionische C-Atom das zu übertragende Proton sowie das N-Atom.

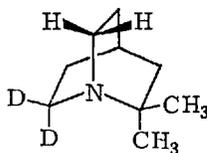
lösung“, in den Protonen-Transfer-Prozeß eingehen könnte. Nur VI vermag in diesen Fällen den experimentellen Befund $\Delta H_R^\ddagger > \Delta H_S^\ddagger$ befriedigend zu erklären.

Für eine solche Deutung sprechen zwei weitere Beobachtungen: Der „anomale“ sterische Verlauf ($\Delta H_R^\ddagger > \Delta H_S^\ddagger$) tritt auch bei mäßig großem L (z. B. $L = i\text{-C}_3\text{H}_7$ und $M = \text{COOC}_2\text{H}_5$) bereits merklich hervor, sobald man mit der Reaktionstemperatur weit genug heruntergeht¹². Er dominiert ferner bei den 2-substituierten Chinulidin-Derivaten vom Typ VIII, in denen der Konformationstyp VI streng fixiert vorliegt¹³.

Die vorstehenden Betrachtungen zeigen, daß das Curtin-Hammett-Prinzip auf sehr kurzlebige Zwischenprodukte nur begrenzt anwendbar ist. Die hierdurch bedingten Komplikationen entfallen selbstverständlich bei starren Molekeln vom Typ VIII sowie bei bicyclischen Basen mit einem Brückenkopf-N-Atom, für welche ein ähnliches Modell entwickelt wurde.



VIII



IX

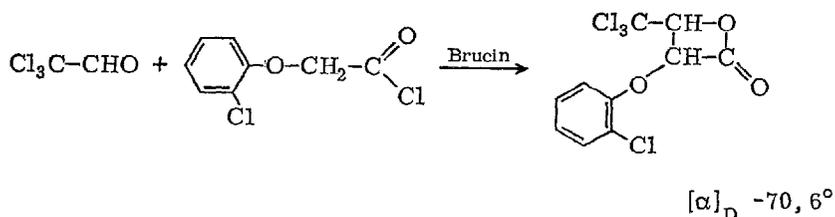
Ohne auf weitere Einzelheiten einzugehen, sei noch vermerkt, daß p bei den vorliegenden katalytisch-asymmetrischen Synthesen recht hohe Werte erreichen kann. So liefert Phenylmethylketen mit Methanol in Gegenwart von Benzoylchinin bei -110°C einen (R)($-$)-Ester mit $p \approx 76\%$ (231). Andererseits lassen sich selbst die geringfügigen sterischen Unterschiede zwischen CH_2 und CD_2 , die für die Asymmetrie des Amins IX verantwortlich sind, noch durch einen asymmetrischen Reaktionsablauf ($p = 0,13\%$) eindeutig nachweisen (228).

Da bei der stereospezifischen Alkohololyse von racemischen Säurechloriden in Gegenwart überschüssiger optisch aktiver tert.-Basen intermediär Ketene entstehen können, muß auch in solchen Fällen eine Bildung der Produkte durch katalytisch-asymmetrische Synthesen erwogen werden (223).

Borrmann und *Wegler* (44) berichteten kürzlich von einer weiteren asymmetrischen Synthese, die von einem Säurechlorid ausgeht und möglicherweise über ein Keten verläuft.

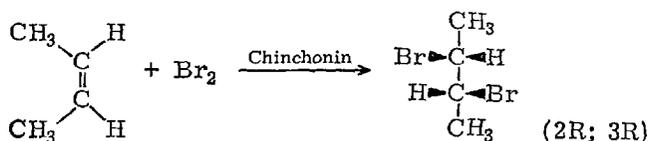
¹² Offenbar wird hierdurch die Einstellung der Gleichgewichte $\text{V} \rightleftharpoons \text{VII}$ und $\text{VI} \rightleftharpoons \text{VII}$ teilweise „eingefroren“.

¹³ Bei den Cinchona-Basen mit einem asymmetrischen $\text{C}_{(9)}$ und frei drehbarer $\text{C}_{(8)}\text{—C}_{(6)}$ -Bindung kommt dieses Verhalten nur bei tiefen Temperaturen klar zum Ausdruck (224, 231).



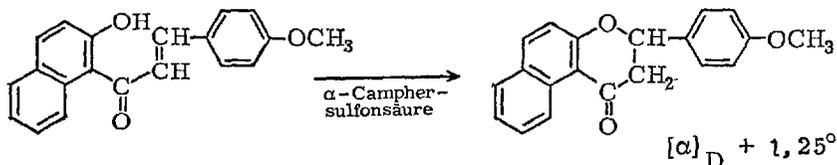
Der Mechanismus dieser asymmetrischen β -Lactonbildung und die sterische Funktion der Base sind noch nicht geklärt.

Nach *Berti* und *Marsili* (38) läßt sich auch die Addition von Brom an Olefine durch optisch aktive Amine asymmetrisch lenken, z. B.:



Als Substrate eignen sich neben cis-disubstituierten Äthylenen und Cycloolefinen auch terminale Olefine sowie β,γ - und γ,δ -ungesättigte Säuren, die in optisch aktive Bromlactone übergehen. Cinchona-Basen mit Cinchonin-Konfiguration ergaben vorwiegend (*R*)-konfigurierte, solche mit Cinchonidin-Konfiguration vorwiegend (*S*)-konfigurierte Bromierungsprodukte in relativ kleiner sterischer Reinheit. Wahrscheinlich ist der Angriff eines aus Alkaloid und Br_2 gebildeten Adduktes auf das Olefin für die Stereospezifität entscheidend.

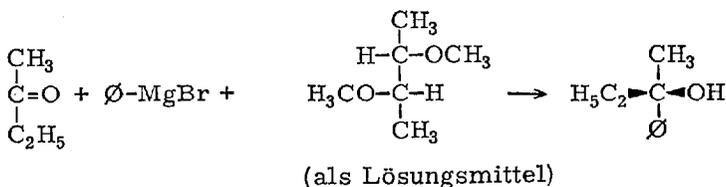
Fujise und *Suzuki* (100) fanden ein neues Beispiel für eine säurekatalysierte asymmetrische Synthese:



Über die Funktion der optisch aktiven Säure hierbei ist nichts Näheres bekannt.

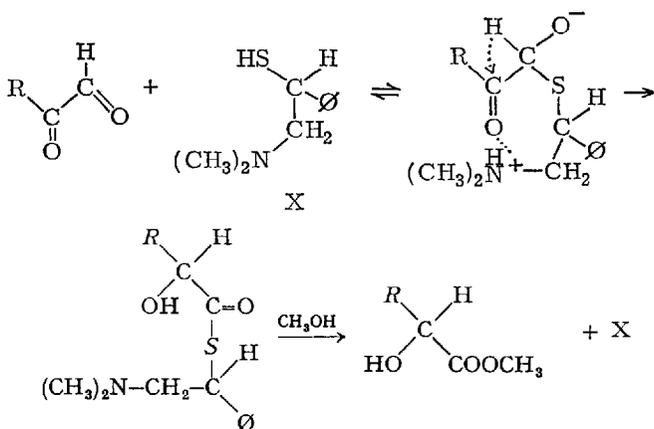
Eine Reihe von Arbeiten befaßt sich mit der asymmetrischen Beeinflussung von Grignard-Reaktionen durch optisch aktive Komplexbildner, die z.T. als Lösungsmittel fungieren. *Tarbell* und *Paulsen* (279) wiesen zunächst nach, daß die früher von *Betti* und *Lucchi* (39) beobachtete asymmetrische Lenkung der Reaktion von Aldehyden mit Grignard-

Reagentien durch N,N-Dimethylbornylamin auf einem Irrtum beruht. Auch optisch aktive Monoäther wie Methyl-sec.butyläther oder (-)-Menthylmethyläther schienen zunächst hierfür ungeeignet (279). *Wright* et al. gelang erstmals eine eindeutige Realisierung dieses Prinzips zur asymmetrischen Synthese durch Anwendung optisch aktiver Polyäther ((+)-2,3-Dimethoxybutan, Mannithexamethyläther, Arabit-pentamethyläther) (14, 69, 99).

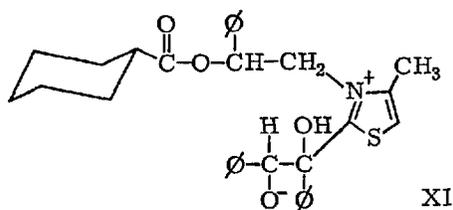


Bei obiger Reaktion konnten optische Ausbeuten bis zu 17% (14), bei der Umsetzung von Benzaldehyd mit Dimethylmagnesium im gleichen Lösungsmittel bis zu 20% erzielt werden. Methylmagnesiumchlorid reagierte weit weniger stereospezifisch (99). *Blomberg* und *Coops* (42) zeigten schließlich, daß – entgegen den ursprünglichen Annahmen (279) – auch monofunktionelle optisch aktive Äther die Addition von Grignard-Verbindungen an Aldehyde schwach asymmetrisch beeinflussen. Das Ausmaß der Stereospezifität ist allerdings wesentlich kleiner als bei den bifunktionellen Äthern.

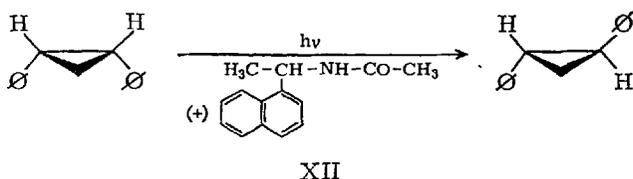
Franzen (97) gelang es nahezu gleichzeitig mit *Ose* und *Yoshimura* (205–209, 324), die Stereospezifität der natürlichen Glyoxalase mit Hilfe einfacher optisch aktiver Aminothiole nachzuahmen. Der Mechanismus dieser durchsichtigen Hauptvalenzkatalyse ist folgendermaßen zu formulieren:



Nach den Arbeiten der japanischen Autoren (205, 206) scheint es, als sei eine direkte Nachbarschaft der SH-Gruppe zu einem Asymmetriezentrum für die Stereospezifität am günstigsten. Mit dem Katalysator *X* wurde Mandelsäuremethylester aus Phenylglyoxal mit $p \approx 15\%$ erhalten. Der irreversible Charakter dieser katalytisch-asymmetrischen Synthese wurde von *Franzen* (97) klar demonstriert. Über mögliche Zusammenhänge zwischen der Konfiguration der Katalysatoren und derjenigen der kinetisch begünstigten Produkte wissen wir bisher nichts. Eine weitere asymmetrische Hauptvalenzkatalyse beobachteten kürzlich *Sheehan* und *Hunneman* (260). Sie katalysierten die Acyloinkondensation des Benzaldehyds durch (+)-N-[2-Phenyl-2-cyclohexancarboxyloxyäthyl]-4-methylthiazoliumbromid und Triäthylamin, wobei ein Überschuß an rechtsdrehendem Benzoin entstand ($p < 10\%$). Der spezifitätsbestimmende Schritt ist dabei wahrscheinlich die Bildung des Zwischenproduktes XI.



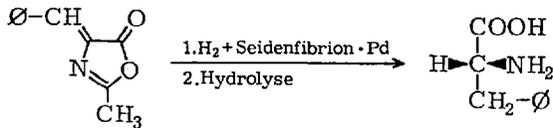
Wegen seiner engen Verwandtschaft zu den katalytisch-asymmetrischen Synthesen sei an dieser Stelle abschließend ein neuartiger Photosensibilisierungsprozeß referiert, der von *Hammond* und *Cole* (105) entdeckt wurde. Die Autoren lagerten auf photochemischem Wege das symmetrische cis-1,2-Diphenylcyclopropan in die asymmetrische trans-Form um und verwendeten als Sensibilisator optisch aktives N-[1-(α -Naphthyl)-äthyl]-acetamid (XII).



Aus der beträchtlichen optischen Aktivität des Reaktionsproduktes ($[\alpha]_D +28^\circ$) kann man schließen, daß die Energieübertragung zwischen Sensibilisator und Substrat einen sehr engen und stereospezifischen Kontakt beider Partner voraussetzt.

4.3. Heterogene katalytisch-asymmetrische Synthesen von niedermolekularen Verbindungen

Chemisch einheitliche optisch aktive heterogene Katalysatoren sind bisher zur katalytisch-asymmetrischen Synthese kaum verwendet worden. Genannt seien hier Versuche von *Tsuboyama* (290–292), die Cyanhydrin-Synthese mit Poly-[(*S*)-*N*-isobutyläthylenimin] asymmetrisch zu katalysieren. Mit Toluylendiisocyanat vernetzte Proben dieses Katalysators gaben je nach Vernetzungsgrad und Reaktionsbedingungen (*R*)- oder (*S*)-Benzaldehydcyanhydrin mit *p* bis zu 19% (Umsatz: 51,5%). Wesentlich häufiger wurden asymmetrisch wirkende heterogene 2-Stoff-Katalysatoren erprobt, die in zweierlei Weise aufgebaut werden können. Im ersten Falle bringt man ein katalytisch aktives, aber optisch inaktives Material (z. B. ein Edelmetall) in geeigneter Form auf einen optisch aktiven Träger auf, im zweiten Falle verfährt man umgekehrt, indem man die Oberfläche eines optisch inaktiven Katalysators durch Adsorption eines optisch aktiven Materials asymmetrisch modifiziert. Beide Prinzipien wurden vorwiegend zur Herstellung asymmetrischer Hydrierungskatalysatoren angewendet, denen ein erhebliches präparatives Interesse zukommt, weil sie viele wichtige Klassen optisch aktiver Verbindungen durch katalytisch-asymmetrische Synthese zugänglich machen. Um die Entwicklung asymmetrischer Hydrierkatalysatoren haben sich besonders japanische Autoren verdient gemacht. *Akabori* et al. (8–11) bereiteten solche Kontakte durch Adsorption von PdCl_2 an nativem oder acetyliertem Seidenfibroin verschiedener Herkunft und anschließende Reduktion. Die Hydrierung von 2-Methyl-4-benzylidenoxazolone-(5) mittels dieser Katalysatoren lieferte nach der Hydrolyse *D*-Phenylalanin mit Drehwerten bis zu 23° .



Ähnlich wurden α -Acetoxyimino- β -phenylpropionsäureäthylester und Dibenzyliden-diketopiperazin zu *D*-Phenylalanin, sowie α -Acetoxy-iminoglutarsäure-diäthylester zu *L*(+)-Glutaminsäure und endlich α -Benzildioxim zu (+)-1,2-Diphenyl-äthylendiamin asymmetrisch hydriert. Die in den Originalen angegebenen Drehwerte der Endprodukte können nicht zur Berechnung von optischen Ausbeuten herangezogen werden, weil die Präparate vor der Drehwertbestimmung unter erheblichen Verlusten umkristallisiert wurden.

An Stelle des Seidenfibroin-Pd-Kontaktes ist auch ein durch Reduktion des L-Tyrosin-Pd-Komplexes gewonnenes Präparat zur asymmetrischen Hydrierung von Aminosäure-Vorstufen (119) und ein analoges L-Leucin-Pd-Präparat zur asymmetrischen Hydrierung von β -Methylzimtsäure (230) eingesetzt worden. Die Stereospezifität erwies sich allerdings als gering.

Eine merkbliche Stereospezifität ließ sich auch an Kontakten nachweisen, die durch Aufbringen von Metallfilmen auf *d*- oder *l*-Quarz gewonnen wurden¹⁴. So entstand bei der Hydrierung von α -Phenylzimtsäureester über Ni auf *d*-Quarz ein schwach optisch aktives Dihydro-Derivat (282, 284). Analog wurde 3-Furyl-(2')-propanol-(1) zu optisch aktivem 2,6-Dioxaspiro-[4,4]-nonan hydrocyclisiert (220, 221). Die Drehwerte, die in beiden Fällen unter 0,1° lagen, kommen nach *Klabunowski* (139) durch eine selektive Adsorption eines der Produktantipoden an der Quarzoberfläche zustande. Wenn diese Auffassung zutrifft, so dürfte man derartige Katalysen eigentlich nicht zu den asymmetrischen Synthesen zählen.

Padgett et al. beschrieben eine interessante Variante der asymmetrischen Metall-auf-Quarz-Kontakte (211): In Gegenwart von Cinchona-Basen gefällte Silicagele, die auch nach dem Auswaschen des Alkaloids gewisse stereospezifische Eigenschaften beibehalten (vgl. z.B. (24)), wurden als Träger für Pd-Kontakte bei der Hydrierung von α -Methylzimtsäure eingesetzt. Auch hier wurde ein deutlich asymmetrischer Reaktionsverlauf nachgewiesen (ρ bis 3,3%).

Eine große Zahl von Arbeiten befaßt sich mit der Wirkung niedermolekularer optisch aktiver Modifikatoren auf den sterischen Verlauf metallkatalysierter Hydrierungen. Zur asymmetrischen Modifizierung von Raney-Nickel wurden z.B. verschiedene L-Aminosäuren, α -Methyl- und α -Benzylglutaminsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, 2,3-Dimethylweinsäure, threo- und erythro-2-Methylweinsäure sowie *d*-Borneol und *d*-Campher verwendet (3–5, 119, 120, 122, 123–127, 281). *Izumi* et al. studierten eingehend den Einfluß der Modifizierungsbedingungen (Konzentration des Modifikators, pH, Temperatur) auf den sterischen Verlauf der asymmetrischen Hydrierung von Acetessigsäuremethylester. Der optimale Effekt wurde mit einem durch (+)-2-Methylweinsäure modifizierten Raney-Ni erzielt, das eine optische Ausbeute von 56% an (+)- β -Hydroxybutter-

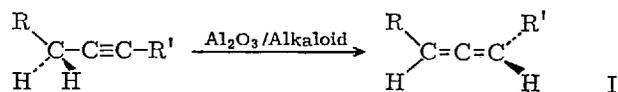
¹⁴ Asymmetrische Synthesen mit Hilfe solcher Katalysatoren werden oft als „absolute asymmetrische Synthesen“ bezeichnet, weil sie keiner Mitwirkung einer organischen Substanz bedürfen. Da zwischen einem asymmetrischen anorganischen Makromolekül wie dem Quarz und einem asymmetrischen organischen Makromolekül kein prinzipieller Unterschied besteht, ziehen wir es vor, den Begriff „absolute asymmetrische Synthesen“ auf lichtinduzierte Reaktionen zu beschränken.

säuremethylester erbrachte (127). In einem weiteren japanischen Patent (258) wird ein durch Spuren von L-Methionin modifizierter Palladium-Kohle-Kontakt zur asymmetrischen Hydrierung von α -Acetamidozimtsäure empfohlen.

Schließlich ist auf eine Arbeit von *Balandin* et al. (20) hinzuweisen, in der asymmetrische Hydrierungen von Phenyl- und α -Naphthylglyoxylsäure sowie Benzildioxim mit Hilfe von Pd- und Pt-Gummiarabicum-Kolloiden beschrieben werden.

Man hat auch versucht, nach den oben angegebenen Prinzipien basische, heterogene Zweistoffkatalysatoren mit asymmetrischen Wirkungen herzustellen. *Terentjew* et al. (283) gelang dies durch Aufbringen von Alkali-alkoholaten auf *d*- oder *l*-Quarz. Derartige durch einen asymmetrischen Träger geprägte Basenkatalysatoren induzierten bei der Cyanäthylierung von Cyclohexanon mit Acrylnitril eine nachweisbare optische Aktivität im Reaktionsprodukt.

In der umgekehrten Weise verfahren *Jacobs* et al. (128), indem sie mit Brucin oder Chinin getränktes Aluminiumoxid als Katalysator für die asymmetrische Umlagerung von Acetylenen in Allene einsetzen.



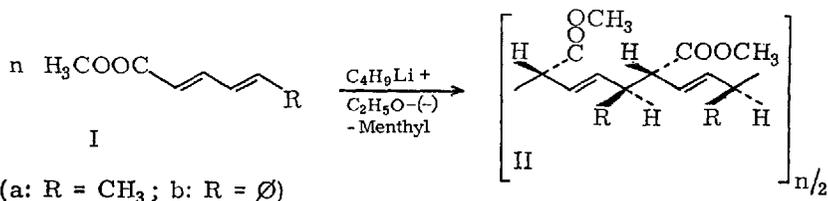
Im Falle $R = R' = \Phi$ wurde die (-)-, bei $R = \Phi$ und $R' = \text{Diphenyl}$ hingegen die (+)-Form des Allens I bevorzugt gebildet.

4.4. Katalytisch-asymmetrische Synthesen bei Polymerisationsprozessen

Der Aufbau optisch aktiver Polymerer aus symmetrischen Monomeren gelang zum erstenmal in der Nattaschen Schule, die diesen Reaktionstyp eingehend studierte (49, 90–93, 183, 194–201). Da einfache Vinylmonomere $R-\text{CH}=\text{CH}_2$ bei der Polymerisation nur meso-Formen zu liefern vermögen¹⁵, polymerisierten *Natta* et al. disubstituierte Monoolefine $R-\text{CH}=\text{CH}-R'$ und Diolefine $R-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-R'$ mit Hilfe optisch aktiver Katalysatoren. Prinzipiell erwiesen sich hierfür sowohl Metallalkyle, Metallalkoholate und Metallamide mit optisch aktiven Alkylresten als auch Komplexe aus symmetrischen Organometallverbindungen oder Lewis-Säuren mit optisch aktiven Liganden sowie optisch aktive Ätherate von Lithiumorganyleen geeignet. Ferner zeigten an *d*- oder *l*-Quarz adsorbierte Ziegler-Natta-Katalysatoren asymmetrische Wirkungen (183).

¹⁵ Über vergebliche Versuche zur asymmetrischen Synthese solcher Polyolefine vgl. (98, 189).

Als Beispiel sei die Polymerisation von Sorbinsäuremethylester (Ia) unter dem katalytischen Einfluß eines Butyllithium/(-)-Menthyläthyl-äther-Komplexes angeführt, die mit p bis zu 6% und $[\alpha]_D +8,4^\circ$ ein Polymeres der Vorzugskonfiguration II (1*R*; 4*S*) lieferte.



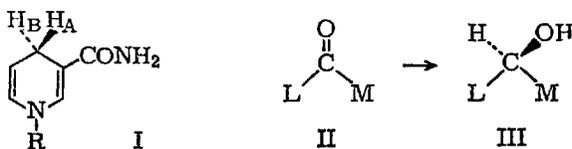
Ähnlich verlief die Polymerisation von β -Styryl-acrylsäureestern (Ib), bei welcher wiederum die Konfiguration IIb bevorzugt gebildet wurde ($p = 0,5\%$) $[\alpha]_D +4,3^\circ$. Die Konfiguration und sterische Reinheit der Polymeren wurde durch oxydativen Abbau zu Methyl- bzw. Phenylbernsteinsäure ermittelt (92). Wesentlich stärker drehende Polymere erhielt man bei der Tieftemperatur-Polymerisation von 2,3-Benzofuran mit AlCl₃/D(+)- β -Phenylalanin (195) oder (-)-Menthoxyzinntriäthyl (278) ($[\alpha]_D$ der Polymeren: +83° bzw. +73,8°) sowie bei der Einwirkung von AlCl₃/L(-)- β -Phenylalanin auf Naphtho-[1,2-b]-furan (49) ($[\alpha]_D -145^\circ$). Einige Beobachtungen lassen darauf schließen, daß das während der Reaktion gebildete optisch aktive Polybenzofuran eine gewisse autokatalytische Funktion hat (93, 195). Über die sterische Reinheit und Konfiguration der Polybenzo-(und naphtho-)furane scheint bisher nichts bekannt zu sein.

Farina et al. (91) deuten die asymmetrische Wirkung des Phenylalanins und ähnlicher Komponenten von Komplexkatalysatoren dadurch, daß das kationische Ende der wachsenden Polymerenkette durch ein den optisch aktiven Partner enthaltendes Anion („Gegenion“) stabilisiert wird. Jede neue Monomereinheit muß sich zwischen das Kettenende und das Gegenion „einschieben“, wobei je nach der Konfiguration der neu zu bildenden C-C-Bindung zwei diastereomere Übergangszustände verschiedenen Energieinhalts durchlaufen werden. Natta (193) schlug bereits vor der Entdeckung der asymmetrischen Polymerisation einen ähnlichen Mechanismus für die stereoreguläre Polymerisation von α -Olefinen vor. Obgleich in diesem Falle die Endprodukte praktisch symmetrisch gebaut sind, stellt jede Angliederung einer Monomereinheit eine Art asymmetrische Synthese dar, deren Selektivität durch die enantiomorphen Formen der als racemische Konglomerate eingesetzten Katalysatoren (Titan-komplexe) gesteuert werden könnte. In diesem Zusammenhang sei auf Versuche von Paiaro et al. (213, 214) zur asymmetrischen π -Komplex-

bildung zwischen α -Olefinen und optisch aktiven Pt-Komplexen hingewiesen, die für die Deutung stereoselektiver Olefinpolymerisationen recht interessant erscheinen. Eine ausführliche Diskussion der Theorien über die Ursachen stereoregulärer Polymerisationen ist im vorliegenden Rahmen leider nicht möglich, obgleich es von hier viele Querverbindungen zum Problem der asymmetrischen Synthese gibt. Zusammenfassungen über optisch aktive Polymere finden sich u. a. bei *Schulz* (269), *Hatz* (107) und *Pino* (219).

4.5. Enzymatische katalytisch-asymmetrische Synthesen¹⁶

Die am gründlichsten untersuchten enzymatisch-asymmetrischen Synthesen dürften Hydrierungen von Carbonyl-Verbindungen mit Hilfe DPN-(= Diphosphopyridinnucleotid-)abhängiger Enzyme sein. *Westheimer, Vennesland* et al. (151–153, 156, 306) haben in einer Reihe eleganter Versuche mit isotopenmarkierten Substraten und Coenzymen gezeigt, daß die in I mit *A* und *B* indizierten H-Atome in der 4-Stellung von Dihyronicotinsäureamid-Derivaten ihre Gleichwertigkeit einbüßen, sobald sie in der Form des DPN mit einem Apoenzym in Wechselwirkung treten. Die Konfiguration von C₍₄₎ in den Enzymkomplexen wurde von *Cornforth* et al. (71) geklärt. In den Alkoholdehydrogenasen



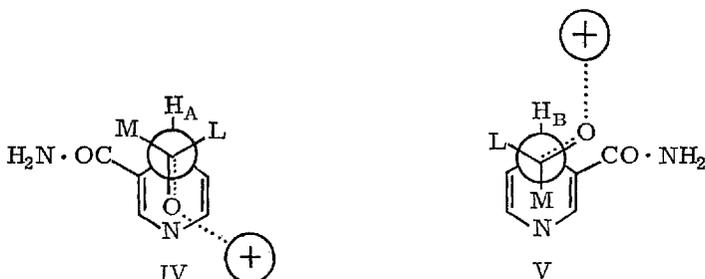
aus Hefe und Leber ist nur H_A für den (reversiblen!) H-Transfer verfügbar, während z. B. die Ketonreduktasen aus *Curvularia falcata* (und einigen anderen Mikroorganismen) hierfür H_B mobilisieren (237, 238, 264). Vermutlich beruht dies auf einer spezifischen, vom Apoenzym abhängigen Abschirmung von H_B bzw. H_A . Die Übertragung von H_A oder H_B auf den Carbonylkohlenstoff von Aldehyden und Ketonen vom Typ $\text{L}-\text{CO}-\text{M}$ (*L* und *M*: großer bzw. kleinerer Substituent) erfolgt bei beiden oben genannten Enzymgruppen direkt und mit großer Stereoselektivität in folgendem Sinne (15, 63, 173, 236, 243).

Im Falle der Aldehydreduktionen läßt sich der asymmetrische Verlauf nur dadurch nachweisen, daß man entweder von 1-Deuterio-aldehyden

¹⁶ Dieses Kapitel erhebt in keiner Weise Anspruch auf Vollständigkeit. Es gibt lediglich einige Gesichtspunkte wieder, die dem Verfasser für die Gesamtproblematik der asymmetrischen Synthese wichtig erschienen. Eine gute Übersicht findet sich in (153).

ausgeht oder normale Aldehyde mit deuteriertem DPN reduziert. Im ersten Falle erhält man (*S*)-konfigurierte, im zweiten dagegen (*R*)-konfigurierte primäre 1-Deuterio-alkohole (63).

Über die Vorzugskonformation und die Natur des Übergangszustandes für den H-Transfer von I auf II gibt es bisher nur Vermutungen. Man sollte erwarten, daß dieser Prozeß durch ein ähnliches Modell beschreibbar ist wie der Protonentransfer von optisch aktiven Ammonium-Ionen auf Carbanionen (vgl. Kap. 4.2.). Die Schwierigkeit liegt vorwiegend darin, daß wir weder die Art der Bindung des Carbonyl-O-Atoms noch dessen Orientierung im aktivierten Komplex sicher kennen. Nimmt man mit *Kosower* (147) an, daß das koordinierte O-Atom dieses Komplexes in die Richtung des Pyridin-N-Atoms weist, so ergibt sich (in vereinfachter Darstellung) IV als plausibles Modell für den Transfer von H_B.



(Das durch einen Kreis symbolisierte Carbonyl-C-Atom verdeckt in IV H_B und C₍₄₎, in V dagegen H_A und C₍₄₎ des Dihydropyridins.)

Die Selektivität der H_B-spezifischen Enzyme wird in diesem Modell richtig zum Ausdruck gebracht. Hingegen muß man für die H_A-spezifischen Enzyme (z. B. Hefe-Alkoholdehydrogenase) ein Modell vom Typ V postulieren, in welchem das Carbonyl-O-Atom in eine andere Richtung weist (63)¹⁷. Durch den (vorläufig unbekannt) sterischen Bau der Apoenzyme läßt sich dieser scheinbare Gegensatz leicht deuten. Bis heute scheint es nicht sicher zu sein, ob die in IV und V durch ⊕ bezeichnete, für die Stabilisierung des Übergangszustandes zweifellos wichtige Gruppe des Enzyms eine Ammonium-Gruppierung (147) oder ein über SH gebundenes Zn²⁺-Ion (160, 301, 315) ist.

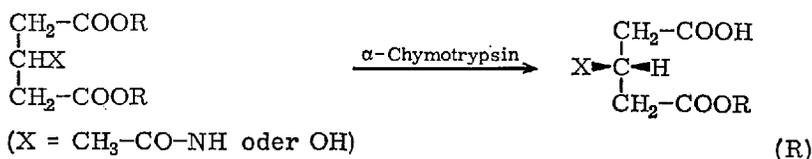
Bemerkenswert erscheinen zwei neue Befunde (29, 134), die darauf hinweisen, daß die durch das Schema II → III verallgemeinerte Produktspezifität auch bei stark polarem L gewahrt bleibt. Offenbar ist das Größenverhältnis von L zu M für den sterischen Verlauf der Reduktion wesentlicher als der Einfluß polarer Wechselwirkungen.

¹⁷ Das von *Červinka* vorgeschlagene Modell wurde in V geringfügig abgewandelt.

Die hier diskutierten asymmetrischen Carbonylreduktionen haben eine erhebliche präparative Bedeutung zur Darstellung optisch aktiver Steroid-Vorstufen sowie primärer 1-deuterierter Alkohole gewonnen.

Präparativ bedeutsam verspricht neuerdings auch die fermentative asymmetrische Cyanhydrin-Synthese zu werden. *Pfeil* et al. (26, 27) haben gezeigt, daß man mit einer aus Bittermandelkleie isolierbaren D-Hydroxynitril-Lyase zahlreiche aromatische und aliphatische Aldehyde selektiv in D- bzw. (R)- α -Hydroxynitrile überführen kann. Benzaldehyd lieferte so das (R)(+)-Cyanhydrin mit $p = 90\%$ bei einer Rohausbeute von 96%. Mit adsorptiv an hochmolekulare Träger gebundenen Enzympräparaten lassen sich diese asymmetrischen Synthesen auch kontinuierlich ausführen. Die derart sehr elegant zugänglichen optisch aktiven Cyanhydrine eignen sich als Ausgangsmaterialien für die Synthese von Pharmaka. Zum Mechanismus der enzymatischen Cyanhydrin-Synthese hat *Pfeil* (218) eine interessante Arbeitshypothese entwickelt.

Zahlreiche Untersuchungen wurden den sterischen Aspekten der Substratspezifität Ester- und Amid-spaltender Enzyme gewidmet. *Cohen* et al. (66–68) wiesen nach, daß die Stereospezifität solcher Enzyme nicht nur asymmetrisch, sondern auch symmetrisch gebauten Substraten gegenüber wirksam werden kann¹⁸. So wird Acetamidomalonsäurediäthylester von α -Chymotrypsin mit beträchtlicher Stereoselektivität zu rechtsdrehendem Acetamido-malonsäuremonoäthylester hydrolysiert¹⁹. Analog fand man bei α -Chymotrypsin-katalysierten Verseifungen β -substituierter Glutarsäurediester einen hoch-stereoselektiven Ablauf in folgendem Sinne:



Diese Spezifität wird nicht durch den Umstand beeinträchtigt, daß die Hydrolyse solcher Substrate wesentlich langsamer erfolgt als diejenige „natürlicher“ Substrate des Chymotrypsins. Die Verfasser schließen hieraus, daß hohe Reaktivität und hohe Stereospezifität von der Substratseite her nicht an die gleichen strukturellen Voraussetzungen gebunden sind.

¹⁸ Die Stereospezifität gegenüber asymmetrischen Substraten (z.B. enantiomorphen α -Aminosäure-Derivaten) stellt hier den Normalfall dar. Diese Spezifität fällt jedoch nicht in das Gebiet der asymmetrischen Synthesen, sondern in das der kinetischen Racematspaltungen.

¹⁹ Es handelt sich hierbei um eine „indirekte asymmetrische Synthese“ im Sinne von Kap. 3.6.

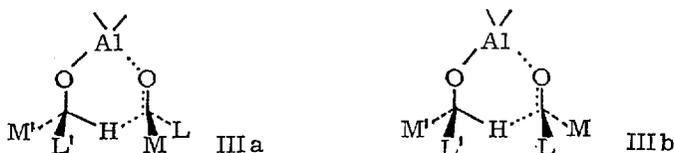
5. Asymmetrie-Transfer-Prozesse

Der eingangs gegebenen Definition zufolge sollten in diesem Kapitel alle asymmetrischen Synthesen behandelt werden, bei denen die optische Aktivität des Hilfsstoffes im Verlaufe der Reaktion verlorengeht. Einschränkung sei hier zusätzlich gefordert, daß der Aufbau des neuen Asymmetrieelementes mit der Symmetrisierung des optisch aktiven Hilfsstoffes nach Art einer Synchron-Reaktion gekoppelt erfolgen soll. Soweit uns bekannt, sind solche Direktübertragungen von Asymmetrie von einem Molekül auf ein zweites bisher nur bei Hydridverschiebungen zwischen optisch aktiven Donatoren und Carbonylverbindungen beobachtet worden.

Die bekannteste Reaktion dieser Art ist die Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion, die bei Anwendung der Al-Salze optisch-aktiver sekundärer Alkohole einen asymmetrischen Verlauf nehmen kann (81, 129). In grundlegenden Untersuchungen wiesen *Doering* und *Young* (81, 82) nach, daß die Reduktion von Ketonen vom Typ $L-CO-M$ mit Al-Salzen sec. Alkohole des Typs I (*R*-Konfiguration) vorwiegend zu gleichkonfigurierten Alkoholen II führt.



Sie deuteten diesen Befund durch die plausible Annahme, daß der für den Hydrid-Transfer verantwortliche cyclische Übergangszustand in der „trans“-Form IIIa stabiler sei als in der „cis“-Form IIIb.



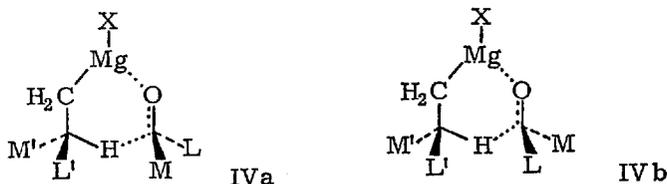
In der Folgezeit hat sich diese Vorstellung auch zur Interpretation ähnlicher Asymmetrie-Transfer-Prozesse bewährt. So fand man einen völlig analogen sterischen Verlauf bei der Reduktion von Ketonen und 1-Deuterio-aldehyden mit Mg-Salzen optisch aktiver Alkohole (272, 273, 275, 276, 303). Man braucht in IIIa nur das Al durch Mg zu ersetzen, um das sterische Resultat korrekt zu beschreiben. Asymmetrische C-Atome, die nicht direkt an das O-Atom von I gebunden sind, beeinflussen die Stereo-

spezifität offenbar nur wenig. Besonders hohe optische Ausbeuten

($\phi > 80\%$) wurden bei der Reduktion von $\text{R}-\overset{\text{D}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ mit optisch aktiven

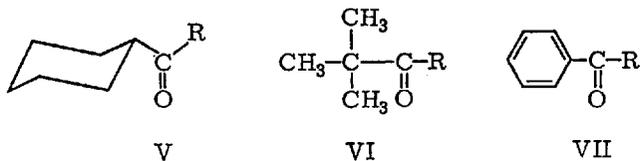
Magnesiumalkoholaten (z.B. Isobornyloxy-magnesiumbromid) erzielt ((276, vgl. auch (28)). Verantwortlich hierfür ist vornehmlich der beträchtliche Größenunterschied zwischen *R* und *D*.

Ähnlich wie Alkoholate vermögen auch gewisse Grignard-Reagentien reduzierend auf Ketone und Aldehyde einzuwirken, sofern die normale Additionsreaktion sterisch stark behindert ist. Man weiß, daß dabei ein zum Mg β -ständiges H-Atom als Hydridion auf den Carbonylkohlenstoff übertragen wird, und daß auch dieser Transfer asymmetrisch ablaufen kann (46, 280, 303, 304). Besonders eingehende Untersuchungen über den Mechanismus und die Stereochemie solcher Reduktionen verdanken wir *Mosher* und seinen Mitarbeitern (16, 40, 96, 172, 184–188, 215). Bereits 1950 deutete *Mosher* (184, 185) den asymmetrischen Ablauf dieser Reduktionen durch ein ganz ähnliches Modell, wie es nahezu gleichzeitig *Doering* (81) für asymmetrische Meerwein-Ponndorf-Reduktionen vorgeschlagen hatte (Übergangszustand IV a stabiler als IV b).



Während (+)-2-Methyl-butylmagnesiumbromid in diesem Sinne stereoselektiv mit vielen Ketonen und 1-Deuterio-aldehyden reagiert, zeigte sich bei der Einwirkung von 3-Methyl-pentylmagnesiumchlorid auf Pinacolon keine nachweisbare Stereospezifität. Offenbar muß das asymmetrische C-Atom der Grignard-Verbindungen dem Ring des Übergangszustandes angehören, damit der Energieunterschied zwischen den diastereomeren Kombinationen ausreichend groß wird.

Der Einfluß des Größenverhältnisses von *L* zu *M* auf das Ausmaß der Stereoselektivität wurde bei der Reduktion von drei Reihen von Ketonen (V, VI und VII) mit (*S*)-(+)-2-Methyl-butylmagnesiumchlorid ge-



prüft (96, 172, 215). Während in der Reihe VI erwartungsgemäß ϕ mit wachsender Größe des Alkylrestes R von 13 % ($R = \text{CH}_3$) bis 2,5 % ($R = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$) abnimmt und im Falle $R = \text{C}_6\text{H}_5$ das Vorzeichen wechselt ($\phi = 16\%$), steigt ϕ in den Reihen V und VII mit wachsendem R zunächst bis zu einem Maximum an, um dann wieder leicht abzusinken. Noch drastischer kommt dieser Effekt bei der Reduktion von fünf Ketonen der Reihe VII mit (S)(+)-2-Phenyl-butylmagnesiumchlorid zum Ausdruck, die durchweg (S)(-)- α -Alkyl-benzylalkohole mit ϕ bis zu 82 % (bei $R = i\text{-C}_3\text{H}_7$) lieferte (40). Entropieefflüsse auf die Stabilität der diastereomeren Übergangszustände scheinen hierfür nicht verantwortlich zu sein, wie man einer Untersuchung der Temperaturabhängigkeit von ϕ entnehmen kann. Offenbar ist für die effektive Raumerfüllung der Substituenten die Konformation an den vom Carbonylkohlenstoff ausgehenden Bindungen von entscheidender Bedeutung, die durch die gegenseitige Beeinflussung der beiden Gruppen eine wesentliche Veränderung erfahren kann²⁰. Wenngleich eine präzise Analyse dieser Verhältnisse recht schwierig sein dürfte, zeigen die Resultate sehr eindrücklich, daß die „effektive Raumerfüllung“ eines Restes nicht als eine annähernd konstante und von der Umgebung unabhängige Größe betrachtet werden darf. Es ist bemerkenswert, daß das Vorzeichen der Konfigurationsspezifität trotz solcher Komplikationen in allen Fällen durch das Modell IVa richtig vorausgesagt wird, sofern man $\Phi > \text{tert.C}_4\text{H}_9$ und $\Phi > \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ annimmt.

Neben den hier diskutierten „externen“ Asymmetrie-Transfer-Prozessen kennt man eine Reihe intramolekularer Reaktionen dieses Typs, die meistens mit sehr hoher Stereospezifität ablaufen. Hier sei z.B. auf die Claisen-Umlagerung (55), auf die Stevens-Umlagerung (110) und viele verwandte Umlagerungen hingewiesen, die in diesem Rahmen nicht abgehandelt werden können.

6. Absolute asymmetrische Synthesen

Die Frage, ob optisch aktive Substanzen auch ohne die Mitwirkung optisch aktiver „Hilfsreagentien“²¹ erzeugt werden können, ist oft gestellt und im Prinzip positiv beantwortet worden. *Kuhn* hat z.B. schon 1929 gezeigt, daß racemische Substrate unter gewissen Voraussetzungen

²⁰ Für Übergangszustände der Form IV muß z.B. ein mit dem Carbonyl coplanarer Phenyl-Rest sterisch weit weniger wirksam sein als ein Phenyl-Rest, der durch seinen Nachbarn in eine hierzu senkrechte Lage gezwungen wird.

²¹ Hierzu sollte man auch *d*- und *l*-Quarz zählen (vgl. Kap. 4.3., Fußnote 14).

von zirkularpolarisiertem Licht asymmetrisch zersetzt werden. Unterbricht man eine solche Zersetzung rechtzeitig, so findet man einen der beiden Antipoden im unzersetzten Anteil angereichert. *Berson et al.* (32) beschrieben 1955 ähnliche Versuche, bei denen ein racemisches Substrat mit asymmetrischem C-Atom durch zirkularpolarisiertes Licht in ein Derivat des 4-Phenylpyridins umgelagert wurde. Auch hier geht die zunächst beobachtete geringe optische Aktivität bei längerer Bestrahlung auf Null zurück. Wiewohl solche asymmetrischen photochemischen Reaktionen oft als „absolute asymmetrische Synthese“ bezeichnet werden, scheint diese Einordnung nicht ganz korrekt, weil bereits das Ausgangsmaterial einen asymmetrischen Bau besitzt.

Nach *Radulescu et al.* (248) soll 2-Allyl-2-äthoxycarbonylindandion-(1,3) bei gleichzeitiger Einwirkung polarisierten Lichtes und eines starken Magnetfeldes nach Art einer echten absoluten asymmetrischen Synthese mit Brom oder Bromwasserstoff reagieren. Obgleich die Autoren für die lacton-artigen Reaktionsprodukte beträchtliche optische Aktivitäten anführen, erwiesen sich Reproduktionsversuche in unserem Laboratorium als erfolglos (233).

Negativ verliefen auch einige interessante Versuche, die Asymmetrie von β -Strahlen aus radioaktiven Zerfallsprozessen für absolute asymmetrische Synthesen auszunutzen (300, 308). Angaben von *Starodubzew et al.* (270) über eine angebliche optische Aktivierung von Benzol durch γ -Radioolyse konnten *Spialter et al.* (265) nicht bestätigen.

Isoda (196) beschrieb eine asymmetrische Hydrierung, bei welcher α -Ketoglutar säureester in Gegenwart von reinem Raney-Nickel in partiell optisch aktiven α -Hydroxy-glutar säureester übergehen soll. Eine Nachprüfung dieser allen Erwartungen widersprechenden „absoluten asymmetrischen Synthese“ erscheint wünschenswert.

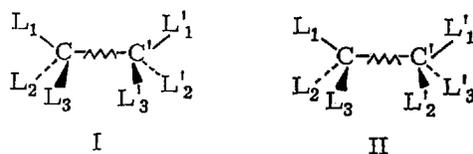
Die wichtige Möglichkeit, aus übersättigten Lösungen leicht racemisierbarer racemischer (108) oder symmetrischer (266) organischer Verbindungen durch spontane Kristallisation optisch aktive Kristallisate zu gewinnen, kann in diesem Rahmen nur angedeutet werden.

7. Ausblick auf eine quantitative Behandlung asymmetrischer Synthesen

Die vorstehenden Ausführungen zeigten, welch breites Spektrum optisch aktiver Verbindungen durch asymmetrische Synthese zugänglich gemacht werden kann. Es dürfte heute kein Problem mehr sein, eine be-

liebige Reaktion, in deren Verlauf ein asymmetrisches C-Atom entsteht, durch geeignete Partner im Sinne einer asymmetrischen Synthese stereoselektiv zu lenken. Die weitere Entwicklung auf diesem Gebiet steht vor zwei dringenden, eng miteinander verquickten Aufgaben. Einerseits gilt es, die für die präparative Nutzung einer asymmetrischen Synthese entscheidend wichtige optische Ausbeute systematisch zu verbessern. Jedes systematische Vorgehen in dieser Richtung verlangt andererseits eine Vertiefung unserer Kenntnisse über die bevorzugte Geometrie diastereomerer Übergangszustände sowie über die Strukturabhängigkeit der Stereoselektivität. Unter diesem Gesichtspunkt verdient ein jüngst von *Ugi* et al. (252, 294–296) unter dem Namen „stereochemisches Strukturmodell“ publizierter Ansatz größte Beachtung, mit welchem erstmalig eine gruppentheoretisch begründete quantitative Behandlung der verschiedensten stereospezifischen Prozesse versucht wird. Ohne auf den mathematischen Formalismus dieses Modells einzugehen, seien die für das Problem der asymmetrischen Synthese wesentlichen Aspekte hier kurz diskutiert.

Ein asymmetrisches Atom C' werde unter dem Einfluß eines zweiten, dem „Hilfsstoff“ angehörenden asymmetrischen Atoms C neu gebildet, wobei zwei diastereomere Übergangszustände I und II durchlaufen werden.



(Die Formeln I und II sollen nichts über die konkrete Geometrie dieser Übergangszustände aussagen.)

Dann läßt sich nach *Ugi* der Einfluß von C auf die Differenz $\Delta G_{\text{I}}^{\ddagger} - \Delta G_{\text{II}}^{\ddagger}$ durch einen „Chiralitätsparameter“ χ beschreiben, der die Größenabstufung der Liganden L_1 , L_2 und L_3 zum Ausdruck bringt: $\chi = (\lambda_1 - \lambda_2) \cdot (\lambda_2 - \lambda_3) \cdot (\lambda_3 - \lambda_1)$. Hierbei sind λ_1 , λ_2 und λ_3 empirisch zugängliche „Ligandenkonstanten“, die die effektive Raumerfüllung von L_1 , L_2 und L_3 widerspiegeln. Für C' sollte es einen analogen Parameter χ' geben, der sich jedoch wegen der mangelhaften Kenntnis der Geometrie der Übergangszustände schwer präzisieren läßt. Man faßt ihn am besten mit einer den jeweiligen Reaktionstyp, das Substrat sowie die Milieu-Einflüsse (Temperatur, Medium usw.) charakterisierenden „Reaktionskonstante“ ρ_{as} zu einem empirischen Parameter $\tau = \chi' \cdot \rho_{\text{as}}$ zusammen und drückt den konfigurativen Zusammenhang zwischen C und C' durch einen „Antisymmetrierungsfaktor“ δ_p (+1 oder -1) aus. Mit diesen drei em-

pirischen Parametern erhält man die folgende „antisymmetrische lineare freie-Enthalpie-Beziehung“:

$$\log \frac{k_{R,R'}}{k_{R,S'}} = \log \frac{k_{S,S'}}{k_{S,R'}} = \chi \cdot \tau \cdot \delta_p$$

Zur Errechnung von χ wird willkürlich $\lambda_H = 0$ und $\lambda_{CH_3} = 1$ gesetzt. Durch geeignete Variation der Liganden und des Reaktionstyps lassen sich die übrigen Parameter ähnlich wie bei der Hammett-Gleichung experimentell ermitteln und zur Vorausberechnung neuer $k_{R,R'}/k_{R,S'}$ -Werte verwenden. Einige wichtige λ -Werte sind in Tab. 1 zusammengestellt:

Tabelle 1. Ligandenkonstanten wichtiger Substituenten

R	λ_R	R	λ_R	R	λ_R
H	0	i-C ₄ H ₉	1,20	cyclo-C ₆ H ₁₁	1,33
COOCH ₃	0,88	C ₆ H ₅	1,24	t-C ₄ H ₉	1,49
CH ₃	1,00	i-C ₃ H ₇	1,27	Mesityl-	1,58
C ₂ H ₅	1,05	α -C ₁₀ H ₇	1,28	Trityl-	1,75
C ₆ H ₅ · CH ₂	1,15	2,4,6-Tricyclohexylphenyl-			2,10

Die von *Prelog* studierten asymmetrischen Synthesen der Atrolactinsäure (vgl. Kap. 3.1.) und der β -Phenylbuttersäure (vgl. Kap. 3.3.1.) sowie die von *Weygand* et al. gefundene asymmetrische Aminolyse von Oxazolonen (vgl. Kap. 3.2.) folgen der Ugischen Gleichung in recht befriedigender Weise, so daß ein erheblicher Anwendungsbereich erwartet werden darf.

Dieses Resultat ist insofern überraschend, als die Annahme konstanter, von der Umgebung unabhängiger sterischer Parameter für die Substituenten zweifellos eine starke Idealisierung darstellt. Insbesondere bei polaren, stark polarisierbaren oder wenig symmetrischen Substituenten wird man mit Abweichungen rechnen müssen, wie sie auch bei einem Vergleich andersartig fundierter Maße für die „effektive Raumerfüllung“ zutage treten²². Ein spezieller Fall dieser Art liegt bei der Größenabstufung von COOCH₃ relativ zu CH₃ vor: während nach Tab. 1 CH₃ > COOCH₃ anzusetzen ist, lassen sich eigene Befunde (vgl. Kap. 4.2.) sowie Befunde von *Hiskey* et al. (vgl. Kap. 3.2.) nur mit CH₃ < COOCH₃ vernünftig interpretieren²³.

²² Man vergleiche z. B. die Abstufung der Taftschen E_S -Werte (277), die Konformationsgleichgewichtsdaten substituierter Cyclohexane, die Racemisierungsgeschwindigkeiten o-substituierter Diphenyle und die cis-trans-Isomerisierungsgleichgewichte substituierter Äthylene (87) miteinander.

²³ Vgl. ferner die Resultate von *Mosher* et al., Kap. 5, insbes. Fußnote 20.

Eine zweite Komplikationsmöglichkeit liegt in dem Umstand, daß die Ugische Gleichung von $\Delta\Delta G^\ddagger$ ausgeht und auf eine Separierung in $\Delta\Delta H^\ddagger$ und $T \cdot \Delta\Delta S^\ddagger$ verzichtet. Dieses Verfahren hat sich zwar zur Behandlung polarer Effekte (Hammett-Gleichung) gut bewährt. Die sterischen Einflüsse auf den Verlauf asymmetrischer Synthesen können jedoch sehr unübersichtlichen und nicht selten dominierenden Entropie-Effekten unterliegen (163, 164, 167). Nur wenn für einen Reaktionstyp $\Delta\Delta S^\ddagger$ in einem einfachen Zusammenhang mit $\Delta\Delta H^\ddagger$ steht oder ganz verschwindet, ist eine Gültigkeit der Ugi-Gleichung zu erwarten.

Bedenken dieser Art sollen in keiner Weise den Wert des „stereochemischen Strukturmodells“ als Diskussionsgrundlage in Frage stellen. Nur eine Fülle gezielter neuer Experimente vermag darüber zu entscheiden, in welchen Grenzen die ihm zugrundeliegenden Idealisierungen tragfähig bleiben.

Hinter die Bemühungen um eine Mathematisierung des Problems der Stereospezifität sollte die Frage nach der bevorzugten Gestalt der Übergangszustände nicht völlig zurücktreten, da eine apriori-Voraussage des Vorzeichens stereospezifischer Effekte derzeit auf keinem anderen Wege möglich erscheint.

Für ihre technische Hilfe bei der Anfertigung des Manuskriptes ist der Autor Fräulein *H. Suhrbier* sehr zu Dank verpflichtet.

8. Literatur

1. *Abraham, R. J.*, u. *J. A. Pople*: *Molecular Physics* 3, 609 (1960).
2. *Acklin, W.*, u. *V. Prelog*: *Helv. chim. Acta* 42, 1239 (1959).
3. *Ajinomoto Co., Inc.*: F.P. 1348326 (1964); C.A. 60, 10554 (1964).
4. *Akabori, S.*: *Origins prebiol. Syst. Their Mol. Matrices Prof. Conf.*, Wakulla Springs, Fla. 1963, 127; C.A. 63, 487 (1965).
5. —, u. *Y. Izumi*: *Probl. Evolyutsionnoi i Tekhn. Biokhim. Akad. Nauk SSSR, Inst. Biokhim.* 1964, 87; C.A. 61, 8183 (1964).
6. —, u. *S. Sakurai*: *J. chem. Soc. Japan, pure Chem. sect.* 78, 1629 (1957); C.A. 53, 21687 (1959).
7. —, *T. Ikenaka* u. *K. Matsumoto*: *Proc. Japan Acad. Sci.* 27, 7 (1951); C.A. 47, 3795 (1953).
8. —, *Y. Izumi*, *Y. Fujii* u. *S. Sakurai*: *J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect.* 77, 1374 (1956); C.A. 53, 5149 (1959).
9. ———— *J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect.* 78, 886 (1957); C.A. 54, 9889 (1960).
10. —, *S. Sakurai*, *Y. Izumi* u. *Y. Fujii*: *Nature [London]* 178, 323 (1956).
11. ———— *Biochemie [Moskau]* 22, 154 (1957); C.A. 51, 11356 (1957).
12. *Albers, E.*, u. *H. Albers*: *Z. Naturforsch.* 9b, 122 (1954).
13. *Albers, H.*, u. *E. Albers*: *Z. Naturforsch.* 9b, 133 (1954).
14. *Allentoff, N.*, u. *G. F. Wright*: *J. org. Chemistry* 22, 1 (1957).

15. *Althouse, V. E., K. Ueda u. H. S. Mosher*: J. Amer. chem. Soc. **82**, 5938 (1960).
16. —, *E. Kaufmann, P. Loeffler, K. Ueda u. H. S. Mosher*: J. Amer. chem. Soc. **83**, 3138 (1961).
17. *Altschul, R., P. Bernstein u. S. G. Cohen*: J. Amer. chem. Soc. **78**, 5091 (1956).
18. *Baker, R. H., u. L. F. Linn*: J. Amer. chem. Soc. **70**, 3721 (1948).
19. *Bakshi, S. P., u. E. E. Turner*: J. chem. Soc. [London] **1961**, 168.
20. *Balandin, A. A., Je. J. Klabunowski u. Ju. J. Petrow*: Ber. Akad. Wiss. UdSSR **127**, 557 (1959); C.A. **54**, 241 (1960).
21. *Balenović, K., N. Bregant u. D. Francetić*: Tetrahedron Letters [London] **1960**, Nr. 6, 20.
22. —, *I. Bregovec, D. Francetić, I. Monkovic u. V. Tomašić*: Chem. and Ind. **1961**, 469.
23. *Barbieri, G., U. Folli, F. Montanari u. G. Torve*: Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna **23**, 47 (1965).
24. *Bartels, H., B. Prijs u. H. Erlenmeyer*: Helv. chim. Acta **49**, 1621 (1966) sowie frühere Arbeiten.
25. *Ban, Y., u. O. Yonemitsu*: Chem. and Ind. **1961**, 948.
26. *Becker, W., u. E. Pfeil*: DBP-Anmeldung Nr. P 36473 IVb/120 (7. April 1965).
27. —, *H. Freund u. E. Pfeil*: Angew. Chem. **77**, 1139 (1965).
28. *Belleau, B., u. J. Burba*: J. Amer. chem. Soc. **82**, 5751 (1960).
29. *Bellet, P., G. Nominé u. J. Mathieu*: C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **263**, 88 (1966).
30. *Beredjick, N., u. C. Schuerch*: J. Amer. chem. Soc. **78**, 2646 (1956).
31. — — J. Amer. chem. Soc. **80**, 1933 (1958).
32. *Berson, J. A., u. E. Brown*: J. Amer. chem. Soc. **77**, 450 (1955).
33. —, u. *M. A. Greenbaum*: J. Amer. chem. Soc. **79**, 2340 (1957).
34. — — J. Amer. chem. Soc. **80**, 445 (1958).
35. — — J. Amer. chem. Soc. **80**, 653 (1958).
36. — — J. Amer. chem. Soc. **81**, 6456 (1959).
37. *Berti, G., u. G. Bellucci*: Tetrahedron Letters [London] **1964**, 3853.
38. —, u. *A. Marsili*: Angew. Chem. **75**, 1026 (1963) (Vortrags-Ref.).
39. *Betti, M., u. E. Lucchi*: Boll. sci. facolta chim. ind. Bologna **1940**, 2; C.A. **1940**, 2354.
40. *Birtwisile, J. S., K. Lee, J. D. Morrison, W. A. Sanderson u. H. S. Mosher*: J. org. Chemistry **29**, 37 (1964).
41. *Bláha, K.*: Chemie [Prag] **9**, 845 (1957).
42. *Blomberg, C., u. J. Coops*: Recueil Trav. chim. Pays-Bas **83**, 1083 (1964).
43. *Bonner, W. A.*: J. Amer. chem. Soc. **85**, 439 (1963).
44. *Borrmann, D., u. R. Wegler*: Chem. Ber. **99**, 1245 (1966).
45. *Bothner-By, A. A.*: J. Amer. chem. Soc. **73**, 846 (1951).
46. *Bousset, R.*: Bull. Soc. chim. France **1955**, 210.
47. *Bovey, D. M., u. E. E. Turner*: J. chem. Soc. [London] **1951**, 3223.
48. — — J. chem. Soc. [London] **1951**, 3227.
49. *Bressan, G., M. Farina u. G. Natta*: Makromolekulare Chem. **93**, 283 (1966).
50. *Broomhead, J. A., F. P. Dwyer u. J. W. Hogarth*: Inorg. Syntheses **6**, 186 (1960).
51. *Brown, H. C.*: A.P. 3078313; C. **1966**, H. 3, 2348.
52. —, u. *D. B. Bigley*: J. Amer. chem. Soc. **83**, 3166 (1961).
53. —, u. *G. Zweifel*: J. Amer. chem. Soc. **83**, 486 (1961).

54. —, *N. R. Ayyangar* u. *G. Zweifel*: J. Amer. chem. Soc. 86, 397 (1964).
55. *Burgstahler, A. W.*: J. Amer. chem. Soc. 82, 4681 (1960).
56. *Busch, D. H.*, u. *D. W. Cooke*: J. Inorg. Nucl. Chemistry 23, 145 (1961).
57. *Cahn, R. C.*, *C. K. Ingold* u. *V. Prelog*: Experientia [Basel] 12, 81 (1956).
58. ——— Angew. Chem. 78, 413 (1966).
59. *Červinka, O.*: Chimia [Aarau] 13, 332 (1959).
60. — Collect. czechoslov. chem. Commun. 30, 1684 (1965).
61. — Collect. czechoslov. chem. Commun. 26, 673 (1961).
62. — Collect. czechoslov. chem. Commun. 30, 2403 (1965).
63. —, u. *L. Hub*: Collect. czechoslov. chem. Commun. 31, 2615 (1966).
64. —, *V. Suchan* u. *B. Masař*: Collect. czechoslov. chem. Commun. 30, 1693 (1965).
65. —, *O. Kotynek* u. *V. Dudek*: Collect. czechoslov. chem. Commun. 30, 2484 (1965).
66. *Cohen, S. G.*, u. *E. Khedouri*: J. Amer. chem. Soc. 83, 1093 (1961).
67. — J. Amer. chem. Soc. 83, 4228 (1961).
68. —, u. *L. H. Klee*: J. Amer. chem. Soc. 82, 6038 (1960).
69. —, u. *G. F. Wright*: J. org. Chemistry 18, 432 (1953).
70. *Corey, E. J.*, u. *J. C. Bailar jr.*: J. Amer. chem. Soc. 81, 2620 (1959).
71. *Cornforth, J. W.*, *G. Ryback*, *G. Popjak*, *C. Donninger* u. *G. Schoepfer jr.*: Biochem. Biophys. Res. Commun. 9, 371 (1962).
72. *Cornforth, R. H.*, *J. W. Cornforth* u. *V. Prelog*: Liebigs Ann. Chem. 634, 197 (1960).
73. *Cowan, D. O.*, u. *H. S. Mosher*: J. org. Chemistry 28, 204 (1963).
74. *Cram, D. J.*, u. *F. A. Elhafez*: J. Amer. chem. Soc. 74, 58 (1952) und spätere Arbeiten.
75. *Cramer, F.*, u. *W. Dietsche*: Chem. and Ind. 1958, 892.
76. — Chem. Ber. 92, 1739 (1959).
77. *Curtin, D. Y.*: Record of Chem. Progress 15, 113 (1954).
78. *Danilewicz, J. C.*, *D. C. F. Garbutt*, *A. Horeau* u. *W. Klyne*: J. chem. Soc. [London] 1964, 2254.
79. *Dauben, W. G.*, *G. J. Fonken* u. *D. S. Noyce*: J. Amer. chem. Soc. 78, 2579 (1956).
80. *Dauben, W. G.*, *D. F. Dickel*, *O. Jeger* u. *V. Prelog*: Helv. chim. Acta 36, 325 (1953).
- 80a. *Denney, D. B.*, *R. Napier* u. *A. Cammarata*: J. org. Chemistry 30, 3151 (1965).
81. *Doering, W. v. E.*, u. *R. W. Young*: J. Amer. chem. Soc. 72, 631 (1950).
82. — J. Amer. chem. Soc. 74, 2997 (1952).
83. *Dwyer, F. P.*, u. *F. L. Garvan*: J. Amer. chem. Soc. 83, 2610 (1961).
84. —, *T. E. MacDermott* u. *A. M. Sargeson*: J. Amer. chem. Soc. 85, 2913 (1963).
85. ——— J. Amer. chem. Soc. 85, 661 (1963).
86. *Ebel, F.* in *K. Freudenberg*: Stereochemie, 1. Aufl., S. 528. Leipzig u. Wien: Verlag Franz Deuticke 1933.
87. *Eliel, E. E.*: Stereochemistry of Carbon Compounds. New York-San Francisco-Toronto-London: McGraw-Hill 1962.
88. *Evans, R. J. D.*, u. *S. R. Landor*: Proc. chem. Soc. [London] 1962, 182.
89. —, u. *J. P. Regan*: Chem. Commun. 1965, 397.
90. *Farina, M.*: Chim. e Ind. 46, 761 (1964).
91. —, u. *G. Bressan*: Makromolekulare Chem. 61, 79 (1963).
92. —, *M. Modena* u. *W. Ghizzoni*: Atti Accad. naz. Lincei, Rend., Cl. Sci. fisiche, mat. natur. [8] 32, 91 (1962).

93. —, *G. Natta* u. *G. Bressan*: *J. Polymer Sci. C* 4, 141 (1964).
94. *Farmer, R. F.*, u. *J. Hamer*: *J. org. Chemistry* 31, 2418 (1966).
95. *Feldmann, W. R.*, u. *V. Prelog*: *Helv. chim. Acta* 41, 2396 (1958).
- 95a. — — *Helv. chim. Acta* 42, 397 (1959).
96. *Foley, W. M.*, *F. J. Welch*, *E. M. La Combe* u. *H. S. Mosher*: *J. Amer. chem. Soc.* 81, 2779 (1959).
97. *Franzen, V.*: *Chem. Ber.* 90, 2036 (1957).
98. *Fray, G. I.*, u. *R. Robinson*: *Tetrahedron* [London] 18, 261 (1962).
99. *French, W.*, u. *G. F. Wright*: *Canad. J. Chemistry* 42, 2474 (1964).
100. *Fujise, S.*, u. *M. Suzuki*: *J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect.* 72, 1073 (1951); *C.A.* 47, 5937 (1953).
101. *Goldberg, S. I.*, u. *F. L. Lam*: *Tetrahedron Letters* [London] 1964, 1893.
102. — — *J. org. Chemistry* 31, 2336 (1966).
103. —, u. *M. S. Sahli*: *Tetrahedron Letters* [London] 1965, 4441.
104. *Green, M. M.*, *M. Axelrod* u. *K. Mislow*: *J. Amer. chem. Soc.* 88, 861 (1966).
105. *Hammond, G. S.*, u. *R. S. Cole*: *J. Amer. chem. Soc.* 87, 3256 (1965).
106. *Harada, K.*: *Nature* [London] 200, 1201 (1963).
107. *Hatz, R.*: *Chemiker-Ztg.* 88, 855 (1964).
108. *Havinga, E.*: *Biochim. biophysica Acta* [Amsterdam] 13, 171 (1954).
109. *Hilgetag, G.*, u. *G. Lehmann*: *J. prakt. Chem.* [IV] 9, 3 (1959).
110. *Hill, R. K.*, u. *T.-H. Chan*: *J. Amer. chem. Soc.* 88, 866 (1966).
111. —, u. *A. G. Edwards*: *Tetrahedron Letters* [London] 1964, 3239.
112. *Hiskey, R. G.*, u. *R. C. Northrop*: *J. Amer. chem. Soc.* 83, 4798 (1961).
113. — — *J. Amer. chem. Soc.* 87, 1753 (1965).
114. *Horeau, A.*, u. *H. B. Kagan*: *Tetrahedron* [London] 20, 2431 (1964).
115. *Horner, L.*, u. *H. Winkler*: *Liebigs Ann. Chem.* 685, 1 (1965).
116. *Impastato, F. J.*, *L. Barash* u. *H. M. Walborsky*: *J. Amer. chem. Soc.* 81, 1514 (1959).
117. *Inouye, Y.*, u. *H. M. Walborsky*: *J. org. Chemistry* 27, 2706 (1962).
118. —, *S. Inamasu*, *M. Ohno*, *T. Sugita* u. *H. M. Walborsky*: *J. Amer. chem. Soc.* 83, 2962 (1961).
119. *Isoda, T.*, *A. Ichikawa* u. *T. Shimamoto*: *Rep. Inst. phys. chem. Res.* 34, 143 (1958); *C.A.* 54, 287 (1960).
120. — — — *Rep. Inst. phys. chem. Res.* 34, 134 (1958); *C.A.* 54, 287 (1960).
121. *Ives, D. J. G.*, u. *M. R. Nettleton*: *J. chem. Soc.* [London] 1948, 1085.
122. *Izumi, Y.*, *S. Akabori*, *H. Fukawa*, *S. Tatsumi*, *M. Imaida*, *T. Fukuda* u. *S. Komatsu*: *Proc. 3. Intern. Congr. Catal. Amsterdam 1964*, 2, 1364; *C.A.* 63, 11985 (1965).
123. —, *M. Imaida*, *H. Fukawa* u. *S. Akabori*: *Bull. chem. Soc. Japan* 36, 21 (1963).
124. — — — — *Bull. chem. Soc. Japan* 36, 155 (1963).
125. —, *S. Tatsumi* u. *M. Imaida*: *Bull. chem. Soc. Japan* 39, 1087 (1966).
126. — — —, *Y. Fukuda* u. *S. Akabori*: *Bull. chem. Soc. Japan* 38, 1206 (1965).
127. — — — — *Bull. chem. Soc. Japan* 39, 361 (1966).
128. *Jacobs, R. L.*, u. *D. Dankner*: *J. org. Chemistry* 22, 1424 (1957).
129. *Jackmann, L. M.*, *J. A. Mills* u. *J. S. Shannon*: *J. Amer. chem. Soc.* 72, 4814 (1950).
130. *Jonassen, H. B.*, *J. C. Bailar jr.* u. *E. H. Huffman*: *J. Amer. chem. Soc.* 70, 756 (1948).

H. Pracejus

131. *Kamaishi, T.*, u. *S. Mitsui*: J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. 86, 623 (1965); C.A. 65, 2326 (1966).
132. *Kamernitzki, A. W.*, u. *A. A. Achrem*: Fortschr. d. Chem. [UdSSR] 30, 145 (1961).
133. — Tetrahedron [London] 18, 705 (1962).
134. *Karabatsos, G. I.*, *J. S. Fleming*, *N. Hsi* u. *R. H. Abeles*: J. Amer. chem. Soc. 88, 849 (1966).
135. *Katsuhara, J.*, *H. Watanabe*, *K. Hashimoto* u. *M. Kobayashi*: Bull. chem. Soc. Japan 39, 617 (1966).
136. *Kenyon, J.*, u. *W. A. Ross*: J. chem. Soc. [London] 1952, 2307.
137. *Kice, J. L.*, u. *G. B. Large*: Tetrahedron [London] 1965, 3537.
138. *Klabunowski, Je. J.*: Asymmetrische Synthese. Deutschsprachig bei VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1963; russische Ausgabe: Moskau 1960.
139. —, u. *V. V. Patrikejew*: Ber. Akad. Wiss. UdSSR 78, 485 (1951); C.A. 45, 7860 (1951).
140. —, *L. W. Antik*, *J. A. Rubzow* u. *M. G. Smirnow*: Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1963, 1881; C.A. 60, 2868 (1964).
141. *Kohl, G.*: Dissertation Univ. Halle/Saale, 1965.
142. *Kolsow, M. N.*, *A. J. Gurewitsch* u. *Ju. B. Schwelow*: Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1963, 701; C.A. 59, 8675 (1963).
143. *Korolew, A. J.*, u. *W. J. Mur*: Ber. Akad. Wiss. UdSSR 59, 251 (1948); C.A. 42, 6776 (1948).
144. — J. Allg. Chem. (russ.) 78, 1977 (1948); C.A. 43, 3797 (1949).
145. — Org. Zwischenprodukte Farbstoffe. Samml. Aufsätzen (UdSSR) 2, 77–87 (1961); C. 1963, 134.
146. —, u. *W. G. Awakjan*: J. allg. Chem. (russ.) 34, 708 (1964).
147. *Kosower, E. M.*: Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] 56, 474 (1962).
148. *Kubitscheck, M. M.*, u. *W. A. Bonner*: J. org. Chemistry 26, 2194 (1961).
149. *Landor, S. R.*, *B. J. Miller* u. *A. R. Tatchell*: Proc. chem. Soc. [London] 1964, 227.
150. *Laurie, V. W.*: J. chem. Physics 34, 1516 (1961).
151. *Levy, H. R.*, u. *B. Vennesland*: J. biol. Chem. 228, 85 (1957).
152. —, *F. A. Loewus* u. *B. Vennesland*: J. Amer. chem. Soc. 79, 2949 (1957).
153. —, *P. Talalay* u. *B. Vennesland* in *P. B. D. de la Mare* u. *W. Klyne*: Progress in Stereochemistry, Bd. 3, Kap. 8. New York: Academic Press Inc. 1962.
154. *Liu, C. F.*, *N. C. Liu* u. *J. C. Bailar jr.*: Inorg. Chemistry 3, 1085 (1964).
155. *Liwshitz, Y.*, u. *A. Singermann*: J. chem. Soc. [London] C 1966, 1200.
156. *Loewus, F. A.*, *F. H. Westheimer* u. *B. Vennesland*: J. Amer. chem. Soc. 75, 5018 (1953).
157. *Maccioni, A.*: Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna 23, 41 (1965); C.A. 63, 8239 (1965).
158. —, *F. Montanari*, *M. Secci* u. *M. Tramontini*: Tetrahedron Letters [London] 1961, 607.
159. *Maeda, G.*: J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. 77, 1011 (1956); C.A. 53, 5147 (1959).
160. *Mahler, R. H.*, u. *J. Douglas*: J. Amer. chem. Soc. 79, 1159 (1957).
161. *Marckwald, W.*: Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 349 (1904).
162. — Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 1368 (1904).
163. *Masamune, S.*: J. Amer. chem. Soc. 82, 5253 (1960).
164. — J. Amer. chem. Soc. 83, 1515 (1961).
165. *Matsumoto, K.*, u. *K. Harada*: J. org. Chemistry 31, 1956 (1966).

166. *Mayr, A., F. Montanari u. M. Tramontini*: Gazz. chim. ital. **90**, 739 (1960).
167. ——— *Ricerca sci.* **30**, 746 (1960); *C.A.* **55**, 1499 (1961).
168. *McCaully, R. J.*: Dissertation Abstr. **26**, 1919 (1965); *C.A.* **64**, 3677 (1966).
169. *McCoy, L. L.*: *J. org. Chemistry* **29**, 240 (1964).
170. *McKenzie, A.*: *Angew. Chem.* **45**, 59 (1932).
171. — *Ergebnisse der Enzymforschung* **5**, 49 (1936).
172. *McLeod, R., F. J. Welch u. H. S. Mosher*: *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 876 (1960).
173. —, *H. Prosser, L. Fikentscher, J. Lanyi u. H. S. Mosher*: *Biochemistry* **3**, 838 (1964).
174. *Mehta, P. P., u. W. B. Whalley*: *J. chem. Soc. [London]* **1963**, 3777.
175. *Mislow, K., M. M. Green, P. Laur, J. T. Melillo, T. Simmons u. A. L. Ternay jr.*: *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 1958 (1965).
176. —, *u. M. Raban*: *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 2761 (1965).
177. —, *V. Prelog u. H. Scherrer*: *Helv. chim. Acta* **41**, 1410 (1958).
178. *Mitsui, S.* *J. Soc. org. synth. Chem. Japan* **22**, 989 (1964).
179. —, *u. A. Kamai*: *J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect.* **86**, 627 (1966); *C.A.* **65**, 2101 (1966).
180. — *J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect.* **87**, 179 (1966).
181. —, *K. Konno, J. Onuma u. K. Shimizu*: *J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect.* **85**, 437 (1964); *C.A.* **67**, 13167 (1964).
182. *Montanari, F.*: *Tetrahedron Letters [London]* **1965**, 3367.
183. „Montecatini“ *Societa Generale Per l'Industria e Chimica*; B.P. 930524 (1963); *C.A.* **59**, 8896 (1963).
184. *Mosher, H. S., u. E. La Combe*: *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 3994 (1950).
185. — *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 4991 (1950).
186. —, *u. P. Kaufmann-Loeffler*: *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 4959 (1956).
187. —, *u. E. D. Parker*: *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 4081 (1956).
188. —, *J. E. Stevenot u. D. O. Kimble*: *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 4374 (1956).
189. *Murahashi, S., S. Nozakura u. S. Takeuchi*: *Bull. chem. Soc. Japan* **33**, 658 (1960).
190. *Murahami, M., u. K. Takahashi*: *Bull. chem. Soc. Japan* **32**, 308 (1959).
191. — *J.P.* 19563 (1961); *C.A.* **57**, 13884 (1962).
192. *Nakazaki, M.*: *J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect.* **75**, 831 (1954); *C.A.* **49**, 13937 (1955).
193. *Natta, G.*: *Ricerca Sci., Suppl.* **28**, 1 (1958).
194. — *Angew. Chem.* **76**, 553 (1964) (Nobel-Vortrag).
195. —, *G. Bressan u. M. Farina*: *Atti Accad. naz. Lincei, Rend., Cl. Sci. fisiche, mat. natur.* [8] **34**, 475 (1963).
196. —, *M. Farina u. M. Donati*: *Makromolekulare Chem.* **43**, 251 (1961).
197. —, *M. Peraldo u. G. Bressan*: *Makromolekulare Chem.* **43**, 68 (1961).
198. —, *M. Farina, M. Peraldo u. G. Bressan*: *Chim. e Ind.* **43**, 161 (1961).
199. ———, *u. M. Donati*: *Chim. e Ind.* **42**, 1363 (1960).
200. —, *L. Porri, A. Carbonaro u. G. Lugli*: *Chim. e Ind.* **43**, 529 (1961).
201. ———, *u. S. Valente*: *Makromolekulare Chem.* **67**, 225 (1963).
202. *Nozaki, H., K. Kondo, O. Nakanisi u. K. Sisido*: *Tetrahedron [London]* **19**, 1617 (1963).
203. —, *H. Itô, D. Tunemoto u. K. Kondo*: *Tetrahedron [London]* **22**, 441 (1966).

H. Pracejus

204. *Olsen, S.*: Tidsskrift for Kjemii, Bergvesen og Metallurgi 7, 145 (1961).
205. *Ose, S.*, u. *Y. Yoshimura*: J. pharmac. Soc. Japan 77, 730 (1957); C.A. 51, 17856 (1957).
206. — J. pharmac. Soc. Japan 77, 734 (1957); C.A. 51, 17856 (1957).
207. — J. pharmac. Soc. Japan 78, 687 (1958); C.A. 52, 18289 (1958).
208. — J.P. 6264 (1959); C.A. 54, 14098 (1960).
209. — J.P. 7468 (1960); C.A. 55, 6441 (1961).
210. *Overberger, C. G.*, *N. P. Marullo* u. *R. G. Hiskey*: J. Amer. chem. Soc. 83, 1374 (1961).
211. *Padgett jr., R. E.*, u. *R. L. Beamer*: J. Pharm. Sci. 53, 689 (1964); C.A. 61, 5555 (1964).
212. *Palmer, M. H.*, u. *J. A. Reid*: J. chem. Soc. [London] 1962, 1762.
213. *Paiaro, G.*, u. *A. Panunzi*: J. Amer. chem. Soc. 86, 5148 (1964).
214. —, *P. Corradini, R. Palumbo* u. *A. Panunzi*: Makromolekulare Chem. 71, 184 (1964).
215. *Parker Burrows, E.*, *F. J. Welch* u. *H. S. Mosher*: J. Amer. chem. Soc. 82, 880 (1960).
216. *Pedrazzoli, A.*: Chimia [Aarau] 10, 260 (1956).
217. — Helv. chim. Acta 40, 80 (1957).
218. *Pfeil, E.*: Vortrag im Rahmen des chemischen Kolloquiums der TH Leuna-Merseburg, 1964.
219. *Pino, P.*: Advances in Polymer Sci. 4, 393 (1966).
220. *Ponomarew, A. A.*, u. *V. V. Selenkova*: Ber. Akad. Wiss. UdSSR 87, 423 (1952); C.A. 48, 663 (1954).
221. — J. allg. Chem. (russ.) 23, 1543 (1953); C.A. 48, 10722 (1954).
222. *Portoghese, P. S.*: J. org. Chemistry 27, 3359 (1962).
223. *Pracejus, G.*: Liebigs Ann. Chem. 622, 10 (1959).
224. *Pracejus, H.*: Liebigs Ann. Chem. 634, 9 (1960).
225. — Liebigs Ann. Chem. 634, 23 (1960).
226. — Habilitationsschrift Univ. Halle/Saale, 1962.
227. — Angew. Chem. 78, 340 (1966) (Vortragsreferat).
228. — Tetrahedron Letters [London] 1966, 3809.
229. — Unveröffentlichte Versuche, z. T. gemeinsam mit *G. Kohl*.
230. —, u. *M. Bursian*: Unveröffentlichte Versuche.
231. —, u. *H. Mätje*: J. prakt. Chem. [IV] 24, 195 (1964).
232. —, u. *A. Tille*: Chem. Ber. 96, 854 (1963).
233. —, u. *L. Weißmann*: Unveröffentlichte Versuche.
234. *Prelog, V.*: Helv. chim. Acta 36, 308 (1953).
235. — Bull. Soc. Chim. France 1956, 987.
236. — Angew. Chem. 72, 386 (1960), Vortrags-Referat.
237. — Ind. Chim. Belge 27, 1309 (1962).
238. — Pure and Applied Chem. 9, 119 (1964).
239. —, *O. Ceder* u. *M. Wilhelm*: Helv. chim. Acta 38, 303 (1955).
240. —, u. *H. L. Meier*: Helv. chim. Acta 36, 320 (1953).
241. —, *E. Philbin, E. Watanabe* u. *M. Wilhelm*: Helv. chim. Acta 39, 1086 (1956).
242. —, u. *H. Scherrer*: Helv. chim. Acta 42, 2227 (1959).
243. —, u. *H. E. Smith*: Helv. chim. Acta 42, 2624 (1959).
244. —, u. *G. Tsatsas*: Helv. chim. Acta 36, 1178 (1953).
245. —, u. *E. Watanabe*: Liebigs Ann. Chem. 603, 1 (1957).
246. —, u. *M. Wilhelm*: Helv. chim. Acta 37, 1634 (1954).
247. —, u. *D. B. Bright*: Helv. chim. Acta 37, 221 (1954).

248. *Radulescu, D.*, u. *V. Moga*: Bull. chim. Soc. Romania [2] 17, (1939); C.A. 37, 4070 (1943).
249. *Reid, J. A.*, u. *E. E. Turner*: J. chem. Soc. [London] 1949, 3365.
250. — J. chem. Soc. [London] 1951, 3219.
251. *Ritchie, P. D.*: Advances in Enzymology 7, 65 (1947).
252. *Ruch, E.*, u. *I. Ugi*: Theoret. chim. Acta [Berlin] 4, 287 (1966).
253. *Sargeson, A. M.* in *F. P. Dwyer* u. *D. P. Mellor*: Chelating Agents and Metal Chelates, S. 199—211. New York u. London: Academic Press 1964.
254. *Sarma, B. D.*, u. *J. C. Bailar jr.*: J. Amer. chem. Soc. 77, 5480 (1955).
255. *Sauer, J.*, u. *J. Kredel*: Angew. Chem. 77, 1037 (1965).
256. — Tetrahedron Letters [London] 1966, 731.
257. *Schwartz, P.*, u. *H. E. Carter*: Proc. nat. Acad. Sci. USA 40, 499 (1954).
258. *Senoh, S.*, *S. Ouchi* u. *K. Tsunoda*: J.P. 13307 (1963); C.A. 60, 3092 (1964).
259. *Sheehan, J. C.*, u. *R. E. Chandler*: J. Amer. chem. Soc. 83, 4795 (1961).
260. —, u. *D. H. Hunneman*: J. Amer. chem. Soc. 88, 3666 (1966).
261. *Shumway, D. K.*, u. *J. D. Barnhurst*: J. org. Chemistry 29, 2320 (1964).
262. *Sisido, K.*, *K. Kumazawa* u. *H. Nozaki*: J. Amer. chem. Soc. 82, 125 (1960).
263. —, *O. Nakanisi* u. *H. Nozaki*: J. org. Chemistry 26, 4878 (1961).
264. *Slater, E. C.*: Biochem. J. 72, 41 P (1959).
265. *Spialter, L.*, u. *J. H. Futrell*: Nature [London] 188, 225 (1960).
266. *Schlenk jr., W.*: Angew. Chem. 72, 845 (1960).
267. *Schmitt, G. J.*, u. *C. Schuerch*: J. Polymer Sci. 45, 313 (1960).
268. — J. Polymer Sci. 49, 287 (1961).
269. *Schulz, R. C.*: Kolloid-Z. 197, 55 (1964).
270. *Starodubzew, S. W.*, *M. N. Gurskij* u. *A. G. Sisych* Ber. Akad. Wiss. UdSSR 129, 307 (1959).
271. *Steglich, W.*, *D. Mayer*, *X. Barocio de la Lama*, *H. Tanner* u. *F. Weygand*: Vortrag zum Europ. Peptidsymposium in Nordwijk/Holland, September 1966.
272. *Streitwieser jr., A.*: J. Amer. chem. Soc. 75, 5017 (1953).
273. —, u. *W. D. Schaeffer* J. Amer. chem. Soc. 78, 5597 (1956).
274. —, u. *L. Verbit* Abstr. Papers 147. Meeting Amer. chem. Soc. 1964, 50 N.
275. —, u. *J. R. Wolfe jr.*: J. Amer. chem. Soc. 79, 903 (1957).
276. —, u. *W. D. Schaeffer*: Tetrahedron [London] 6, 338 (1959).
277. *Taft jr., R. W.* in *M. S. Newman*: Steric Effects in Organic Chemistry, S. 556ff. New York: John Wiley & Sons, Inc. 1956.
278. *Takeda, Y.*, *Y. Hayakawa*, *T. Fueno* u. *J. Furukawa*: Makromolekulare Chem. 83, 234 (1965).
279. *Tarbell, D. S.*, u. *M. C. Paulsen*: J. Amer. chem. Soc. 64, 2842 (1942).
280. *Tatibouet, F.*: Bull. Soc. chim. France, Mém. [5] 18, 867 (1951).
281. *Tatsumi, S.*, *M. Imaida*, *Y. Fukuda*, *Y. Izumi* u. *S. Akabori*: Bull. chem. Soc. Japan 37, 846 (1964).
282. *Terentjew, A. P.*, u. *Je. J. Klabunowski*: Samml. Aufsätzen allg. Chem. 2, 1605 (1953); C.A. 49, 5263 (1955).
283. —, u. *Je. J. Budowski*: Samml. Aufsätzen allg. Chem. 2, 1612 (1953); C.A. 49, 5263 (1955).
284. —, u. *W. W. Patrikejew*: Ber. Akad. Wiss. UdSSR 74, 947 (1950); C.A. 45, 3798 (1951).

H. Pracejus

285. —, *P. A. Glatschewa, L. F. Titowa u. T. F. Dedenko*: Ber. Akad. Wiss. UdSSR *154*, 1406 (1964).
286. *Tille, A.*, u. *H. Pracejus*: Chem. Ber. *100*, 196 (1967).
287. *Tömosközi, J.*: Angew. Chem. *75*, 294 (1963).
288. —, u. *H. J. Bestmann*: Tetrahedron Letters [London] *1964*, 1293.
289. —, u. *G. Janzsó*: Chem. and Ind. *1962*, 2085.
290. *Tsuboyama, S.*: Bull. chem. Soc. Japan *35*, 1004 (1962).
291. — Bull. chem. Soc. Japan *38*, 354 (1965).
292. — Bull. chem. Soc. Japan *39*, 698 (1966).
293. *Tsuda, K.*, u. *R. Hayatsu*: J. Amer. chem. Soc. *81*, 5987 (1959).
294. — Jahrbuch der Akademie der Wissenschaften in Göttingen für das Jahr 1964, S. 21. Göttingen: Vandenhoeck und Rupprecht 1965.
295. — Chimia [Aarau] *19*, 89 (1965).
296. — Z. Naturforsch. *20b*, 405 (1965).
297. —, u. *K. Offermann*: Angew. Chem. *75*, 917 (1963).
298. — Chem. Ber. *97*, 2996 (1964).
299. —, *F. Bodesheim, K. Offermann, C. Steinbrückner u. E. Wischöffer*: Angew. Chem. *73*, 548 (1961) (Vortrags-Referat).
300. *Ulbricht, T. L. V.*, u. *F. Vester*: Tetrahedron [London] *18*, 629 (1962).
301. *Ulmer, D. D.*, u. *B. L. Vallee*: J. biol. Chemistry *236*, 730 (1961).
302. *Vavon, G.*, u. *B. Angelo*: C. R. hebd. Séances Acad. Sci. *224*, 1435 (1947).
303. —, u. *A. Antonini*: C. R. hebd. Séances Acad. Sci. *232*, 1120 (1951).
304. —, *M. Lewi u. Sch. Lewi*: Pharmazia [Sofia] *1956*, 26; *C. 1957*, 909.
305. —, *G. Quesnel u. Y. Runavot*: Publ. sci. techn. Ministère Air *1953*, Nr. 276, 1; *C. 1954*, 1677.
306. — — — C. R. hebd. Séances Acad. Sci. *237*, 617 (1953).
307. —, u. *Y. Runavot*: Bull. Soc. chim. France *1955*, 357.
308. *Vester, F.*, *T. L. V. Ulbricht u. H. Krauch*: Naturwiss. *46*, 68 (1959).
309. *Walborsky, H. M.*, *L. Barash u. T. C. Davis*: J. org. Chemistry *26*, 4778 (1961).
310. — — — Tetrahedron [London] *19*, 2333 (1963).
311. — —, *A. E. Young u. F. J. Impastato*: J. Amer. chem. Soc. *83*, 2517 (1961).
312. *Walborsky, H. M.*, u. *C. G. Pitt*: J. Amer. chem. Soc. *84*, 4831 (1962).
313. —, *T. Sugita, M. Ohno u. Y. Inouye*: J. Amer. chem. Soc. *82*, 5255 (1960).
314. —, u. *A. E. Young*: J. org. Chemistry *27*, 2261 (1962).
315. *Wallenfels, K.*, u. *H. Sund*: Biochem. Z. *329*, 59 (1957).
316. *Weber, H.*, *P. Loew u. D. Arigoni*: Chimia [Aarau] *19*, 595 (1965).
317. —, *J. Seibl u. D. Arigoni*: Helv. chim. Acta *49*, 741 (1966).
318. *Wiesner, K.*, *J. E. Francis, J. A. Findlay u. Z. Valenta*: Tetrahedron Letters [London] *1961*, Heft 5, S. 187.
319. *Westheimer, F. H.*, *H. F. Fischer, E. E. Conn u. B. Venmesland*: J. Amer. chem. Soc. *73*, 2403 (1951).
320. *Weygand, F.*, *D. Mayer u. W. Steglich*: Prepn. Bio-Med. Appl. Labeled Mol., Proc. Symp. Venice *1964*, 57; C.A. *64*, 14275 (1966).
321. —, *W. Steglich u. X. Barocio de la Lama*: Tetrahedron [London], im Druck.
322. *Winter, S.*, u. *H. Pracejus*: Chem. Ber. *99*, 151 (1966).
323. *Yamada, S.*, *T. Fujii u. T. Shioiri*: Chem. Pharm. Bull. [Tokyo] *10*, 688 (1962); C.A. *58*, 11463 (1963).
324. *Yoshimura, Y.*: J. pharmac. Soc. Japan *84*, 305 (1964); C.A. *61*, 560 (1964).
325. *Zweifel, G.*, *N. R. Ayyangar u. H. C. Brown*: J. Amer. chem. Soc. *84*, 4242 (1962).

Nach Fertigstellung des Manuskriptes wurden dem Autor noch folgende Arbeiten über asymmetrische Synthesen bekannt (in [] Angabe des Kapitels, dem die Arbeit sachlich zuzuordnen ist):

326. *Becker, W.*, u. *E. Pfeil*: J. Amer. chem. Soc. *88*, 4299 (1966) [Kap. 4.5].
327. *Berti, G.*, u. *A. Marsili*: Tetrahedron (London) *22*, 2977 (1966) [Kap. 4.2].
328. *Brown, H. C.*: AP 3254129 (1966); C. A. *65*, 7216 (1966) [Kap. 3.3.1].
329. *Cope, A. C.*, *W. R. Funke* u. *F. N. Jones*: J. Amer. chem. Soc. *88*, 4693 (1966) [Kap. 3.6].
330. *Corradini, P.*, *G. Maglio, A. Musco* u. *G. Paiaro*: Chem. Commun. *1966*, 618 [Kap. 4.4].
331. *Harada, K.*, u. *K. Matsumoto*: J. org. Chemistry *31*, 2985 (1966) [Kap. 3.3.1].
332. *Herlinger, H.*, *H. Kleimann, K. Offermann, D. Rücker* u. *I. Ugi*: Liebigs Ann. Chem. *692*, 94 (1966) [Kap. 3.2].
333. *Higuchi, T.*, *J. H. Pitman* u. *K.-H. Gensch*: J. Amer. chem. Soc. *88*, 5676 (1966) [Kap. 4.2].
334. *Inouye, Y.*, *K. Takehana, S. Sawada* u. *M. Ohno*: Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ. *44*, 203 (1966) [Kap. 3.3.2].
335. *Izumi, Y.*, *S. Tatsumi* u. *M. Imaida*: Bull. chem. Soc. Japan *39*, 2223 (1966) [Kap. 4.3].
336. *Kanai, A.*, u. *S. Mitsui*: J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. *87*, 183 (1966); C. A. *65*, 16835 (1966) [Kap. 3.2].
337. *Kawana, M.*, u. *S. Emoto*: Bull. chem. Soc. Japan *39*, 910 (1966) [Kap. 3.3.2].
338. *Klebe, J. F.*, u. *H. Finkbeiner*: J. Amer. chem. Soc. *88*, 4740 (1966) [Kap. 3.5].
339. *Kost, A. N.*, *R. S. Sagitullin* u. *M. A. Yurovskaya*: Chem. and Ind. *1966*, 1496 [Kap. 3.2].
340. *Landor, S. R.*, *B. J. Miller, J. P. Regan* u. *A. R. Tatchell*: Chem. Commun. *1966*, 585 [Kap. 3.3.1].
341. *Mitsui, S.*, u. *A. Kanai*: J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. *87*, 179 (1966); C. A. *65*, 17006 (1966) [Kap. 3.1].
342. *Nozaki, H.*, *S. Moriuti, H. Tahaya* u. *R. Noyori*: Tetrahedron Letters (London) *1966*, 5239 [Kap. 4.2].
343. *Panunzi, A.*, u. *G. Paiaro*: J. Amer. chem. Soc. *88*, 4843 (1966) [Kap. 4.4].
344. *Petrov, Ju. I.*, *Je. I. Klabunowski* u. *A. A. Balandin*: 2. Allunionskongress über katalytische Reaktionen in flüssiger Phase, Alma-Ata, Ref.-Sammlung, S. 67. [Kap. 4.3].
345. *Weinges, K. W.*, *W. Kaltenhäuser* u. *F. Nader*: Fortschr. chem. Forsch. *6*, 383 (1966) [Kap. 1].

(Eingegangen am 18. November 1966)

Umlagerungen von Homoallyl-, von Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen

Priv.-Doz. Dr. M. Hanack und Dipl.-Chem. H.-J. Schneider

Chemisches Institut der Universität Tübingen

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	554
2. Zwischenstufen bei der Homoallyl-Umlagerung	555
a) Bicyclobutonium-Ionen	555
b) Homoallylresonanz und isomere Ionen	558
c) Untersuchungen an „freien“ Cyclopropylmethyl-Carbonium-Ionen	563
3. Einfache substituierte Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl- Verbindungen	564
4. Aliphatische Homoallyl-Verbindungen	566
5. Thermodynamisch kontrollierte Umlagerungen	569
6. Cyclische Homoallyl-Verbindungen	572
a) Cycloalken-3-yl-Verbindungen	572
b) Cycloalken-2-yl-methyl-Verbindungen	574
c) Cycloalken-1-yl-äthyl-Verbindungen	578
d) Umlagerungen bei Pyrolyse-Reaktionen	579
7. Bicyclische Homoallyl-Verbindungen	580
8. Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Systeme in Ringen	587
9. Zur Umlagerung von Steroiden	593
10. Allen-Verbindungen	593
11. Acetylen-Verbindungen	594
12. Nichtkationische Umlagerungen	595
a) Anionen	595
b) Radikale	597
c) Carbene	598
13. Schluß	599
Literatur	599

1. Einleitung

Bei thermodynamisch kontrollierten Reaktionen lagern sich Cyclopropylmethyl-Verbindungen in die Cyclobutyl-Verbindungen und in offenkettige Homoallyl-Systeme um. Aus Homoallylverbindungen wiederum können unter kinetischer Kontrolle Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Derivate erhalten werden. Beide Reaktionen sind im folgenden unter dem Begriff „Homoallyl-Umlagerung“ zusammengefaßt.

Seit den Arbeiten *Demjanows* (1) ist die Umlagerung von Cyclopropylmethyl- und Cyclobutylamin unter der Einwirkung salpetriger Säure bekannt; wenig später beobachteten *Demjanow* (2) wie *Wallach* (3) eine Homoallyl-Umlagerung bei Einwirkung von Säuren auf Cyclopropylcarbinole. *Bruyllants* und *Dewael* (4) berichteten 1928 zum ersten Mal über eine wechselseitige Umlagerung einfacher Homoallyl- und Cyclopropylmethyl-Derivate. *Stoll* (5) und *Wagner-Jauregg* (6) fanden bei der Solvolyse von Cholesteryl-tosylat die isomere Cyclocholesterin-Verbindung (7).

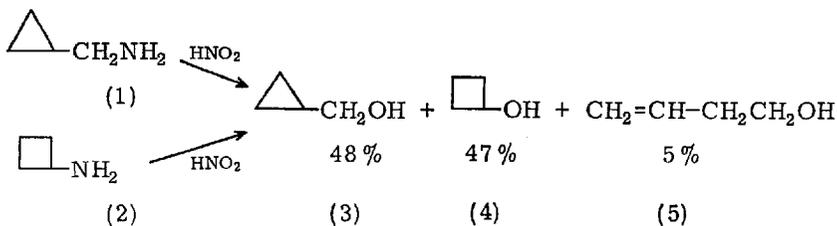
Während sich die älteren Beobachtungen dieser Umlagerung auf gelegentliche Einzelergebnisse beschränkten, ist in den letzten fünfzehn Jahren eine Fülle von Arbeiten über dieses Gebiet erschienen. Mit der wachsenden Bedeutung der Chemie der Carboniumionen-Reaktionen, die unter anderem zur Formulierung nichtklassischer Zwischenstufen führte, wie mit der zunehmenden Klärung der Bindungsverhältnisse in kleinen Ringen, gewann das ungewöhnliche Verhalten von Cyclopropylmethyl-, Cyclobutyl- und Homoallyl-Verbindungen besonderes Interesse. Erst die Entwicklung moderner Analysenverfahren sowie die Anwendung kinetischer Methoden erlaubte einen Einblick in diese häufig zu mehreren isomeren Verbindungen führenden Reaktionen. In jüngster Zeit schließlich zeichnen sich Anwendungsmöglichkeiten der Homoallyl-Umlagerung zur Synthese sonst schwer zugänglicher Cyclopropan- und Cyclobutan-Verbindungen ab.

Eine Reihe von Homoallyl-Umlagerungen wurde im Rahmen von Zusammenfassungen über andere Gebiete bereits behandelt (8); eine zusammenhängende Darstellung der immer zahlreicher werdenden Untersuchungen liegt jedoch noch nicht vor.

2. Zwischenstufen bei der Homoallyl-Umlagerung

a) Bicyclobutonium-Ionen

J. D. Roberts und Mitarbeiter (9) nahmen 1951 in einer Reihe grundlegender Arbeiten die Untersuchung der Umlagerungsreaktionen von Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen wieder auf. Zunächst



konnten sie sicher nachweisen, daß die Desaminierung von Cyclopropylmethylamin (1) und Cyclobutylamin (2) dasselbe Verhältnis der isomeren Alkohole (3), (4) und (5) lieferte.

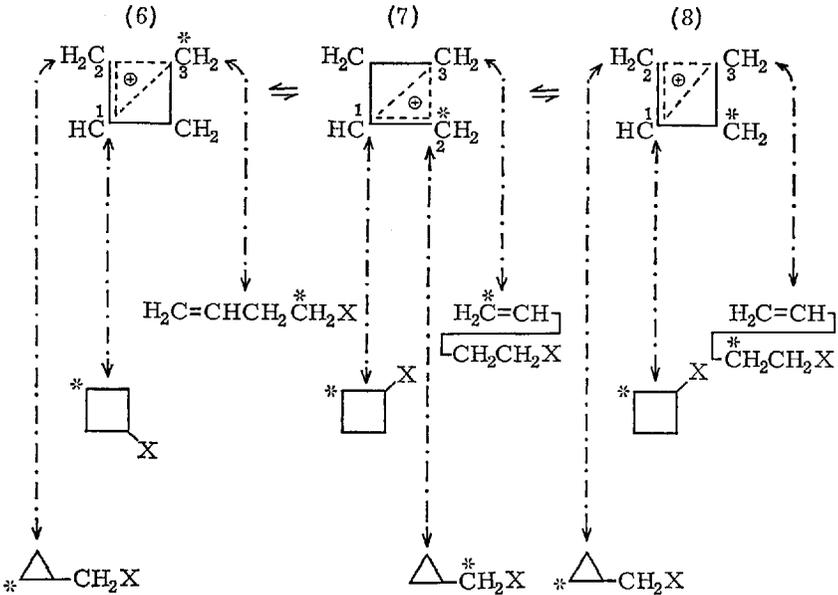
Bei dieser Umsetzung sowie auch bei anderen kinetisch kontrollierten Reaktionen, z.B. bei der Solvolyse geeigneter Derivate (9, 10), kann damit aus einer Vierringverbindung eine um 1,5 kcal/Mol stärker gespannte Dreiringverbindung entstehen. Bei der Solvolyse von Cyclopropylmethylchlorid wurde neben den Solvolyseprodukten auch Cyclobutyl- und Allylcarbinylchlorid gefunden, deren Bildung durch die bei Solvolysen grundsätzlich zu erwartende innere Rückkehr (*internal return*) zu verstehen ist (11). Dabei auftretende Zwischenstufen wurden u. a. auf Grund des Deuterium-Platzwechsels bei der Behandlung von Cyclopropylcarbinol und Cyclobutanol mit Thionylchlorid als Bicyclobutonium-Ionenpaar (s. u.) formuliert (11). Andererseits soll die innere Rückkehr durch einen Übergangszustand höheren Ordnungsgrades verlaufen als die Solvolyse, da erstere bei einer niedrigeren Aktivierungsenergie langsamer verläuft als letztere (12). Desaminierung (9, 13) oder Solvolyse (14, 15) von Allylcarbinyl-Derivaten ergab unter geeigneten Bedingungen ebenfalls Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen, obwohl diese um ~ 12 kcal/Mol gespannter sind.

Eine nähere Untersuchung dieser ungewöhnlichen Umlagerungen mit Hilfe von in α -Stellung C^{14} -markiertem Cyclopropylmethylamin zeigte, daß während der Reaktion eine weitgehende Verteilung des C^{14} stattfindet (16). Weiterhin zeichnen sich zur Solvolyse befähigte Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen durch eine unerwartet hohe Reaktionsgeschwindigkeit aus. So reagiert das Cyclopropylmethylbromid in Äthanol/Wasser (1 : 1) bei 25 °C mit $k = 8,3 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$ 23 mal schneller als das Allylbromid ($k = 0,36 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$), das Cyclobutylchlorid mit $k = 0,42 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$ ungefähr gleich schnell, während Allylcarbinylchlorid selbst bei 90 °C nur eine Reaktionsgeschwindigkeitskonstante von $0,17 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$ aufweist (9, 17, 18).

Die gleiche Produktzusammensetzung bei den geschilderten Reaktionen der Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen, die Verteilung des C^{14} in den gebildeten Alkoholen sowie die hohe Solvolysesgeschwindigkeit wurde von Roberts zunächst mit der Annahme einer allen isomeren Systemen gemeinsamen Zwischenstufe in Form eines symmetrischen Tricyclobutonium-Ions erklärt (16). Bei einer genaueren Analyse der Umsetzung von α - C^{14} -Cyclopropylmethylamin mit salpetriger Säure zeigte sich, daß das C^{14} z.B. im entstandenen Cyclobutanol nicht genau gleichmäßig auf die drei in Frage kommenden Stellungen verteilt ist (je 35,8 % C^{14} in den beiden β -Stellungen, 28,1 % C^{14} in γ -Stellung). Da ein symmetrisches Tricyclobutonium-Ion zu einer vollkommen gleichmäßi-

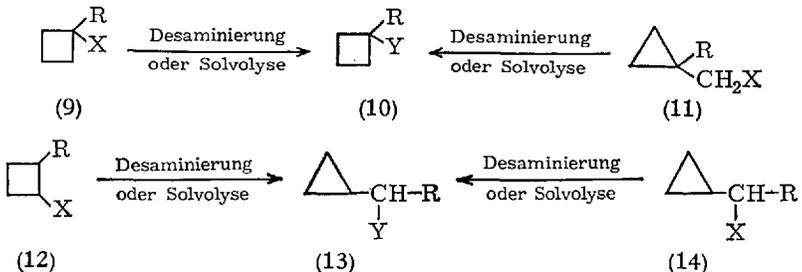
Homoallyl-, Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen

gen Verteilung des C¹⁴ führen sollte, lassen sich die Ergebnisse am besten durch ein sich rasch, aber mit verschiedener Geschwindigkeit einstellendes Gleichgewicht dreier pyramidaler unsymmetrischer Bicyclobutonium-Ionen (6), (7) und (8) deuten (19, 20). Aus jedem dieser drei Bicyclobutonium-Ionen, die sich ihrerseits über ein Tricyclobutonium-Ion als Übergangszustand bilden sollen, entstehen durch Substitution an C₁, C₂ und C₃ Cyclobutyl-, Cyclopropylmethyl- und Homoallyl-Produkte.



Bei Acetolyse und Äthanolyse von deuterierten Cyclopropylmethyl-benzolsulfonaten gefundene sekundäre *Isotopeneffekte* ließen sich mit den Bicyclobutonium-Strukturen nur schwer vereinbaren (21).

Die Ladungsverteilung im Bicyclobutonium-Ion und damit die Zusammensetzung der Reaktionsprodukte sollte sich durch Substituenten beeinflussen lassen (22). Tatsächlich tritt, wie die Beispiele (9) bis (14) zeigen, die Substitution durch das Solvens jeweils am Substitutionsort einer



Methylgruppe ein, was auch durch die größere Stabilität der entsprechenden Carboniumionen erklärt werden könnte.

Die Desaminierung von optisch aktivem Cyclopropylmethylcarbinylamin ((14), $R = \text{CH}_3$, $X = \text{NH}_2$) ergab ebenso wie die durch Nachbargruppenwirkung beschleunigte Hydrolyse entsprechender N-Methyl-4-(cyclopropylcarbinyloxy) - pyridiniumsalze ((14), $R = \text{CH}_3$, $X = \text{OC}_5\text{H}_4\text{N}^+\text{CH}_3 \cdot \text{J}^-$; ClO_4^-) fast vollständig racemisiertes (13) ($R = \text{CH}_3$, $Y = \text{OH}$). Da im Bicyclobutonium-Ion das funktionelle C-Atom gegen den Solvens-Angriff einseitig abgeschirmt ist, wird auf Grund dieser Befunde das Auftreten von ladungsdelokalisiertem Cyclopropylmethyl-Kationen *ohne* Verbrückung (wie z. B. (22)) als Zwischenstufe angenommen (27).

Die Bevorzugung einer „bisected structure“ als Zwischenstufe ergibt sich auch aus der Racemisierungsgeschwindigkeit von optisch aktivem Cyclopropyl-methylcarbinol ((14), $R = \text{CH}_3$; $X = \text{OH}$) mit verdünnter Säure, die ungefähr gleich groß ist wie die Austauschgeschwindigkeit mit H_2^{18}O (28).

b) Homoallylresonanz und isomere Ionen

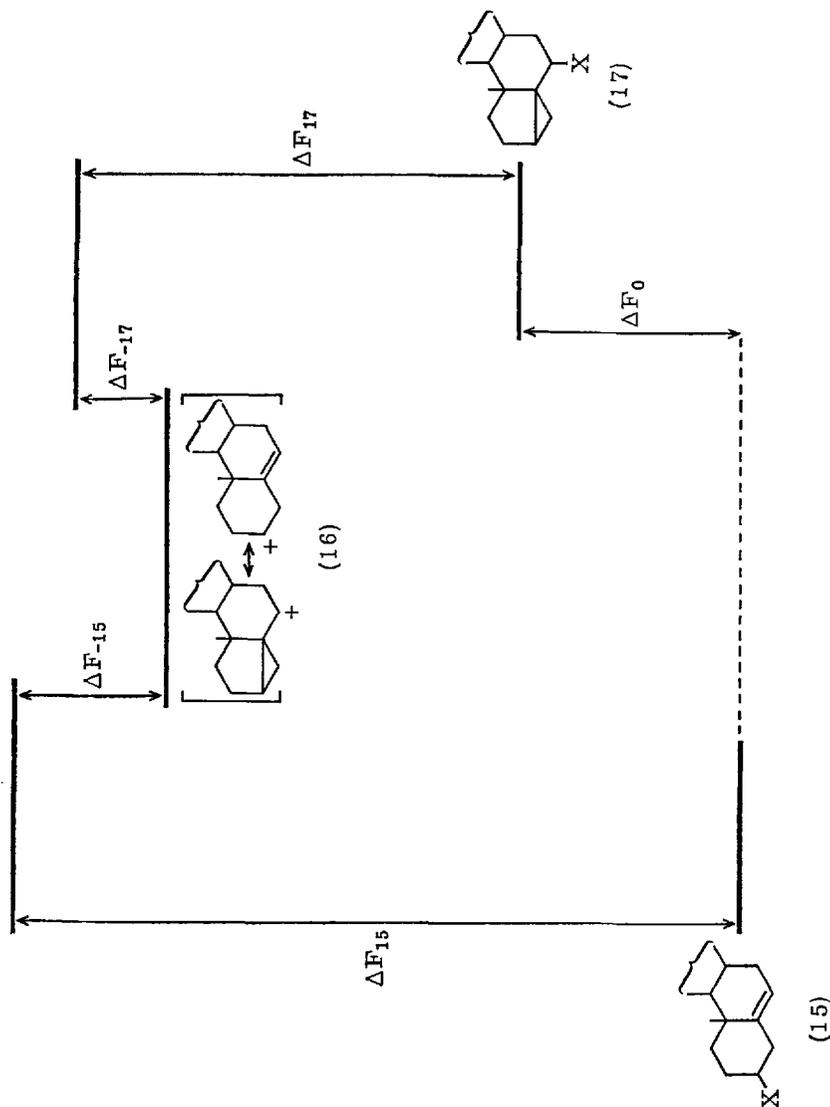
Die Nachbargruppenwirkung eines α -ständigen Dreiringes wie die einer γ -ständigen Doppelbindung wurde von *Winstein* und seiner Schule in einer Reihe theoretisch weitreichender Arbeiten untersucht und unter dem Begriff der „Homoallylresonanz“ (29) zusammengefaßt.

Die bereits früher beschriebene Solvolyse des 3- β -Cholesteryl- ((15), $X = \text{Cl}$) und des 6- β -Cyclocholestanyl-((17), $X = \text{Cl}$)chlorids verläuft zu 80 % unter innerer Rückkehr (30, 31).

In einer für die hier vorliegende thermodynamisch kontrollierte Reaktion gültigen Beziehung ist der Unterschied der Energien im Grundzustand von (15) und (17) gegeben durch

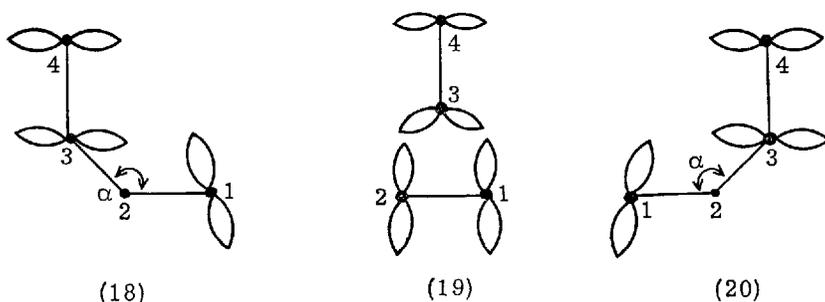
$$\Delta F_0 = RT \ln K = (\Delta F_{15} - \Delta F_{17}) - (\Delta F_{-15} - \Delta F_{-17})$$

Der erste Klammerausdruck kann aus dem Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten von ((15), $X = \text{Cl}$) und ((17), $X = \text{Cl}$), der zweite ungefähr aus dem Produktverhältnis bei kinetisch kontrollierten Solvolysen von ((15), $X = \text{Cl}$) und ((17), $X = \text{Cl}$) bestimmt werden (dabei wäre allerdings ein $\text{S}_{\text{N}}2$ -Anteil zu berücksichtigen). Die Übereinstimmung der Ergebnisse mit einem ΔF_0 -Wert von etwa 9 kcal/Mol wurde von *Winstein* und *Kosower* als Bestätigung des Umlagerungsmechanismus über das resonanzstabilisierte gemeinsame Kation (16) gewertet, darüberhinaus als Hinweis auf die Bedeutung der unterschiedlichen Spannungsenergien im Grundzustand. Die „Resonanzstabilisierung“ in der gemeinsamen ionischen Zwischenstufe wurde bereits früher (29, 32, 33) in Form mesomerer Strukturen ausgedrückt.



Die Homoallylumlagerung wurde auch als eine nichtklassische Wagner-Meerwein-Umlagerung unter Wanderung einer Vinyl-Gruppe gedeutet¹, wobei die Ausbildung verschiedener ladungsdelokalisierter Strukturen (18), (19) und (20) diskutiert wurde.

¹ Die Umlagerung des Cyclopenten-2-yl-methyl-Systems (s. S. 576) führt neben dem aus (19) zu erwartenden Dreiringprodukt tatsächlich zu dem Wagner-Meerwein-Isomeren Cyclohexen-3-yl-Derivat (M. Hanack u. H. J. Schneider: *Angew. Chem.* 74, 388 (1962)).



Winstein und *Simonetta* (29, 34) gingen davon aus, daß das durch die Ionisierung vakant gewordene C_1 -Orbital mit dem C_3 -Orbital der π -Bindung in der $C_1-C_2-C_3$ -Ebene ähnlich überlappen kann wie die entsprechenden Orbitale im Allyl-Kation. Die Austausch- bzw. Überlappungsintegrale und daraus die Delocalisierungsenergie (DE) wurden nach einer halbempirischen LCAO-Methode für verschiedene $C_1C_2C_3(\alpha)$ -Winkel und C_1-C_3 -Abstände berechnet; die entsprechende Spannungsenergie (SE) wurde nach *Kilpatrick* und *Spitzer* (35) abgeschätzt. Die größte Differenz (DE-SE) (etwa 6 kcal/Mol) ergibt sich bei einem C_1-C_3 -Abstand von 1,85 Å.

Das von *Roberts* vorgeschlagene Bicyclobutonium-Ionenmodell (79) berücksichtigt nicht nur die 1,3-, sondern auch die 1,4-Wechselwirkung. Eine Neuberechnung der reinen 1,3-Wechselwirkung von *Howden* und *Roberts* (36) führte zu einer optimalen Gesamtenergierniedrigung von nur 2,8 kcal/Mol, die sich aus (DE-SE) = 5,0-2,2 kcal/Mol bei einem C_1-C_3 -Abstand von 2,25 Å ergibt. Durch Einbeziehung der 1,4-Wechselwirkung vergrößert sich der optimale Wert auf (DE-SE) = 22,7-11,3 = 11,4 kcal/Mol. Die Geometrie des Bicyclobutonium-Ions ist dabei mit ungleichen 1,3- und 1,4-Überlappungen und -Abständen leicht asymmetrisch, der Winkel β ist gegenüber dem Tetraederwinkel um 35° komprimiert.

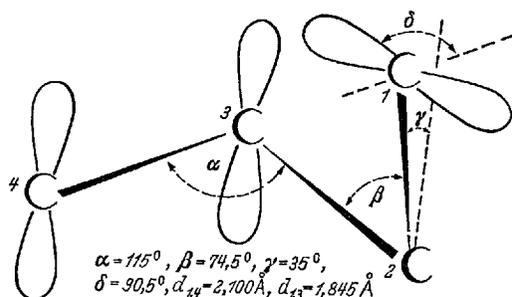


Abb. 1. Geometrie des Bicyclobutonium-Ions (36).

Homoallyl-, Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen

Neben dem von *Roberts* und *Winstein* vorgeschlagenen Mechanismus der Homoallylumlagerung über eine gemeinsame nichtklassische Zwischenstufe sind auch andere Versuche zur Erklärung der Umlagerung unterommen worden. Ein nichtklassisches gemeinsames Kation sollte einerseits zu einer Energieerniedrigung und damit zu einer Solvolysebeschleunigung führen und gleichzeitig die Umlagerung in eine andere Struktur vermitteln. Dadurch wäre ein Zusammenhang zwischen Isomerisierungstendenz und dem kinetischen Nachbargruppeneffekt $\frac{k_{\text{ungesättigt}}}{k_{\text{gesättigt}}}$ zu erwarten. Dieser Faktor sollte z. B. bei umlagerungsfähigen Homoallylverbindungen in der Größenordnung von 10^5 sec^{-1} liegen, da nach *Roberts* und *Howden* (36) das entsprechende Ion um etwa 10 kcal/Mol stabilisiert ist. Die Zusammensetzung der Umlagerungsprodukte dürfte nur von der Ladungsverteilung im Bicyclobutonium-Ion abhängen (37). Ferner sollten die Isomerisierungsprodukte weitgehend stereospezifisch gebildet werden. Da diese und andere Forderungen (38) besonders bei substituierten Homoallylverbindungen nicht immer erfüllt sind, wurde von *Hanack* und *Schneider* (38) ein Mechanismus vorgeschlagen, dessen Zwischenstufen als isomere ladungsdelokalisierte Carbonium-Ionen formuliert werden (Abb. 2):

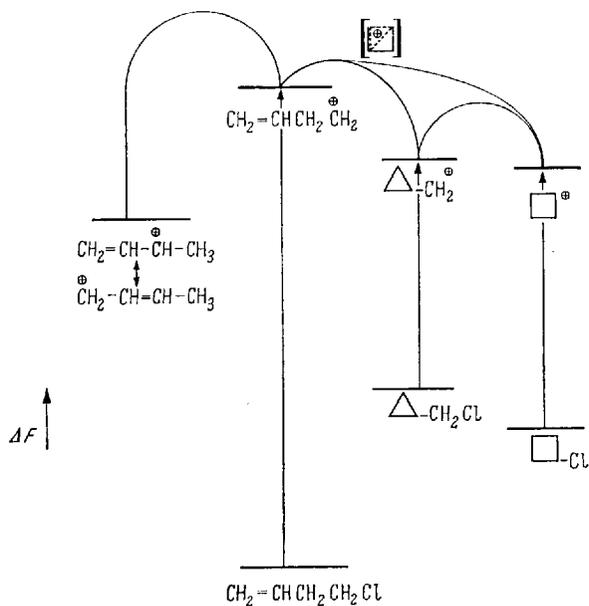


Abb. 2. Homoallylumlagerung über isomere Carboniumionen.

Die freie Energie der in einem reversiblen Gleichgewicht befindlichen isomeren Ionen bestimmt u. a. die Produktzusammensetzung. Homoallylverbindungen würden entsprechend dieser Vorstellung deshalb isomerisieren, weil Homoallylcarbonium-Ionen trotz einer möglichen Delokalisierung der positiven Ladung (die wiederum von der Geometrie des Ions wie von den Substituenten an der Doppelbindung abhängt) in der Regel instabiler sind als die stärker ladungsdelokalisiertes Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-carbonium-Ionen². Eine zu hohe Spannung kann jedoch besonders bei bicyclischen Systemen eine Isomerisierung zu Drei- und Vierringverbindungen verhindern (s. S. 572). Die besonders stabilen *Allyl*kationen werden nur selten beobachtet, da die Aktivierungsenergie der Hydridverschiebung vermutlich höher als die der Homoallylumlagerung ist. Die Umlagerung der Ionen ineinander wird beschleunigt durch einen besonders niedrigen Übergangszustand der Homoallylumlagerung, der einem Bicyclobutonium-Ion auch in seinen sterischen Voraussetzungen vergleichbar ist.

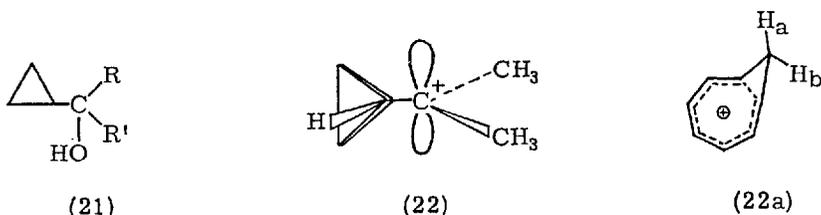
Vor dem eigentlichen Umlagerungsschritt kann das Ion andererseits vom Lösungsmittel abgefangen werden, wodurch es zu einer Abhängigkeit der Produktzusammensetzung von der Nucleophilie des Lösungsmittels auch bei S_N1-Reaktionen kommt. Zusätzlich muß noch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die beteiligten Ionen verschieden schnell durch das Lösungsmittel substituiert werden. Die Bildung sterisch einheitlicher Produkte ist bei Annahme getrennter ionischer Zwischenstufen durch besondere sterische Einflüsse möglich, aber nicht notwendig.

Aus dem Energieschema in Abb. 2 kann entnommen werden, daß zwischen der Solvolysengeschwindigkeit der beteiligten Systeme und der Produktzusammensetzung über die Energiedifferenz der isomeren Ionen ein Zusammenhang besteht (38). Eine hohe Reaktionsgeschwindigkeitskonstante deutet auf besondere Stabilität des betreffenden Ions. Dieses kann daher eine geringere Isomerisierungstendenz aufweisen als ein Ion höherer Energie, das seinerseits infolge der größeren Energiedifferenz zum Grundzustand langsamer gebildet wird.

² Wenn auch die Energieerniedrigung durch Ladungsdelokalisierung bei Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Kationen empirisch vielfältig gesichert ist, bedarf die Aufklärung der Natur und der Bedingungen dieser zweifellos nichtklassischen Stabilisierung noch weiterer Untersuchungen. Die Ladungsdelokalisierung kommt in diesen nichtklassischen Carboniumionen dadurch zustande, daß das vakante C⁺-Orbital mit den gespannten C—C-Bindungen der beteiligten Ringe überlappt. Für den Cyclopropan- wie auch in geringerem Maße für den Cyclobutan-Ring ist aus Berechnungen des C—C-Hybridisierungsgrades nach V.B.- wie M.O.-Methoden bekannt, daß diese Bindungen durch einen partiellen in der Ringebene befindlichen π - bzw. sp²-Anteil ausgezeichnet sind. Vgl. dazu C. A. Coulson u. W. E. Moffit: *Phil. Mag.* 40, 1 (1949); A. D. Walsh: *Trans. Faraday Soc.* 45, 179 (1949); C. A. Coulson u. T. H. Goodwin: *J. chem. Soc. [London]* 1962, 2851; D. Peters: *Tetrahedron [London]* 19, 1539 (1963); M. S. Dewar u. A. P. Marchand: *Ann. Rev. Phys. Chem.* 16, 321 (1965).

c) Untersuchungen an „freien“ Cyclopropylmethyl-Carbonium-Ionen

In jüngster Zeit ist es gelungen, Cyclopropylmethyl-Kationen direkt zu beobachten. Substituierte Cyclopropylcarbinole (21) ergeben in starken Säuren (Schwefelsäure, Trifluoressigsäure, Fluorsulfonsäure/Schwefeldioxid/Antimonpentafluorid und Tetrafluorborwasserstoffsäure/Trifluoressigsäure-Gemische) bei tiefen Temperaturen stabile Lösungen der entsprechenden Carbonium-Ionen, deren Struktur von *Pittman* und *Olah* festgelegt wurde (39, 40). Am Dimethyl-cyclopropylmethyl-Kation (22) zeigten sie mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie, daß die beiden Methyl-Gruppen nicht äquivalent, sondern in einer Ebene senkrecht zur Ebene des Dreiringes fixiert sind. In einer ähnlichen „bisected form“ (41) liegen auch andere Cyclopropylmethyl-Kationen vor (40, 42–44).



Die Struktur ist räumlich nur dann in Übereinstimmung mit dem Bicyclobutonium-Ion zu bringen, wenn angenommen wird, daß die Bicyclobutonium-Ionen (6) und (7) sich so schnell ineinander umlagern, daß im Kernresonanzspektrum nur die Struktur (22) als symmetrisches Mittel sichtbar wird (44).

Die starke Nachbargruppenwirkung des Dreiringes im Cyclopropylmethylkation kommt in starken Konjugationseffekten in den UV- und NMR-Spektren zum Ausdruck (44, 45). So zeigt das Dimethyl-cyclopropylmethyl-Kation (22) ein Maximum bei 289 m μ mit $\epsilon = 10,800$ (40) (t-Butyl-Kation $\lambda_{\max} = 300$ m μ , $\epsilon < 500$ (46)).

In den Kernresonanzspektren von Cyclopropylmethyl-Kationen sind nicht nur die Signale der α -Protonen am Dreiring, wie auf Grund des induktiven Effektes zu erwarten wäre, sondern mehr noch die der β -Protonen um ungefähr 2 ppm nach niederem Feld verschoben (44). Dies deutet darauf hin, daß die positive Ladung besonders stark von den β -C-Atomen übernommen wird (39, 40, 44). Ähnliche Beobachtungen an p-Cyclopropyl-benzylcarboniumionen zeigen, daß die delocalisierende Wirkung des Dreiringes durch den mesomeriefähigen Aromaten weitergeleitet werden kann, wenn die Ausbildung einer „bisected structure“ nicht durch m-Substituenten verhindert wird (47, 48). Die starke Konjugation zwischen Dreiring und positiver Ladung geht ebenfalls aus der mit $-8,14$ ppm relativ hohen Lage des $\text{C}^{\oplus}\text{-H}$ -Signals beim Dicyclopropylmethyl-Kation hervor (40); im Vergleich dazu liegt das $\text{C}^{\oplus}\text{-H}$ -Signal im Isopropyl-Kation bei $-13,5$ ppm (46), im Diphe-

nylmethyl-Kation bei $-9,8$ ppm (49), was zeigt, daß der Dreiring stärker ladungslokalisierend wirken kann als die Phenyl-Gruppe (44). Den gleichen Schluß zog *Deno* aus der Tatsache, daß ein Gleichgewicht zwischen Alkohol und Carboniumion im Verhältnis 1:1 beim Tricyclopropylmethyl-System bereits in 22 %iger Schwefelsäure erreicht wird, beim Triphenylmethyl-System dagegen erst in 50 %iger Säure (44). Auch das massenspektroskopisch ermittelte Erscheinungspotential des Cyclopropylmethyl-Kations liegt niedriger als das des Benzyl-Kations (44).

Dem nichtklassischen Homotropylium-Kation (22a) wurde auf Grund der ungewöhnlich großen Differenz der chemischen Verschiebung zwischen H_a und H_b um 5,8 ppm sogar ein erheblicher Ringstrom zugeschrieben (50). Die α -Protonen des Dreiringes im Dicyclopropylmethyl-Kation absorbieren beide bei gleichem Feld und koppeln nicht mit den β -Protonen; dies bedeutet, daß sich nicht nur ein Dreiring an der Stabilisierung der positiven Ladung beteiligt (40), wie dies die Konstruktion eines einfachen Bicyclobutonium-Ions erfordern würde. *Hart* und Mitarbeiter bewiesen auch mit Hilfe der Kinetik, daß im Tricyclopropylmethyl-Kation alle Dreiringe eine gleiche Nachbargruppenwirkung zeigen; der sukzessive Austausch der Isopropyl-Gruppen im Tri-isopropylmethyl-p-nitrobenzoat gegen Cyclopropylgruppen führte zu einem jeweils fast gleichen Anstieg der Solvolysengeschwindigkeit (51–53). Das Tricyclopropylmethyl-Kation wurde sowohl klassisch (54) als auch nichtklassisch (55) formuliert.

Die direkte Untersuchung ionischer Zwischenstufen macht es prinzipiell möglich, deren Reaktionen in bezug auf Richtung und Geschwindigkeit unmittelbar zu verfolgen (56). Sind an einer Umlagerung mehrere Ionen beteiligt, so ergibt sich im Gegensatz zu Solvolysereaktionen eine Abhängigkeit der Produktzusammensetzung von Temperatur (57) und Zeit. Homoallyl-carboniumsalze lassen sich durch die kontrollierbare Reaktion von Butenyl- bzw. Pentenylbromiden mit $AgBF_4$ in Nitromethan herstellen (58). Auch bei Temperaturen unter $-30^\circ C$ werden nach Hydrolyse sofort die Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen beobachtet, darauf während etwa 30 min die Umlagerung dieser Systeme ineinander und schließlich die langsame Hydrid-Verschiebung zu Allyl-Verbindungen. Aus den Ergebnissen lassen sich Hinweise auf die Stabilität und Umlagerungsgeschwindigkeit der beteiligten Ionen gewinnen.

3. Einfache substituierte Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen

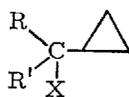
Wie gezeigt wurde, reagieren bei Desaminierungs- und Solvolysereaktionen Cyclopropylmethyl-Derivate der Formel (14) sowie Cyclobutyl-Derivate der Struktur (9) ohne Umlagerung (15, 22–26, 59). Wird in (14) $R = CH_2F$, so ändert sich nichts am Bild der Umlagerung (15); erst bei $R = CF_3$ reicht der induktive Effekt aus, um bei Solvolyse-

reaktionen des Tosylates eine weitgehende Umlagerung des Moleküls zu bewirken (60). So entstehen bei der Hydrolyse des Tosylates (14) ($R = CF_3$; $X = OTs$) 2-Trifluormethyl-cyclobutanol ((12), $R = CF_3$; $X = OH$) und 2-Trifluormethyl-cyclopropylcarbinol ((24), $R = CF_3$; $X = OH$) neben dem Homoallylalkohol ((25), $R = CF_3$, $R' = H$; $X = OH$) in etwa gleichen Mengen. Ausgedehnte kinetische Untersuchungen von *D. D. Roberts* (23, 24, 61) an Arylsulfonaten der Formel (11), besonders die Auswertung der Aktivierungsparameter, als auch die zu 1-substituierten Cyclobutyl-Derivaten führende Umlagerung wurden dahingehend gedeutet, daß die positive Ladung bei der Solvolyse bevorzugt am Methin-Kohlenstoffatom lokalisiert wird.

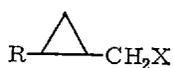
Cyclobutyl-Derivate der Formel ((12), $R = CH_3$) lagern in die Cyclopropylmethyl-Verbindungen ((13), $R = CH_3$) um (25, 26, 62). Auch hier bewirkt die stark elektronegative CF_3 -Gruppe eine Änderung der Umlagerungsrichtung; 2-Trifluormethyl-cyclobutyltosylat ((12), $R = CF_3$; $X = OTs$) hydrolysiert überwiegend zu (24) ($R = CF_3$; $X = OH$); daneben entsteht das strukturgleiche 2-Trifluormethyl-cyclobutanol ((12), $R = CF_3$; $X = OH$) und in geringer Menge (25) ($R = CF_3$; $R' = H$; $X = OH$) (60).

Disubstituierte Cyclopropylmethyl-p-nitrobenzoate ((23), $X = p-OCOC_6H_4NO_2$) solvolysieren unter O-Alkyl-Spaltung ebenfalls ohne Umlagerung (51–53, 63).

Im Dreiring substituierte Cyclopropylmethyl-Verbindungen zeigen bei Carboniumionen-Reaktionen ein komplizierteres Verhalten. So liefert das 2-Methyl-cyclopropylmethylamin ((24), $R = CH_3$, $X = NH_2$) bei



(23)



(24)

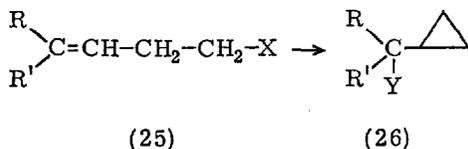
der Desaminierung neben dem strukturgleichen Alkohol (24) Methyl-cyclopropylcarbinol ((13), $R = CH_3$, $Y = OH$) und Penten-1-ol-4 (25). Die Solvolysegeschwindigkeiten von phenyl-substituierten Sulfonaten der Formel (24) unterscheiden sich nur geringfügig von der des nicht-substituierten Cyclopropyl-methylsulfonates, woraus geschlossen wurde, daß die positive Ladung im Übergangszustand nur zum geringen Teil an den Methylen-Kohlenstoffatomen des Cyclopropan-Ringes lokalisiert ist (18).

In jüngster Zeit ist der Einfluß von Substituenten im Cyclopropan-Ring auf die Solvolysegeschwindigkeit von Cyclopropylmethyl-Verbindungen von *Schleyer* und *Van Dine* genauer untersucht worden (64). Sie konn-

ten zeigen, daß eine oder mehrere Methylgruppen in den verschiedenen Positionen des Cyclopropan-Ringes zu einer jeweils praktisch konstanten Erhöhung der Hydrolysegeschwindigkeiten der entsprechenden Cyclopropylmethyl-3,5-dinitrobenzoate (z.B. (26), $R = \text{CH}_3$; $X = 3,5\text{-OCOC}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$) im Vergleich zum nichtsubstituierten Cyclopropylmethyl-System ((26), $R = \text{H}$; $X = 3,5\text{-OCOC}_6\text{H}_5(\text{NO}_2)_2$) führt. Jede zusätzlich eingeführte Methyl-Gruppe erhöht die Solvolysengeschwindigkeit unabhängig von der Anzahl und der Stellung anderer Substituenten. Diese Ergebnisse werden gegen die Bildung eines Bicyclobutonium-Ions, das ein C-Atom ohne positive Ladung enthält, und für eine „bisected structure“ des Kations gedeutet, bei dem sich die Verteilung der positiven Ladung auf alle vier Kohlenstoffatome erstreckt.

4. Aliphatische Homoallyl-Verbindungen

Aliphatische Homoallyl-Verbindungen der Struktur (25) reagieren unter geeigneten Bedingungen überwiegend unter Bildung der Cyclopropylmethyl-Derivate (26), wie zuerst von *Bruylants* und *Dewael* (4) und später von *Faworskaja* (65) sowie von *Julia* (66) gezeigt werden konnte.



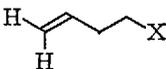
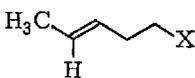
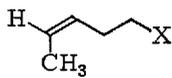
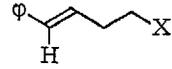
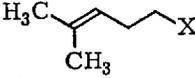
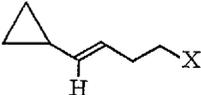
Hanack und Mitarbeiter (15, 63, 67, 68) untersuchten die Solvolysereaktionen verschieden substituierter Homoallyl-Derivate ((25), $R = \text{Alkyl}$, Phenyl; $R' = \text{Alkyl}$, H, $X = \text{Cl}$, Br, OTs, ONs) in mehreren Lösungsmitteln. Während bei Hydrolysureaktionen überwiegend die Cyclopropylcarbinole ((26), $Y = \text{OH}$) gebildet wurden, entstanden bei der Methanolyse infolge der höheren Nucleophilie des Lösungsmittels durch $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution neben den Cyclopropylcarbinyläthern ((26), $Y = \text{OCH}_3$) auch die nichtumgelagerten Homoallyläther ((25), $X = \text{OCH}_3$). Das nichtsubstituierte Allylcarbinylderivat ((25), $R = R' = \text{H}$; $X = \text{Cl}$, Br, OTs) lagert nur in Ameisensäure, d. h. einem Lösungsmittel geringer Nucleophilie und hoher Ionisierungsstärke, unter Bildung von Cyclopropylcarbinol und Cyclobutanol (1 : 1) um (14, 15).

Der Vergleich der Kinetik der entsprechenden ungesättigten (25) und gesättigten Verbindungen zeigt die Beteiligung der Doppelbindung im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt (Tab. 1). Während bei der Äthanololyse die Homoallyl-Verbindungen langsamer oder nur wenig schneller

Homoallyl-, Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen

als die gesättigten Verbindungen solvolysieren, wird in den weniger nucleophilen Lösungsmitteln Eisessig oder Ameisensäure eine vom Substituenten abhängige beträchtliche Geschwindigkeitserhöhung beobachtet.

Tabelle 1. *Relative Solvolysegeschwindigkeiten von Homoallyl- β -naphthylsulfonaten bzw. -tosylaten zu den entsprechenden gesättigten Verbindungen (14, 15, 68–70)*

Homoallyl- Verbindung X = ONs ¹ , OTs	Äthanolyse ² $\frac{k_{\text{unges.}}}{k_{\text{ges.}}}$	Acetolyse ² $\frac{k_{\text{unges.}}}{k_{\text{ges.}}}$	Formolyse ³ $\frac{k_{\text{unges.}}^7}{k_{\text{ges.}}}$
	0,55 ⁴	—	3,7
	0,76	25,8	~770
	0,57	—	~165
	0,88	12,5	~350
	47,5	350 ^{5,6}	~16 × 10 ⁸
	3,9	72,0	

¹ ONs = β -Naphthylsulfonat.

² Gemessen wurden die β -Naphthylsulfonate.

³ Gemessen wurden die Tosylate.

⁴ Vgl. auch (17).

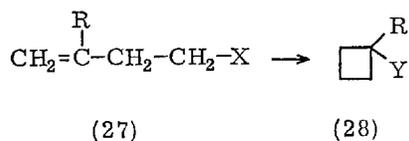
⁵ Bezogen auf n-Pentyl-naphthylsulfonat = 1.

⁶ Für das Tosylat beträgt das Verhältnis 1200 bezogen auf Äthyltosylat (70).

⁷ Bezogen auf n-Butyltosylat (69). Die angegebenen Werte hängen von der Meßmethode ab.

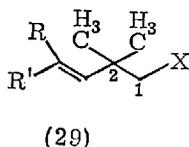
Im Gegensatz zu den Solvolysereaktionen werden bei Desaminierungen von Homoallylaminen ((25), X = NH₂) mit salpetriger Säure neben den Cyclopropylcarbinolen ((26), Y = OH) in beträchtlicher Menge nicht-umgelagerter Alkohol sowie Hydrid-Wanderungsprodukte beobachtet (13–15, 69). Während sich bei einer Solvolysereaktion die Doppelbindung unmittelbar an der Bildung des Carboniumions beteiligt und dadurch andere Stabilisierungsmöglichkeiten, etwa durch Hydrid-Wanderung

verhindert, entsteht bei der Desaminierung aus dem Diazonium-Ion vermutlich ein energiereiches, nicht ladungsdelokalisiertes Carbonium-Ion („hot“ carbonium ion) (13–15, 25, 69, 71). Wird der Stickstoff bei der Desaminierung des Amins aus einer Konformation heraus abgespalten, die für eine Beteiligung der Doppelbindung ungünstig ist, so tritt eine Substitution ohne Umlagerung oder eine Hydrid-Verschiebung ein (25). Substituierte Homoallyl-Verbindungen der Formel (27) reagieren bei kinetisch kontrollierten Reaktionen zu Cyclobutan-Derivaten (28) (22, 69).



Auch hier unterscheiden sich Solvolyse- und Desaminierungsreaktion in der oben geschilderten Weise.

Bei der Acetolyse von Tosylaten bzw. Brosylaten der Struktur ((29), $X = \text{OTs}$, OBs) wurden keine entsprechenden Cyclopropylmethyl-Derivate erfaßt, da diese vermutlich sehr instabil sind (72, 73). Die Reaktionsgeschwindigkeit der unter anchimerer Beteiligung der Doppelbindung verlaufenden Acetolyse wird durch die Methyl-Gruppe am C-Atom 2 wesentlich erhöht. So solvolysiert das 2,2,4-Trimethyl-penten-3-yl-1-tosylat ((29), $R = R' = \text{CH}_3$, $X = \text{OTs}$) etwa 100mal schneller als das

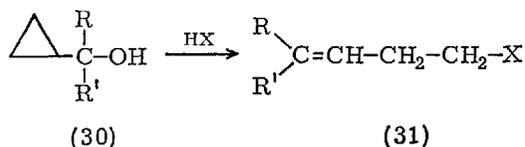


4-Methyl-penten-3-yl-1-tosylat (25 $R = R' = \text{CH}_3$) (70). Die erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit wird auf den stabilisierenden Effekt der Methyl-Gruppen im Übergangszustand bzw. in dem sich bildenden Cyclopropan-Ring zurückgeführt (72, 73).

Hart und Mitarbeiter (74) untersuchten die Alkylierung von Phenol mit 4-Methyl-penten-3-yl-1-chlorid ((25), $R = R' = \text{CH}_3$, $X = \text{Cl}$). Da die Reaktion nur zu substituierten Tetralolen sowie zu einem Homochroman-Derivat führte, aber kein Cyclopropyldimethyl-methylphenol gefunden wurde, reagiert das Phenol ausschließlich mit dem primären Kohlenstoffatom des aus ((25), $R = R' = \text{CH}_3$, $X = \text{Cl}$) entstehenden Homoallyl-Kations.

5. Thermodynamisch kontrollierte Umlagerungen

Die unter thermodynamischer Kontrolle, d.h. unter Gleichgewichtsbedingungen erfolgende Ringöffnung von Cyclopropylcarbinolen der Struktur (30) durch Säuren, PCl_5 , PCl_3 , PBr_3 , SOCl_2 usw. führt, von wenigen Ausnahmen abgesehen, zum stabileren Homoallyl-Produkt (31).



Diese schon von *Wallach* (3) sowie von *Bruylants* und *Dewael* (4) beobachtete Umlagerungsreaktion (75) ist später der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen verschiedener Autoren gewesen.

Roberts und *Mazur* (9) erhielten bei der Umsetzung von Cyclopropylcarbinol und Cyclobutanol mit Thionylchlorid, PBr_3 oder HBr -Mischungen aus gleichen Teilen Cyclopropylmethyl-, Cyclobutyl- und Allylcarbinyl-Derivaten (11). Wird Cyclopropylcarbinol oder eine Mischung von Cyclopropylcarbinol und Cyclobutanol oder deren Chloride dagegen mit Lucas-Reagens (HCl/ZnCl_2) umgesetzt, so findet überwiegend Umlagerung zum stabileren offenkettigen Allylcarbinylchlorid statt. Unter diesen Reaktionsbedingungen befinden sich die cyclischen Chloride über ihre kationischen Zwischenstufen untereinander im Gleichgewicht. Cyclopropylcarbinol- α - ^{14}C ergibt mit Lucas-Reagens ein Allylcarbinylchlorid, in dem das ^{14}C gleichmäßig zwischen den drei Methylen-Gruppen verteilt ist (19, 76). Auch in diesem Fall lassen sich die Ergebnisse mit Hilfe von Bicyclobutonium-Ionen als Zwischenstufe erklären.

Faworskaja und Mitarbeiter (77) studierten insbesondere die Umlagerung von tertiären Cyclopropylcarbinolen (30) unter der Einwirkung von Säuren. Die Umsetzung von alkyl- und phenyl-substituierten Cyclopropylcarbinolen ((30), $R = R' = \text{Alkyl}$; $R = \text{Alkyl}$, $R' = \text{Phenyl}$) mit wäßriger HCl oder Phosphortrichlorid in Pyridin führt stets zum entsprechenden Homoallylchlorid (31); nur unter schonenden Bedingungen kann das entsprechende Dialkylcyclopropylchloromethan nachgewiesen werden (78).

Julia (79–81) erhielt bei der Umsetzung sekundärer Cyclopropylcarbinole ((30), $R = \text{Alkyl}$, $R' = \text{H}$) mit Bromwasserstoffsäure schon bei Raumtemperatur die entsprechenden, vorwiegend trans-konfigurierten Homoallylbromide ((31), $R = \text{Alkyl}$, $R' = \text{H}$). Tert. Alkohole der Struktur (30) reagieren bei der Ringöffnung weitgehend sterisch einheitlich, wenn sich die Substituenten R und R' in (30) in ihrer Raumerfüllung stark unterscheiden. Da die Konfiguration der Homoallyl-Doppelbin-

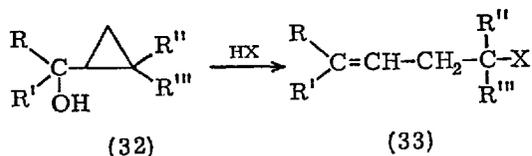
dung von der Konformation des Cyclopropylcarbinols vor der Ringöffnung bestimmt wird (80) (vgl. das bisektionale Modell S. 563), kann es in solchen Fällen zur bevorzugten Bildung der isomeren Homoallyl-Verbindung kommen, bei der sich der räumlich kleinere Substituent und die Kette $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}$ in cis-Stellung zur Doppelbindung befinden (82).

Auch wenn sich mehrere Cyclopropyl-Gruppen am Carbinyl-Kohlenstoffatom befinden, reagieren die Alkohole mit HBr , HCl , PBr_3 , PCl_3 oder PCl_5 unter Öffnung eines Dreiringes glatt zu den Homoallylhalogeniden. So ergibt Dicyclopropylcarbinol ((30), $R = \text{Cyclopropyl}$, $R' = \text{H}$) 4-Halogeno-1-cyclopropyl-buten-1, das Tricyclopropylcarbinol ((30), $R = R' = \text{Cyclopropyl}$) 4-Halogeno-1,1-dicyclopropyl-buten-1 (26, 51). Die Reaktion von tertiären Alkoholen der Struktur ((30), $R = R' = \text{Alkyl}$) mit Ameisensäure oder Benzoesäure führt ebenfalls überwiegend zu den entsprechenden Homoallylalkoholen oder deren Estern (77).

Das sekundäre Phenyl-cyclopropylcarbinol ((30), $R = \text{C}_6\text{H}_5$, $R' = \text{H}$) oder Dicyclopropylcarbinol ((30), $R = \text{Cyclopropyl}$; $R' = \text{H}$) reagiert mit Acetylchlorid in Pyridin zu den Cyclopropylmethylacetaten, diese lagern sich aber schon bei Zimmertemperatur langsam unter O-Alkylspaltung in die Homoallylacetate um (15). Formiate der Struktur ((30), $R = \text{Alkyl}$; $R' = \text{H}$) können ebenfalls unter O-Alkyl-Spaltung umlagern (69).

Die Reaktion von sek. und tert. Cyclopropylcarbinolen ((30), $R = \text{Alkyl}$ oder Phenyl; $R' = \text{H}$; $R = R' = \text{Alkyl}$) mit Schwefelsäure oder Perchlorsäure führt nicht mehr zu einheitlichen Produkten (15, 77, 83). Abhängig vom pH-Wert werden neben den Homoallylalkoholen (31) in wechselnden Mengen in 2-Stellung substituierte Tetrahydrofurane und die entsprechenden Diäther gefunden. Beide entstehen durch Sekundärreaktion aus dem Homoallylalkohol. Tricyclopropylcarbinol ((30), $R = R' = \text{Cyclopropyl}$) reagiert unter diesen Bedingungen ausschließlich zum 2,2-Dicyclopropyl-tetrahydrofuran (15, 83, 84).

Primäre, sekundäre und tertiäre Cyclopropylcarbinole, die Substituenten im Cyclopropan-Ring tragen (32), werden unter Gleichgewichtsbedingungen stets in der Weise geöffnet, daß das höher substituierte Homoallyl-

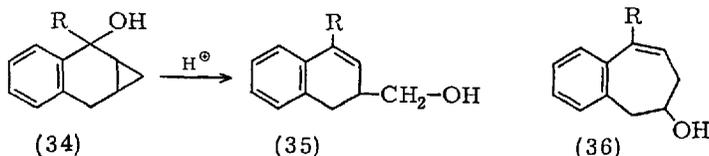


Derivat (33) entsteht (85). Der Cyclopropan-Ring wird so gespalten, daß das entstehende Carbonium-Ion eine optimale Ladungsdelokalisierung ermöglicht (86, 87).

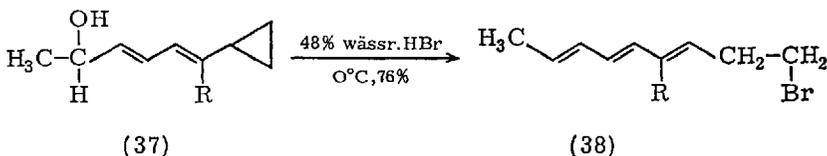
Homoallyl-, Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen

Bei zwei Cyclopropan-Ringen wird der substituierte Ring unter Homoallylumlagerung geöffnet. So führt die Umsetzung von 2-Methyl-dicyclopropylcarbinol ((32), $R = \text{Cyclopropyl}$, $R' = R'' = \text{H}$, $R''' = \text{CH}_3$) mit HBr abschließlich zu 4-Brom-1-cyclopropylpenten-1 ((33), $R = \text{Cyclopropyl}$, $R' = R'' = \text{H}$, $R''' = \text{CH}_3$, $X = \text{Br}$) (63).

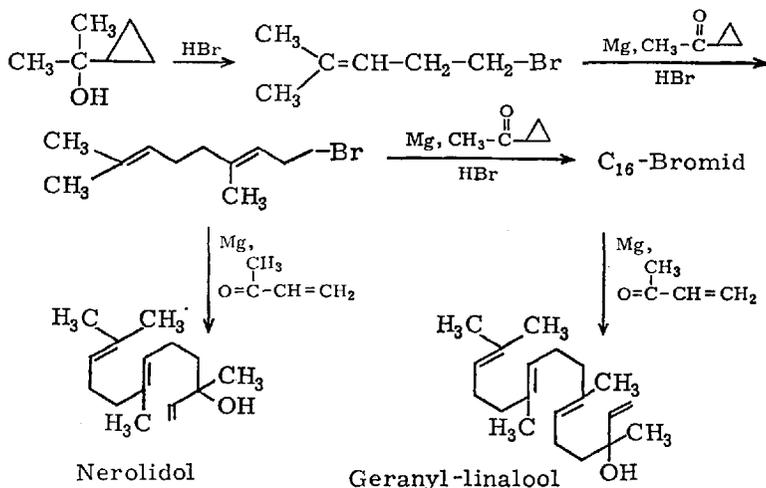
Auf der anderen Seite werden Cyclopropylcarbinole der Formel (34) nach Reaktionsbedingungen in die primären Alkohole (35) oder in die sekundären Siebenringalkohole (36) überführt. Für beide Reaktionswege werden verschiedene Mechanismen diskutiert (88).



Vinyloge Homoallylumlagerungen von Cyclopropyl-en-olen oder Cyclopropyldienolen (37) führen zu den entsprechenden konjugierten Dienen oder Trienen (38) (89).



Julia und Mitarbeiter (90) verwendeten die Homoallylumlagerung in eleganter Weise zur Synthese von verschiedenen Terpenoiden:

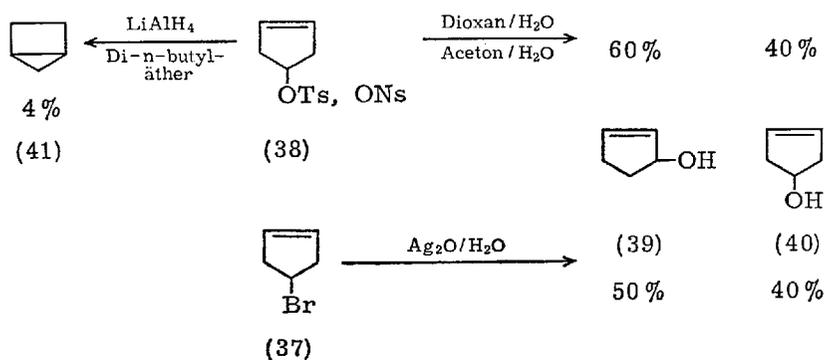


6. Cyclische Homoallyl-Verbindungen

a) Cycloalken-3-yl-Verbindungen

Die Umlagerungen cyclischer Homoallylverbindungen verdienen besonderes Interesse, da sie zu stark gespannten drei- oder vierringhaltigen Bicyclen führen kann, deren unterschiedliche Bildungsweise, von präparativen Gesichtspunkten abgesehen, zusätzlichen Einblick in den Mechanismus der Homoallyl-Umlagerung gewährt. Dafür ist weiterhin von Bedeutung, daß hier die Geometrie des Homoallyl-Kations wie die der resultierenden Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen weitgehend fixiert ist, so daß die Stereochemie der Umlagerung zugänglich wird.

Barlett und *Rice* (91) fanden bei der Solvolyse des Cyclopenten-3-ylbromides (37) keine Isomerisierung; auf die fehlende Nachbargruppenwirkung der Doppelbindung würde auch die mit $k_{60} = 1,25 \cdot 10^{-5}$ geringere Reaktionsgeschwindigkeit des ungesättigten im Vergleich zum gesättigten Cyclopentylbromid mit $k_{60} = 6 \cdot 10^{-5}$ weisen. Aus unabhängig davon von *Hanack* und *Schneider* begonnenen Untersuchungen verschiedener Cyclopenten-3-yl-Derivate (37), (38) geht jedoch hervor, daß auch hier die für viele Homoallyl-Verbindungen typische Hydrid-Verschiebung eintritt (92).

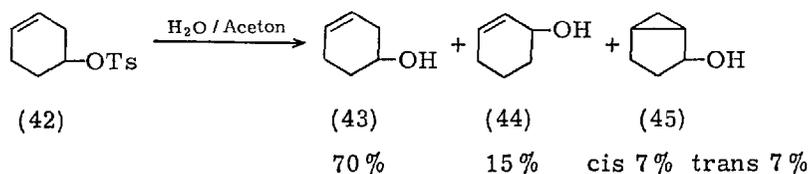


Die überwiegende Bildung des Cyclopenten-2-ols (39) ist insofern verständlich, als sich Homoallyl-Kationen dann durch Hydrid-Verschiebung zu Allyl-Kationen stabilisieren, wenn die Doppelbindung zur sich ausbildenden positiven Ladung keine für die Nachbargruppenwirkung optimale Lage einnimmt. Daß dies hier der Fall ist, kommt in dem unerwarteten Unterschied der Solvolysesgeschwindigkeiten wie der Aktivierungsenergien gegenüber der gesättigten Verbindung zum Ausdruck (93). Bei

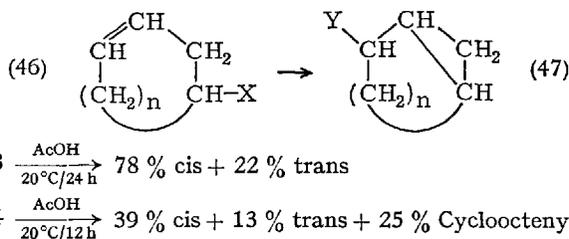
einer Solvolyse mit komplex gebundenen Hydrid-Anionen, wie sich die Reaktion mit LiAlH_4 betrachten läßt (94), kann dagegen auch eine instabile Zwischenstufe in Form des Bicyclopentans (41) abgefangen werden (92).

Die Berechnung des Energiepotentials beim Cyclopenten-3-yl-Kation nach einer erweiterten Hückel-Methode in Abhängigkeit von dem Winkel, den die $\text{C}_2\text{—C}_1^{\oplus}\text{—C}_5$ -Ebene zur angenommenen Ebene der restlichen C-Atome bildet, zeigt nicht nur ein Minimum, wie es der spannungsärmsten Konformation entsprechen würde, sondern ein zweites Minimum, das durch die Wechselwirkung mit der Doppelbindung zustandekommt. Dieses „nichtklassische Minimum“ besitzt jedoch nur dann eine dem „normalen“ ersten Minimum vergleichbare Energie, wenn man von einer stark gespannten Konformation ausgeht, wie sie der Fünfring z. B. im Norbornenyl-7-Kation einnimmt (95).

Die $\text{C}_1\text{—C}_2$ -Bindung des Cyclohexen-3-yl-carbonium-Ions kann mit der Doppelbindung bereits eine dem Homoallyl-Resonanzmodell angenäherte Konformation einnehmen, wodurch die Umlagerung hier erleichtert werden sollte. Hanack und Mitarbeiter fanden dementsprechend nicht nur eine Erhöhung der Acetolysegeschwindigkeit durch die Doppelbindung um das 2,4fache, sondern isolierten bei Desaminierung, Acetolyse (96) und Hydrolyse (97) des Cyclohexen-3-ylamins bzw. -tosylates (42) neben (43) und (44) die erwarteten Bicyclo(3.1.0)-hexanole-2 (45).



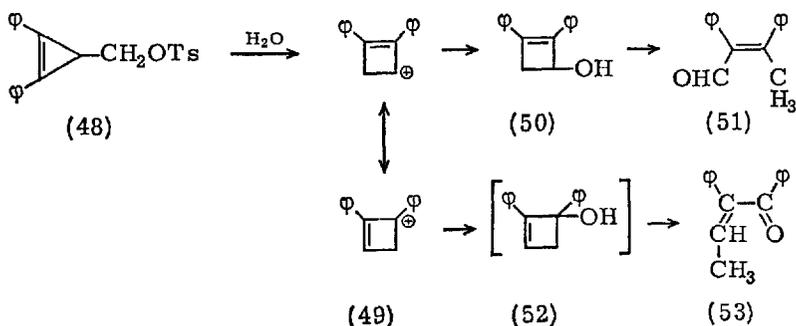
Im Sieben- und Achtring kann die Geometrie einer nahezu idealen „Homoallylresonanz“ im Übergangszustand der Umlagerung ähnlich verwirklicht werden, wie dies für die entsprechenden Phenonium-Ionen postuliert wurde (98). Sehr eingehende Untersuchungen von Cope und Mitarbeitern zeigten, daß geeignete Cyclohepten-3-yl- (99) und Cycloocten-3-yl-Derivate (100, 101) (46) unter erheblicher Beschleunigung und weitgehender Isomerisierung zu (47) solvolysieren (102):



b) Cycloalken-2-yl-methyl-Verbindungen

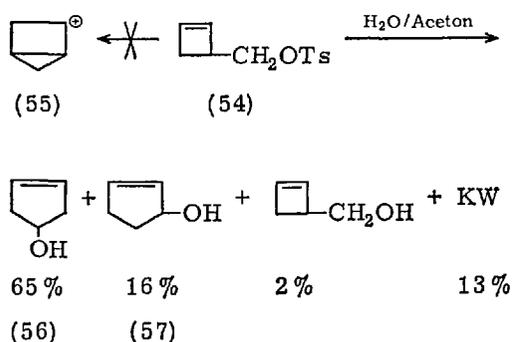
Die Homoallyl-Umlagerung von Cycloalken-2-yl-methyl-Derivaten erscheint auch bei kleineren Ringen aussichtsreich, weil dabei ein primäres Carbonium-Ion in ein sekundäres Cyclopropylmethyl-Kation übergehen kann. Trotzdem verhindert die große Spannung der entsprechenden Bicyclen bei kleinen Ringen diesen Weg der Stabilisierung. Stattdessen wird als Ausweichreaktion stets eine hier mögliche Wagner-Meerwein-Umlagerung beobachtet.

Das 2,3-Diphenyl-cyclopropen-2-yl-methyl-Kation aus (48) wurde im Hinblick auf seine Eigenschaften als kombiniertes Homoallyl- und Cyclopropylmethyl-Kation von *Breslow* und Mitarbeitern untersucht (103).



Die ausschließliche Bildung der Ringerweiterungsprodukte (50) und (52) bzw. deren Folgeprodukte (51) und (53) ist mit der Zwischenstufe des mesomeren Cyclobutenyl-Kations (49) zu erklären, das um mindestens 20 kcal/Mol stabiler ist als alle anderen in Frage kommenden isomeren Ionen. Dem ungewöhnlichen Energiegewinn durch Öffnung des Cyclopropenringes steht eine Reaktionsgeschwindigkeitserhöhung im Vergleich zum gesättigten Diphenylcyclopropylmethyltosylat um den verhältnismäßig geringen Faktor 3 gegenüber. Daraus wurde gefolgert, daß die Primärstufe bei der Solvolyse noch nicht die Form eines Bicyclobutonium-Ions haben kann. Die geringe Beteiligung der Doppelbindung bzw. eines dem Cyclobutenyl-Kation ähnlichen Übergangszustandes bei der Solvolyse des Cyclopropenylmethyl-Systems zeigt sich in der nur um den Faktor 11 beschleunigten Reaktionsgeschwindigkeit bei Ersatz einer Phenyl-Gruppe durch eine Anisyl-Gruppe. Der Vergleich mit dem Effekt der Anisylgruppe bei Cyclopropenyl-Kationen sowie Berechnungen der auftretenden Delokalisierungsenergien nach Hückel-M.O.-Methoden ließen eine Geschwindigkeitserhöhung um das annähernd 100000fache erwarten (103).

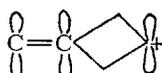
Auch beim Cyclobuten-2-ylmethyl-Kation kommt es noch nicht zu einer Homoallyl-Umlagerung, obwohl das dabei zu erwartende Bicyclo(2.1.0)pentyl-2-Kation (55) als Kombination eines sekundären Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Kations eine hohe Stabilisierung durch Ladungsdelokalisierung aufweisen sollte. Die immer noch sehr erhebliche Spannungsenergie, die in der großen Empfindlichkeit von erst kürzlich dargestellten funktionellen Derivaten (104) des Bicyclopentans zum Ausdruck kommt, überwiegt in diesem Fall die Delokalisierungsenergie. Das Cyclobuten-2-yl-methyl-Kation stabilisiert sich, wie *Hanack* und *Riedlinger* (105) bei der Hydrolyse des Cyclobuten-2-yl-methyltosylates (54) zeigen konnten, durch eine nahezu vollständige Wagner-Meerwein-Umlagerung zu (56) bzw. (57).



Das bei der Umlagerung überwiegend entstehende Cyclopenten-3-ol (56) zeigt, daß bei Ringerweiterungen die Wanderung der Vinyl-Gruppe infolge der erreichbaren Erniedrigung der Aktivierungsenergie durch Delokalisierung mit Hilfe der π -Elektronen bevorzugt ist (106). Die kinetisch bestimmte Nachbargruppenbeteiligung bei der Acetolyse von (54) (105) bleibt hier sogar hinter der des gesättigten Vierringes im Cyclobutylmethyl-System (107) zurück; daß hier höchstens der induktive Effekt der Doppelbindung zum Tragen kommt, ist aus der ungünstigen, vor allem starren Lage des funktionellen C-Atoms zur Doppelbindung verständlich, die eine Annäherung an ein Bicyclobutonium-Ion im Übergangszustand der Umlagerung verhindert.

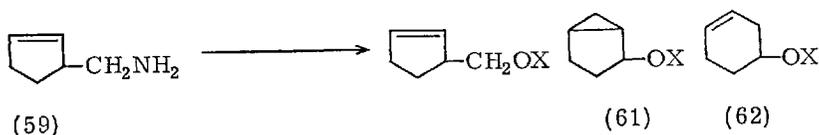
In dem von *Roberts* und *Kiefer* (108) untersuchten 3-Methylcyclobutyl-Kation (58) tritt besonders offen zutage, daß für die Reaktivität eines Homoallyl-Kations die geometrische Anordnung der π -Elektronen- und „vakanten“ sp^2 -Elektronenbahnen von ausschlaggebender Bedeutung ist, die hier in extrem ungünstiger Weise genau parallel stehen.

Obwohl bei (58) zusätzlich eine Resonanzstabilisierung durch die Bildung eines Cyclobutyl-Kations zu erwarten wäre, solvolysiert das 3-Methylen-cyclobutylbromid 160mal langsamer als Homoallylbromid; die Desaminierung des Amins verläuft ohne Umlagerung.



(58)

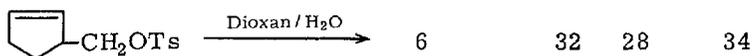
Die Umlagerung von Cyclopenten-2-yl-methyl-Derivaten (59), (60) zu Bicyclo(3.1.0)hexan-2-yl-Verbindungen (61) konnte bei Desaminierung, Methanolyse, Acetolyse und Hydrolyse nachgewiesen werden (38).



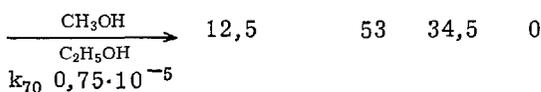
(59)

(61)

(62)



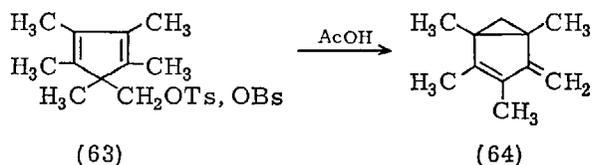
(60)



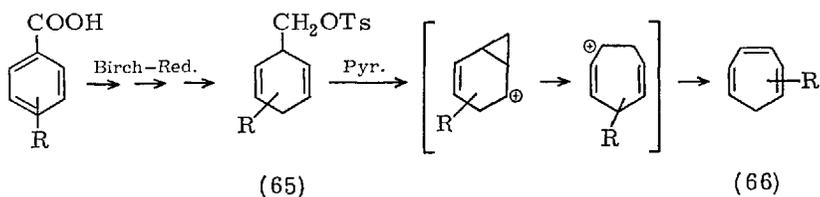
Die Produktzusammensetzung hängt in der bereits diskutierten Weise u. a. von der Nucleophilie des Solvens ab; so entsteht z. B. bei der Methanolyse kein Cyclohexen-3-yl-Derivat (62). Bei der Acetolyse macht sich die mangelhafte Stabilität der unter O-Alkyl-Spaltung weiter-reagierenden bicyclischen Ester bemerkbar. Die aus dem hier beweglichen Homoallyl-Kation verständliche größere Nachbargruppenwirkung der Doppelbindung äußert sich in der um den Faktor 4,4 bzw. 10 beschleunigten Äthanolyse- und Acetolysegeschwindigkeit im Vergleich zum Cyclopentylmethyl-System (38).

Homoallyl-, Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen

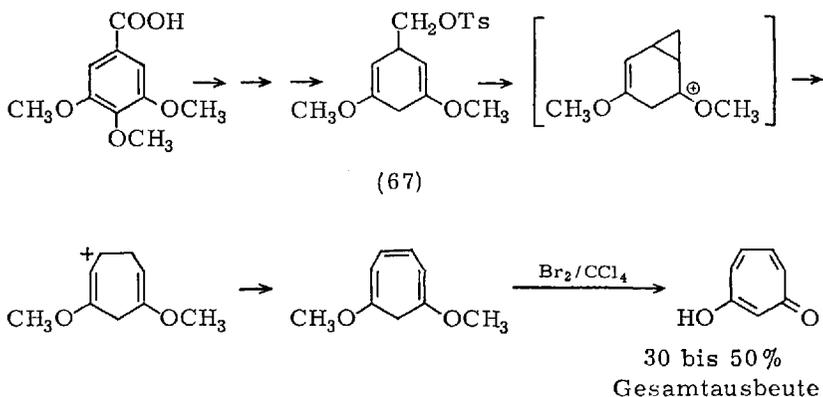
Die Einführung einer zweiten homoallyl-ständigen Doppelbindung in einem pentamethylierten Fünfring (63) beschleunigt die Acetolyse um das 10^4 fache, im Vergleich zum Neopentyltosylat um das 10^8 - bis 10^{10} fache (109). Über die Struktur der dabei auftretenden nichtklassischen Carbonium-Ionen, die sich auf jeden Fall von den bisher besprochenen Homoallyl-Kationen in Aufbau und Stabilität erheblich unterscheiden, herrscht keine Klarheit. Als einziges Umlagerungsprodukt wurde das durch sekundäre Eliminierung entstandene (64) isoliert (110).



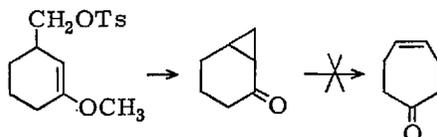
Überraschende präparative Möglichkeiten eröffneten die Solvolysen von 1,4-Dihydrobenzyl-tosylaten (65), die verschieden substituierbare Cycloheptatriene (66) liefern (111).



Chapman und Fitton erweiterten diese Reaktion durch Einführung funktioneller Gruppen zu einer auch für β -Tropolone anwendbaren allgemeinen Troponoid-Synthese (112):

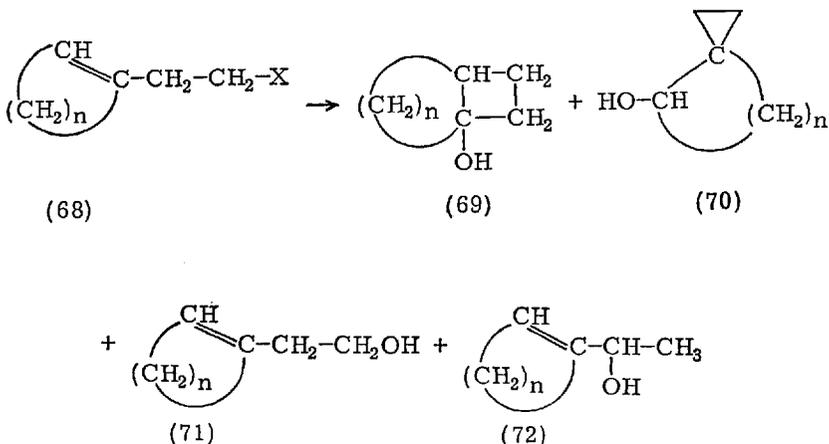


Werden die Methoxy-Gruppen in (67) durch Methyl-Gruppen ersetzt, verläuft die Solvolyse 46 mal langsamer, bei Ersatz durch Wasserstoff 6800 mal langsamer. Aus der Tatsache, daß die Dimethyl- bzw. Dimethoxy-Dihydrobenzyl-Derivate nur 2 bis 3 mal schneller solvolysieren als die entsprechenden monosubstituierten Verbindungen, wurde auf die Beteiligung nur einer Doppelbindung bei der Ionisierung geschlossen (112). Der für die Homoallyl-Umlagerung typische bicyclische Dreiring tritt dann als Endprodukt der Solvolyse auf, wenn die labilisierende Wirkung der zweiten Doppelbindung fehlt (112).



c) Cycloalken-1-yl-äthyl-Verbindungen

Die von *Hanack* und *Schneider* begonnenen Untersuchungen von Cycloalken-1-äthyl-Systemen (68) haben gezeigt, daß Homoallyl-Umlagerungen neben ihren theoretischen Aspekten auch neue Syntheseprinzipien für kondensierte kleine Ringe eröffnen (113, 114). So sind neben Spiro-Verbindungen besonders bisher nicht bekannte oder nur sehr schwer herstellbare (115) Vierringverbindungen leicht zugänglich geworden. Neuerdings ist die Erweiterung der Reaktion auf mittlere Ringe ((68), $n = 5, 6, 7$) gelungen, wobei die entsprechenden bisher nur als Kohlenwasserstoffe bekannten vierringhaltigen Bicyclen und die Spiro-Verbindungen erhalten wurden (116).



Homoallyl-, Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen

(68)		(69)	(70)	(71)	(72)
$X = \text{NH}_2 + \text{HNO}_2$	$n = 3$	65 %	—	6 %	10 %
$X = \text{NH}_2 + \text{HNO}_2$	$n = 4$	81 %	3 %	12 %	—
$X = \text{OTs} + \text{H}_2\text{O}$	$n = 4$	33 %	65 %	1 %	—
$X = \text{NH}_2 + \text{HNO}_2$	$n = 5$	35 %	43 %	12 %	?
$X = \text{NH}_2 + \text{HNO}_2$	$n = 6$	22 %	45 %	16 %	13 %
$X = \text{OTs} + \text{H}_2\text{O}$	$n = 7$	35 %	30 %	10 %	?

Die bei Homoallyl-Umlagerungen seltene, hier aber charakteristische gleichzeitige Bildung von Drei- und Vierringprodukten läßt sich mit der vergleichbaren Stabilität der entsprechenden ionischen Zwischenstufen erklären. Die Solvolyse-Ergebnisse der Sulfonate ((68), $n = 3$, $n = 4$, $X = \text{OTs}$, ONs) (114) unterscheiden sich im wesentlichen nur dadurch von denen der Desaminierung, daß es dabei nicht zu sekundären Umlagerungen der sehr säure-empfindlichen Alkohole (70) kommt; ferner wird weniger Hydrid-Verschiebung zu (72) beobachtet. *Closson* und *Kwiatkowski* (117, 118) erhielten bei der unabhängig untersuchten Acetolyse des Cyclopentenyläthyl-p-brombenzol-sulfonates ((68), $n = 3$, $X = \text{OBs}$) neben weiteren Folgeprodukten 10 % Spiroheptanol ((70), $n = 3$). Bei Desaminierung und Hydrolyse verhindert vermutlich die höhere Nucleophilie des Wassers die beim Fünfring erschwerte Umlagerung zum Cyclopropylmethyl-System (70).

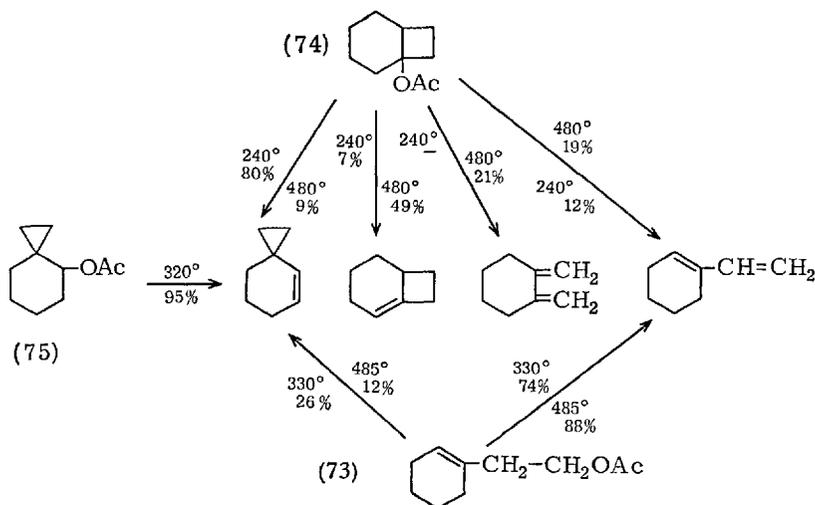
Eine unter Umständen biochemisch bedeutsame Nachbargruppenwirkung fanden *Closson* und Mitarbeiter bei der Solvolyse von Tryptophyltosylat, die in Eisessig etwa 10^4 mal schneller verläuft als die von 2-(1-Naphthyl)äthyltosylat. Bei der Behandlung mit Kalium-tert.-butylat in Tetrahydrofuran wurde eine durch sekundäre Eliminierung entstandene Dreiringverbindung gefaßt (119).

d) Umlagerungen bei Pyrolyse-Reaktionen

Die Pyrolyse der Acetate (73), (74) und (75) liefert überraschenderweise nicht die erwarteten strukturgleichen Olefine, sondern weitgehend isomerisierte Kohlenwasserstoffe, die nur durch eine Homoallyl-Umlagerung über ionische Zwischenstufen zu erklären sind (120).

Die thermische Spaltung von Estern in der Gasphase wurde bisher durchweg als Synchronprozeß mit cyclischem Übergangszustand aufgefaßt (121). Für einen ionischen Mechanismus konnte nur die Parallelität der Pyrolyse- und Solvolysengeschwindigkeit von primären, sekundären und tertiären Estern bzw. Halogeniden ins Feld geführt werden (122).

Die nunmehr gefundenen Umlagerungen beweisen, daß die Pyrolyse von Carbonsäureestern nach einem Mechanismus ablaufen kann, dessen Anteil in Analogie zu den $\text{S}_{\text{N}}1/\text{S}_{\text{N}}2$ -Solvolyse-Mechanismen *Ingolds* sowohl



von der Struktur des Kohlenstoff-Restes wie von der des Säurerestes abhängt. Die geringe Aktivierungsenergie der Homoallyl-Umlagerung zusammen mit der durch Nachbargruppenwirkung erniedrigten Ionisierungsenergie erklärt, warum hier Umlagerung bei der Pyrolyse eintritt (120).

Da der Anteil an isomerisierten Olefinen mit steigenden Temperaturen bei allen Systemen stark abfällt, müssen am produktbestimmenden Schritt der Pyrolyse zwei Parallelreaktionen unterschiedlicher Aktivierungsenergie beteiligt sein. Daß es zu einer Konkurrenz zwischen ionischer und synchroner Abspaltung kommen kann, zeigt auch die mit zunehmender Säurestärke (z. B. *p*-Nitrobenzoate statt Acetate) ansteigende Menge isomerisierter Olefine. Auch das Mengenverhältnis der isomerisierten Olefine untereinander, die bei den angewandten Pyrolyse-Temperaturen stabil sind, ist stark temperaturabhängig; jeder Struktur sind ionische Zwischenstufen zuzuordnen, die in konkurrierenden Parallelreaktionen aus dem Ausgangsion entstehen.

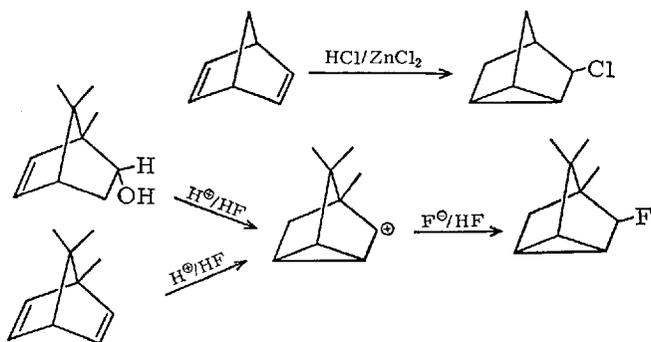
Erwähnt sei in diesem Zusammenhang, daß auch die thermische Isomerisierung von Cyclopropyl-thiocyanaten zum Teil unter für ionische Reaktionen typischen Umlagerungen verläuft (123).

7. Bicyclische Homoallyl-Verbindungen

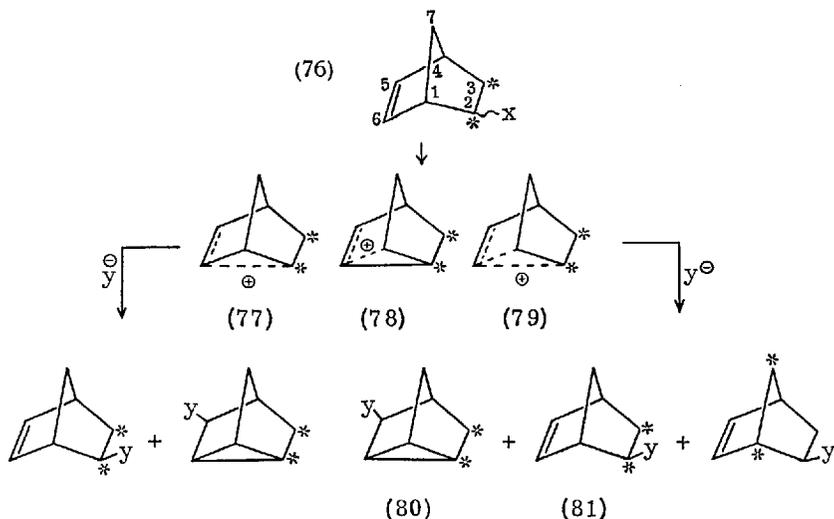
Homoallyl-Umlagerungen an 2-Norbornenyl-Verbindungen zeichnen sich dadurch aus, daß sie auch bei thermodynamisch kontrollierten Reaktionen überwiegend zu Tricycyl-Derivaten führen. Hier ist das Drei-

Homoallyl-, Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen

ringsystem nicht nur in der ionisierten Form, sondern auch im Grundzustand besonders stabil. Bei elektrophilen Additionen an Bicycloheptadiene (124–127) wird unter geeigneten Bedingungen vollständige Umlagerung beobachtet (128, 129):

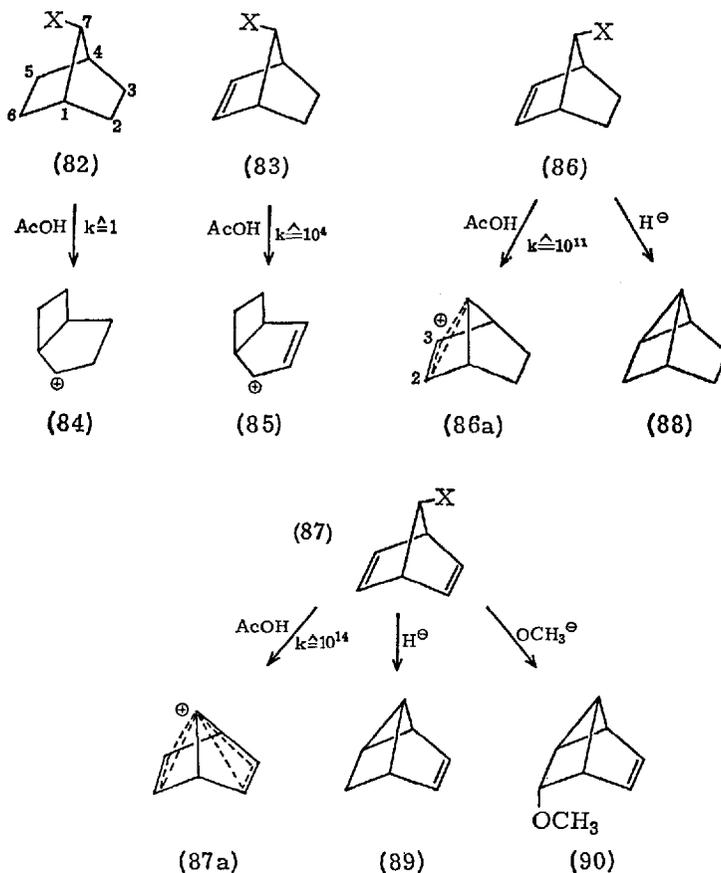


Die kinetisch kontrollierte Solvolyse von exo- und endo-2-Norbornenyl ($\triangle 76$) (32, 130) sowie von 3-Nortricyclyl-Derivaten ($\triangle 80$) (8h, 129) ergibt überwiegend Nortricyclyl-Verbindungen. Da sich bei den Solvolyse-Produkten von 2-Norbornenyl-2,3- C^{14} -sulfonaten (76) (131) das C^{14} in einem u. a. von der Nucleophilie des Lösungsmittels abhängigen Ausmaß auch in der C_1 - und C_7 -Stellung wiederfindet, kommt neben dem ursprünglich angenommenen „Dehydronorbornoniumion“ (77) (32) zusätzlich das enantiomere Ion (78) oder die Mittelform (79) als Zwischenstufe in Betracht (132):



Die Bildung des nichtklassischen Ions (77) wurde postuliert, weil die Acetolyse des 2-exo-Norbornenyl-sulfonates (\triangleq 81) etwa gleich schnell verläuft wie die des gesättigten exo-Derivates (32, 130), das allerdings seinerseits zu einem nichtklassischen Ion dissoziieren soll (133). Die nach der LCAO-Methode berechnete Delokalisierungsenergie in (77) verdoppelt sich, wenn neben der 2,6-Wechselwirkung auch die 2,5-Überlappung berücksichtigt wird (34). Die 2-endo-Norbornenyl-Verbindung reagiert langsamer als das gesättigte Vergleichssystem, obwohl auch dabei nahezu vollständige Homoallyl-Umlagerung eintritt. Dafür wurde neben der ungünstigen Lage des vakanten Orbitals zur Doppelbindung deren induktiver Effekt verantwortlich gemacht (8a, 130).

Die Einführung von Doppelbindungen in das besonders wenig reaktive 7-Norbornenyl-System (82) (134–136) führt zu den eindrucksvollsten Beispielen der Reaktionsbeschleunigung durch Nachbargruppenwirkung einer homoallyl-ständigen Doppelbindung.



Das 7-syn-Norbornenyltosylat (83) acetolysiert trotz der ungünstigen Lage des vakanten Orbitals schnell (137) im Vergleich zum 7-Norbornyl-System (82). Beide Systeme unterliegen dabei einer Wagner-Meerwein-Umlagerung zu (84) und (85) (138). Die kinetisch beobachtete Nachbargruppenwirkung bei (83) wurde der energetisch vorteilhaften Bildung des Allyl-Kations (85) zugeschrieben (137). Die stereoelektronisch plausible sehr starke Mitwirkung der Doppelbindung bei der Solvolyse des 7-anti-Norbornenyltosylates (135, 139) bzw. -chlorides (86) (140) bewirkt keine Umlagerung, was auf die mangelhafte Stabilität der zu erwartenden tricyclischen Produkte zurückgeführt wurde. Die hohe Stabilisierung des Ions (86a) geht aus M.O.-Berechnungen der Delokalisierungsenergie hervor, deren Betrag auf 10 kcal geschätzt wurde (140), zumindest aber höher liegen muß als im 2-Norbornenyl-Kation (77) (34).

Die mit dem Faktor 10^{14} größte bisher bekannte Reaktivitätssteigerung im 7-Norbornadienyl-System (87) (141), das jedoch gleichfalls nicht isomerisiert (141, 142), steht in Einklang mit LCAO-Berechnungen des Ions (87a) (34). *Story* und *Saunders* gelang es, stabile Lösungen des 7-Norbornadienyl-tetrafluorborates in SO_2 herzustellen und zu untersuchen (143). Eine genaue Analyse des Kernresonanzspektrums mit Hilfe der Entkoppelungstechnik zeigte, daß das C_7 -Proton mit den Protonen der einen Doppelbindung mit 2,7 Hz, mit denen der zweiten mit 1,0 Hz koppelt, was nur mit einer asymmetrischen Form von (87a) zu deuten ist (144).

Aus den Spin-Kopplungskonstanten zwischen den C_7 - und den Vinylprotonen im Norbornadien wurde geschlossen, daß hier sogar der Grundzustand durch Nachbargruppenwirkung stabilisiert ist (145).

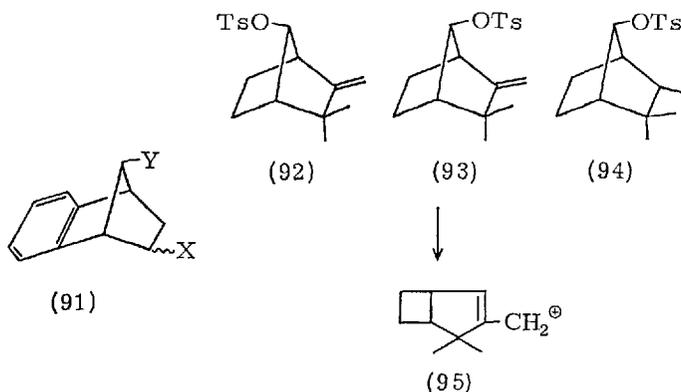
Der nichtklassische Charakter von (86a) und (87a) geht auch aus der von *Hoffmann* nach LCAO-Methoden berechneten Abhängigkeit der Energie dieser Ionen von ihrer Geometrie hervor (95). Im Gegensatz zu dem erwarteten einfachen Minimum des gesättigten Systems bei symmetrischer Lage des C_7 weisen die Potentialkurven von (86a) und besonders ausgeprägt die von (87a) zwei Minima bei asymmetrischer C_7 -Anordnung auf.

Während die besonders zur Ladungsdelokalisierung befähigten Systeme wie (86) und (87) unter normalen Solvolyse-Bedingungen nicht umlagern, konnten bei der Reduktion von ((86), $X = \text{OTs}$) (146) und ((87), $X = \text{Cl}$ (147) und $X = \text{OTs}$ (146)) mit LiAlH_4 (146, 147) bzw. NaBH_4 (146) die tricyclischen Kohlenwasserstoffe (88) bzw. (89) in Ausbeuten von etwa 50% gefaßt werden. Bei der Methanolyse von ((86), $X = \text{Cl}$; OTs) und ((87), $X = \text{Cl}$) wurde dann bis zu 50% des tricyclischen endo-Methyläthers (z.B. (90) aus (87)) isoliert, wenn Natriummethylat im Überschuß zugesetzt wurde (148–150); die gleiche Cyclisierung tritt bei der Reaktion mit dem ebenfalls stark nucleophilen Cyanid-Anion ein (151). Um diese überraschenden Ergebnisse zu erklären, wurde von *Winstein* und Mitarbeitern angenommen, daß sich durch die Gegenwart von

Methyl-Anionen das Verhältnis der Übergangszustandsenergien ändert, und zwar zugunsten der Reaktion zu dem instabilen und entsprechend hoch reaktiven tricyclischen System (149, 152).

Rechnet man andererseits mit der Möglichkeit, daß aus dem stark ladungsdelokalisierten Homoallyl-Kation (86a) bzw. (87a) ein hier durch die hohe Spannung energiereicheres tricyclisches Cyclopropylmethyl-Kation entsteht, so wäre es verständlich, daß dies infolge seiner kurzen Lebensdauer nur von sehr nucleophilen Reaktionspartnern wie H^{\ominus} - und OCH_3^{\ominus} -Anionen vor der Rückreaktion zum stabileren (86a) bzw. (87a) abgefangen werden kann. Im Kernresonanzspektrum des 7-Norbornenyl-Kations (86a), das sowohl aus ((86), $X = \text{OH}$) wie auch aus dem tricyclischen Äther mit starken Säuren erzeugt werden kann, liegen die Signale der C_7 -Protonen bei 6,7 τ , die der C_2 - und C_3 -Protonen dagegen bei 2,8 τ (150, 153). Demnach würde in dem nichtklassischen Ion (86a) die positive Ladung hauptsächlich an C_2 und C_3 konzentriert sein, obwohl bei Solvolysen von (86) normalerweise keine Substitution am C_2 bzw. C_3 beobachtet wird.

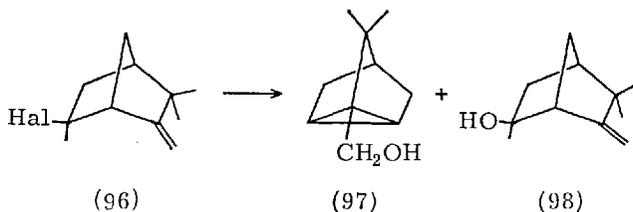
Zahlreiche weitere Norbornenyl-Systeme, die ungesättigte Gruppen in Homoallyl-Stellung zum funktionellen C-Atom enthalten, sind zum Teil sehr eingehend mit Hilfe der Kinetik und der Produktanalyse untersucht worden, ohne daß eine eindeutige Klärung möglich war, wieweit es sich bei den Ionen um nichtklassische Zwischenstufen handelt (154). So acetolysieren sowohl 2- wie 7-Benzonorbornenyl-sulfonate ((91), $X = \text{OBs}$; $Y = \text{H}$ bzw. $X = \text{H}$; $Y = \text{OBs}$) (154, 155) vom 2-exo-Benzonorbornenyl-sulfonat abgesehen (156) unter Konfigurationserhaltung; die Geschwindigkeit, die nach der Hammett-Beziehung von der Substitution des Phenyl-Kerns abhängt (154), ist meistens durch Nachbargruppenwirkung des Aromaten wesentlich erhöht, jedoch nicht so sehr wie bei den rein olefinischen Systemen (76) und (86).



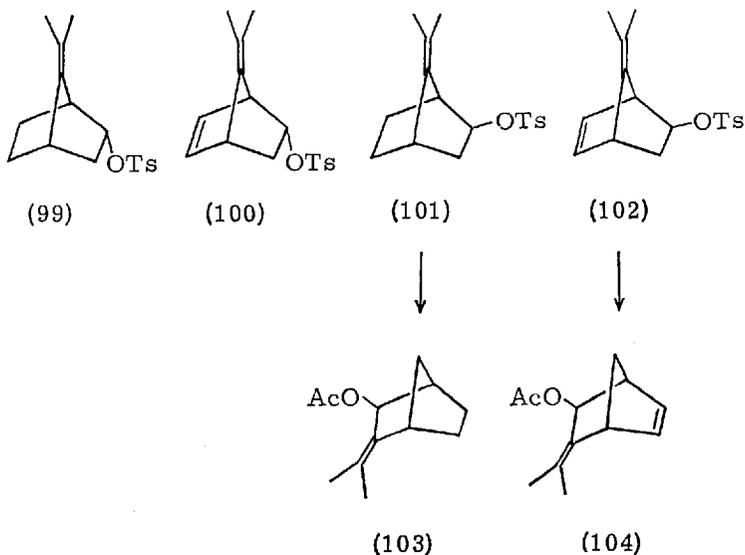
Die Acetolyse des 7-anti-Camphenyltosylates (92) verläuft einerseits unter Konfigurationserhaltung, andererseits aber 11 mal langsamer als die von (94); (93) reagiert 15 mal langsamer, obwohl wie bei (83) ein Allyl-Kation (95) ent-

Homoallyl-, Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen

steht (157). Die Nachbargruppenwirkung der Methylen-Gruppe auf die 2-Stellung kommt in der beschleunigten (158) Solvolyse von (96) zum Ausdruck, die zum Teil unter Umlagerung (97) (159), zum Teil unter Retention (98) ergibt.

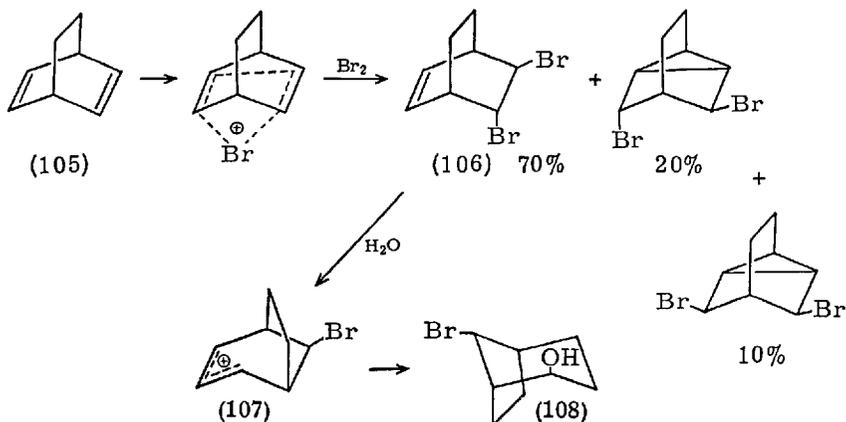


Eine Isopropyliden-Gruppe in 7-Stellung von Norbornyl-Systemen führt bei (99) und (100) zu einer Erhöhung der Acetolyse-Geschwindigkeit um das $2 \cdot 10^2$ - bzw. $2 \cdot 10^3$ -fache sowie zu konfigurationsgleichen Reaktionsprodukten; die kaum beschleunigte Solvolyse der exo-Tosylate (101) und (102) liefert dagegen die Wagner-Meerwein-Umlagerungs-Produkte (103) und (104) (160).



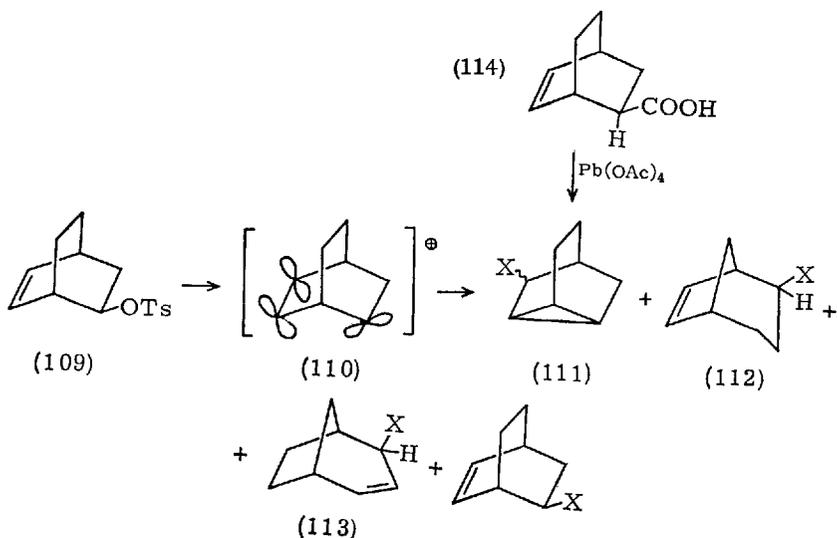
Bicyclo(2.2.2)octenyl-Systeme neigen weniger als die besprochenen Bicycloheptenyl-Verbindungen zur Bildung eines Dreiringes, da sowohl die Spannung der Doppelbindung wie die des Gesamtsystems wesentlich geringer ist. Die elektrophile Addition von Brom an das Dien (105) (161) ergibt überwiegend das Dibromid (106) (162). Trotz des induktiven Effektes des zweiten Bromatoms reagiert das endo-ständige Brom in (106)

143mal schneller als Cyclopentylbromid (161), die Stabilisierung tritt jedoch nicht durch Homoallyl-Wechselwirkung, sondern durch eine gekoppelte Wagner-Meerwein-Allyl-Umlagerung zu (108) ein (161).



Die gleiche Reaktion wurde bei der ebenfalls beschleunigten Acetolyse (163) von optisch aktivem endo-Bicyclo(2.2.2)octen-5-yltosylat zu dem rein axialen Racemat ((108), Br = H) beobachtet (164), wie aus dem Ion ((107), Br = H) zu erwarten ist.

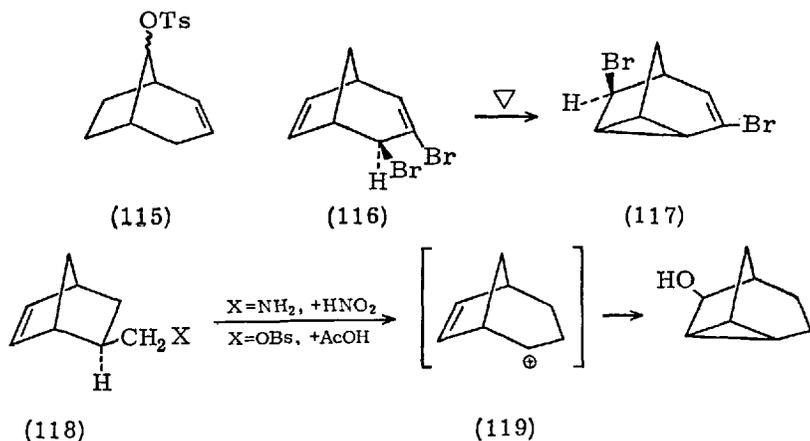
Erst in der exo-Bicyclo(2.2.2)octen-5-yl-Verbindung (109) (165) sind die stereoelektronischen Voraussetzungen für die Homoallyl-Umlagerung gemäß (110) wieder gegeben. Die Solvolyse verläuft im Vergleich



Homoallyl-, Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen

zum Cyclohexyltosylat 12800mal schneller und führt je nach Nucleophilie des Solvens zu wechselnden Mengen von (111) neben wenig (112) und (113). Auch die oxydative Decarboxylierung von (114) ergibt nur aus ionischen Zwischenstufen zu erwartende tricyclische Produkte (165).

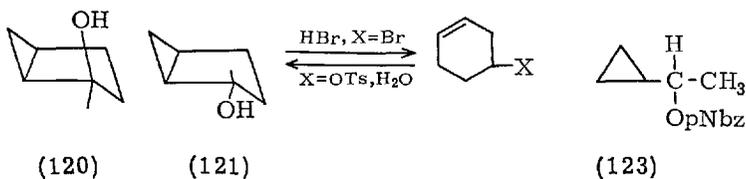
Die Einführung einer Doppelbindung in die 2-Stellung des Bicyclo(3.2.1)-octyl-8-Systems (115) (166) hat keine wesentliche Änderung der Reaktivität zur Folge. Dagegen geht das dem 2-Norbornenyl-System verwandte Dibromid (116) bereits durch Erwärmen in das hier stabilere tricyclische Cyclopropylmethylbromid (117) über (167). Ähnlich reagiert das aus dem 5-Norbornenylmethyl-System (118) intermediär entstehende Bicyclo(3.2.1)octen-4-yl-Kation (119) (168).



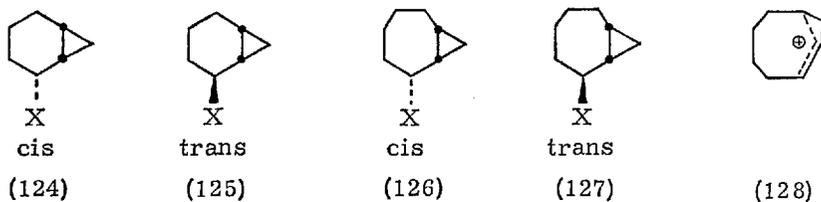
8. Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Systeme in Ringen

Die meist hochgespannten Bicyclen, die ein Cyclopropylmethyl-System in ringförmiger Verknüpfung enthalten, verdienen besondere Aufmerksamkeit. Aus den bisher gemessenen UV-Spektren von Cyclopropyläthylenen (169), Arylcyclopropanen (170) und Cyclopropyl-methylketonen (171) geht hervor, daß der Dreiring dann eine erhebliche, mit Dienen vergleichbare Konjugation zeigt, wenn die Ebene der Doppelbindungen den Dreiring in senkrechter Anordnung symmetrisch schneidet. Dementsprechend wäre eine Abhängigkeit der Dreiring-Carbonium-Wechselwirkung und damit sowohl der Kinetik wie der Isomerisierungsfähigkeit von der in Bicyclen vollständig fixierten räumlichen Lage zu erwarten. Weiterhin setzt sich die Reaktivität der funktionellen Gruppe aus der des Cyclopropylmethyl- wie der des verbundenen Ringsystems zusammen; beide Ringe erfahren durch ihre Verknüpfung u.U. erhebliche Veränderungen.

Die Solvolyse der p-Nitrobenzoate von cis- und trans-Bicyclo-(3.1.0)-hexanol-2 (120) und (121) (172) zeigt verhältnismäßig geringe Unterschiede (173). Obwohl sich die Lage des vakanten Orbitals zum Dreiring unterscheidet, hydrolysiert die cis-Verbindung (\triangle 120) nur 1,5mal schneller als das trans-p-Nitrobenzoat (\triangle 121), beide jedoch nur unwesentlich langsamer als (123) (59), bei dem sich die optimale Konformation für die Nachbargruppenwirkung einstellen kann. Die Hydrolyse ergibt ein Gemisch von (120) und (121) und verläuft damit ebensowenig stereospezifisch wie die Umlagerung von (60) und (42).



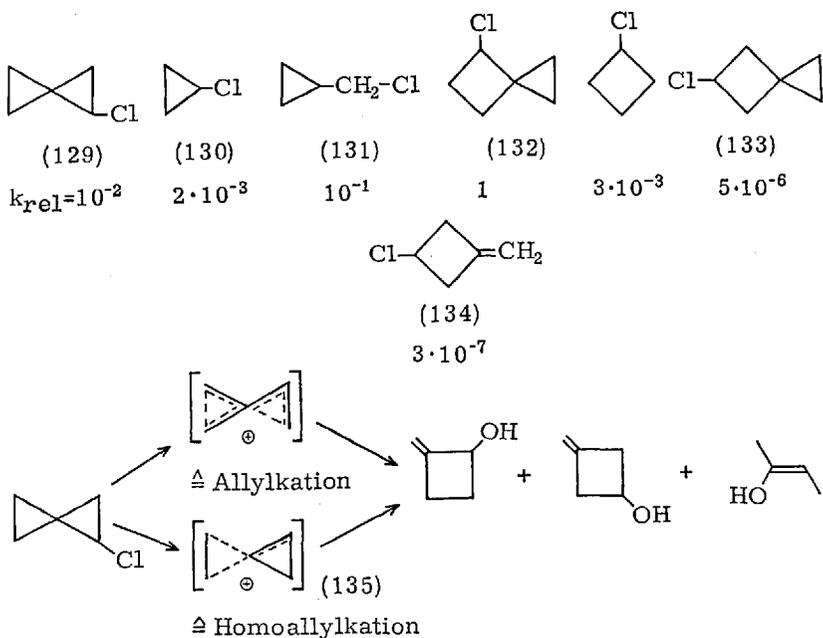
Auch die Umlagerung von Cyclohepten-3-yl- (99) und Cycloocten-3-yl-Systemen (46) (101) liefert Gemische der isomeren Cyclopropylcarbinole (124) und (125) bzw. (126) und (127).



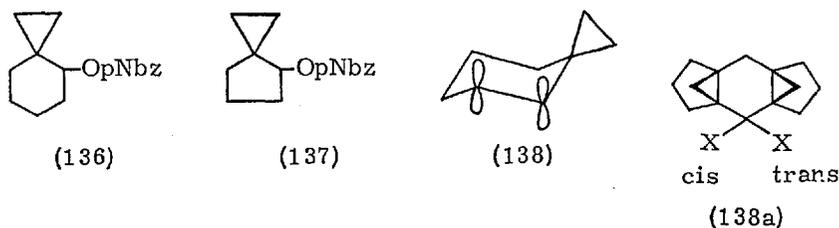
Die Acetolyse der Trifluoracetate (126) und (127) verläuft z. T. unter innerer Rückkehr (174); bei höherer Temperatur, die zu einem thermodynamischen Gleichgewicht führt, wird nur das Homoallylacetat isoliert (101). Die überwiegende Bildung der cis-Verbindung (126) bei milderer Bedingungen wurde mit Hilfe des nichtklassischen Ions (128) gedeutet, das vorwiegend von der sterisch zwar ungünstigen, jedoch nicht durch die Verbrückung abgeschirmten endo-Seite her angegriffen wird (174).

Die Solvolysengeschwindigkeit des von *Applequist* (175) untersuchten Chlorspiropentans (129) liegt zwischen der eines Cyclopropyl-(130) und eines Cyclopropylmethylchlorides (131). (132) solvolysiert besonders schnell, weil sich hier die Nachbargruppenwirkung des Drei- und Vier-ringes in einem C-Atom vereint. In (133) ist durch den Dreiring die Möglichkeit zur Ladungsdelokalisierung im Cyclobutyl-Kation ähnlich verloren gegangen wie durch die Doppelbindung in (134) (108).

Homoallyl-, Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen



Die hohen Solvolysesgeschwindigkeiten aller untersuchten Spirocyclopropylmethyl-Systeme zeigen, daß für die Nachbargruppenwirkung des Dreiringes mesomere Formulierungen ausscheiden. Die Ausbildung eines Bicyclobutonium-Ions wie (135) sollte durch Vergrößerung des zweiten Ringes erleichtert werden (175). Tatsächlich solvolysiert (136) als Cyclohexyl-Verbindung mit der Geschwindigkeit des einfachen p-Nitrobenzoates (123) (114), während (137) die zu erwartende höhere Geschwindigkeit des Cyclopropyl-Systems zeigt (118).

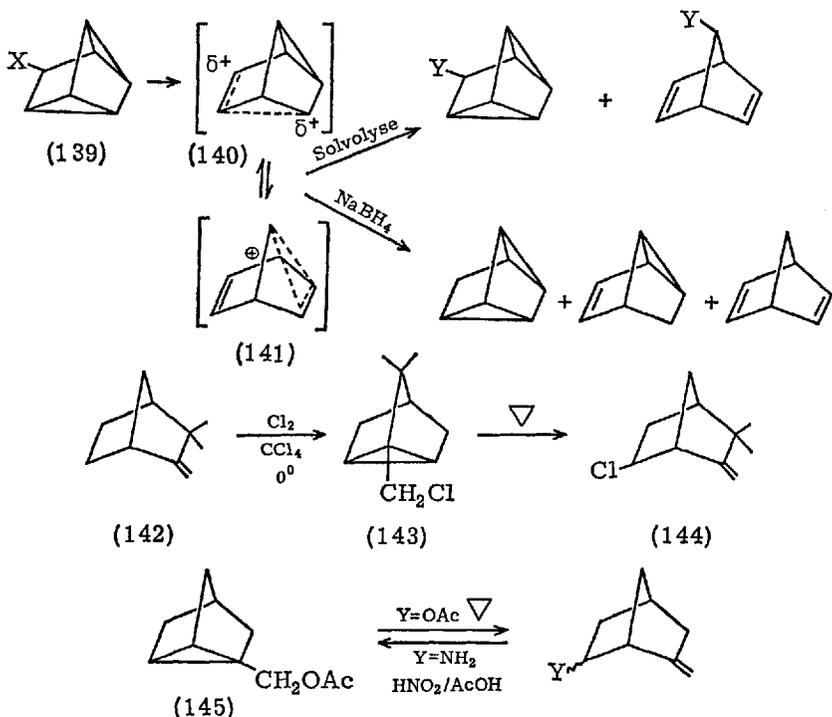


Bei der Hydrolyse von (136) und (137) entsteht neben der entsprechenden Verringverbindung hauptsächlich Spiroalkohol, was auf die unverminderte Stabilität der Cyclopropylmethyl-Kationen hinweist. Entsprechend zeigt das nach Grob (169) fast ideal konfigurierte (138) ein UV-Maximum hoher Extinktion bei 213μ (120). Die epimeren p-Nitrobenzoate bzw. Acetate

(138a) solvolysieren stereospezifisch zum cis-Derivat mit ungefähr gleicher Geschwindigkeit, jedoch 30mal schneller als das sterisch nicht fixierte Dicyclopropyl-Carbinylsystem (176).

Wie bereits erwähnt ist im Falle der Nortricyclyl-Verbindungen das Cyclopropylmethyl-System stabiler als das Homoallylsystem (177). Die von *Winstein* hervorgehobene Bedeutung der Energien im Grundzustand für die Reaktivität von Homoallyl-Isomeren (30) wird besonders deutlich in der um den Faktor 5 geringeren Acetolysegeschwindigkeit des Nortricyclyl- ((80), $Y = \text{OBs}$) im Vergleich zum 2-exo-Norbornenylbrosylat ((81), $Y = \text{OBs}$) (178). Der im Quadricyclyl-System (139) enthaltene zweite Dreiring erhöht die Solvolysegeschwindigkeit nicht so sehr (179) wie es für eine Dicyclopropylcarbinyl-Verbindung zu erwarten wäre (51–53); dies könnte auf den für einen sp_2 -Zustand besonders ungünstigen Winkel am funktionellen C-Atom zurückzuführen sein, der durch zwei Dreiringe zusätzlich verkleinert wird.

Acetolyse (179) wie Hydrolyse und Reduktion mit NaBH_4 (180) von (139) verlaufen z.T. unter doppelter Homoallyl-Umlagerung, deren Zwischenstufen in Form getrennter isomerer Ionen (140) und (141) mit nur teilweiser delokalisierten Ladung formuliert wurden (180).

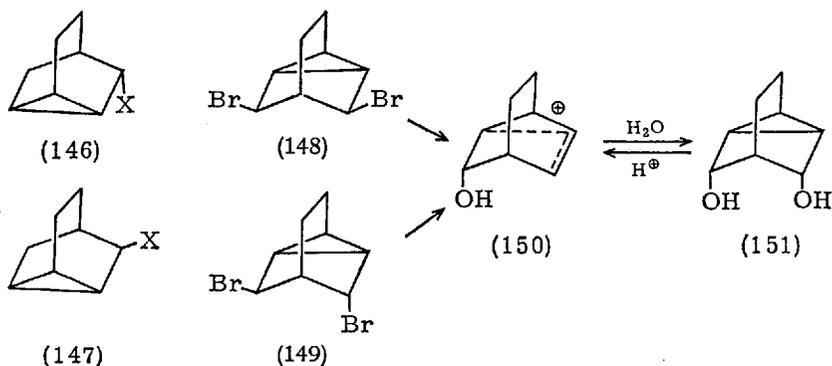


Homoallyl-, Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen

Bei der Chlorierung von Camphen (142) entsteht in wechselnden Mengen u. a. ein besonders reaktives Monochlorid, dessen Struktur lange umstritten war (181, 182). Es handelt sich um das 6-exo-Chlorcamphen (144), das bereits durch schwaches Erwärmen aus dem Primärprodukt (143) durch Homoallyl-Umlagerung entsteht (159, 183).

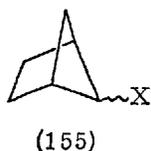
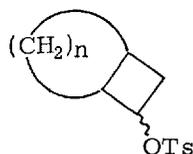
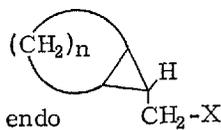
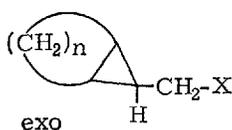
Bei den z. T. stereospezifisch verlaufenden (158) Solvolysen von (143) und (144) ergeben sich Gemische der entsprechenden Alkohole (159); die tricyclische Dreiringverbindung ist hier weder bei thermodynamisch noch bei kinetisch kontrollierten Reaktionen energetisch bevorzugt. Dagegen ist in (145) das Cyclopropylmethyl-System stabil als Ion und instabil im Grundzustand, wie der charakteristische Unterschied der kinetisch kontrollierten Desaminierung und der thermodynamisch kontrollierten inneren Rückkehr zeigt (184).

Die Acetolyse der epimeren Tricyclo(2.2.2.0^{2,6})octyl-3-p-nitrobenzoate (146) und (147) ergibt bis zu 88 % ((146), $X = \text{OAc}$); jedoch entstehen in wechselnden Anteilen auch ((147), $X = \text{OAc}$) und die Homoallyl-Verbindungen, so daß die Bildung zweier verschiedener Cyclopropylmethylcarbonium-Ionen angenommen wurde (165).



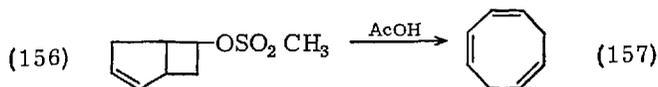
Die kinetisch kontrollierte Hydrolyse von (148) wie von (149) führt stereospezifisch zu (151), da das „trizentrische“ Ion (150), in dem die Ebenen des trigonalen C-Atoms und des Dreiringes senkrecht und symmetrisch zueinander liegen, nur an der nichtverbrückten endo-Seite substituiert wird (185). In Gegenwart von Säure entstehen z. T. unter Homoallyl-Umlagerung fünf weitere Dirole, die sämtlich aus dem Ion (150) resultieren können.

Die Reaktions- und Umlagerungsfähigkeit von bicyclischen exo- und endo-Cyclopropylmethyl-Verbindungen der Formel (152) und (153) ist besonders von *K. B. Wiberg* und Mitarbeitern untersucht worden, um Aufschlüsse über die strukturellen Voraussetzungen zu gewinnen, die für die Bildung eines Bicyclobutonium-Ions notwendig sind.



Exo-Bicyclo(2.1.0)pentan-5-methyltosylat ((152), $n = 2$, $X = \text{OTs}$) acetyliert 1,3mal schneller als Cyclopropylmethyltosylat zum strukturgleichen Acetat ((152), $n = 2$; $X = \text{OAc}$) (186). Exo-Bicyclo-(2.2.0)hexyl-2-tosylat ((154), $n = 2$) lagert bei der Acetylyse überwiegend zum Bicyclo(2.1.1)hexylacetat ((155), $X = \text{exo-OAc}$) um. Die starre planare Verknüpfung der beiden Vierringe in ((154), $n = 2$) verhindert die Bildung eines Bicyclobutonium-Ions (186, 187). Auch die Solvolyse von ((152), $n = 2$; $X = \text{OTs}$) kann deshalb nicht über ein solches Bicyclobutonium-Ion verlaufen. Die erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit von ((152), $n = 2$; $X = \text{OTs}$) deutet darauf hin, daß ein relativ stabiles Cyclopropylmethyl-Kation gebildet wird. Die Acetylyse der (155)-Tosylate zeigt ein Verhältnis der Geschwindigkeiten $k_{\text{endo}}/k_{\text{exo}} = 3 \cdot 10^6$ (188). Exo- und endo-Bicyclo(3.1.0)hexan-6-methyltosylat ((152) und (153), $n = 3$; $X = \text{OTs}$) acetylieren mit etwa gleicher Geschwindigkeit, ergeben aber verschiedene Reaktionsprodukte (189, 190). Das exo-Tosylat ergibt die gleichen Produkte, die auch bei der Solvolyse von exo-Bicyclo-(3.2.0) heptyltosylat ((154), $n = 3$) entstehen (191), woraus geschlossen wurde, daß beide Tosylate über das gleiche Bicyclobutonium-Ion solvolysieren (189). Im Gegensatz dazu ist das endo-Isomere ((153), $n = 3$; $X = \text{OTs}$) nicht in der Lage, das gleiche Ion zu bilden, das aus dem endo-(154)-Tosylat ($n = 3$) entsteht, da aus beiden verschiedene Reaktionsprodukte erhalten werden.

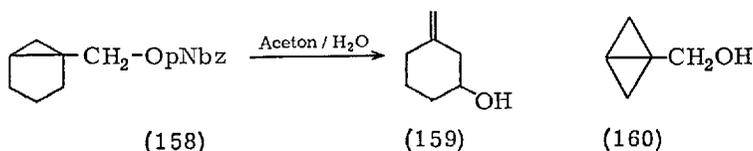
Befindet sich im Bicyclo(3.2.0)heptyl-System eine Doppelbindung wie in (156), so tritt bei der Solvolyse Ringöffnung zu (157) ein (192).



Die Solvolyse von Bicyclo(3.1.0)hexan-1-methyl-p-nitrobenzoat (158) wurde von *Closson* und *Kwiatkowski* untersucht (118), und dabei überwiegend das 3-Methylen-cyclohexanol (159) gefunden. (158) reagiert 600mal schneller als

Homoallyl-, Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen

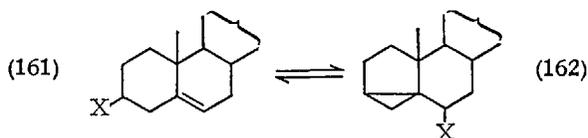
Cyclopropylmethyl-p-nitrobenzoat, was auf den Spannungsverlust bei der Bildung von (159) zurückgeführt wurde.



Bicyclobutan-1-methanol (160), von *Wiberg* und Mitarbeitern hergestellt (193), zeigt infolge seiner hohen Spannung eine noch höhere Reaktivität seines instabilen Tosylates und p-Nitrobenzoates im Vergleich zum Cyclopropylmethyl-p-nitrobenzoat.

9. Zur Umlagerung von Steroiden

Eines der ältesten Beispiele für eine Homoallyl-Umlagerung in cyclischen Systemen wurde bei Steroiden gefunden. Dabei lagern zur Solvolyse befähigte 3- β -Derivate (161) in die 3,5-Cyclosteroide (162) um (*i*-Steroid Umlagerung) und umgekehrt.

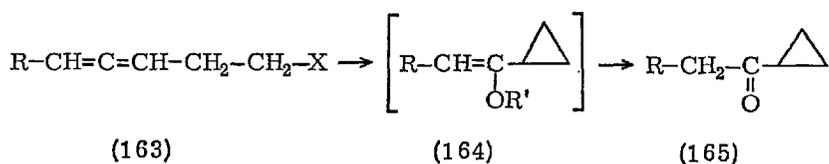


Eine große Zahl von Umlagerungen dieses Typs sind in neuerer Zeit in Abhängigkeit von der Stellung und der Stereochemie des Substituenten sowie an mehrfach ungesättigten, alkylierten und Norsteroiden untersucht worden. Neben den präparativen Möglichkeiten zur Gewinnung von Cyclosteroiden konnten aus diesen Arbeiten wichtige Aufschlüsse über den Mechanismus der Umlagerung erhalten werden (30). Einfacher gebaute bicyclische Homoallyl-Verbindungen (Octalyl-Derivate) reagieren bei Solvolysereaktionen wie ihre Steroidanalogen unter Beteiligung der Doppelbindung (194). Eine zusammenfassende Darstellung der *i*-Steroidumlagerung ist kürzlich erschienen (8c).

10. Allen-Verbindungen

Hanack und *Häffner* (195) untersuchten die Möglichkeit, Allen-Verbindungen der Struktur (163) zu cyclisieren (196). Da die π -Bindungen des Allen-Systems jede für sich den Charakter isolierter Doppelbindungen be-

sitzen, sollten solche Verbindungen infolge ihrer Ähnlichkeit mit Homoallyl-Verbindungen bei Carboniumionenreaktionen unter geeigneten Bedingungen zu Cyclopropan-Verbindungen reagieren. Als Endprodukte der Umlagerung wären Cyclopropylketone (165) zu erwarten, wobei vermutlich Enole bzw. Enolester der Struktur (164) als Zwischenstufen durchlaufen werden.



$R = \text{H}$	$X = \text{Br} + \text{Ag}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$	\rightarrow	32 %
	$X = \text{ONs} + \text{AcOH}$	\rightarrow	20 %
	$X = \text{ONs} + \text{HCOOH}$	\rightarrow	80 %
	$X = \text{ONs} + \text{CH}_3\text{OH}$	\rightarrow	0 %
	$X = \text{NH}_2 + \text{HNO}_2$	\rightarrow	9 %
$R = \text{CH}_3$	$X = \text{ONs} + \text{Aceton}/\text{H}_2\text{O}$	\rightarrow	40 %
	$X = \text{ONs} + \text{HCOOH}$	\rightarrow	51 %

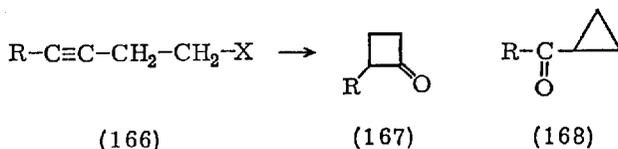
Daneben bilden sich nichtumgelagerter Alkohol bzw. dessen Ester sowie in wechselnden Mengen ungesättigter Kohlenwasserstoff. Wie bei anderen Homoallyl-Verbindungen ist auch hier die Ausbeute an Cyclisierungsprodukt von der Nucleophilie und der Ionisierungsstärke des Lösungsmittels abhängig. Auf eine direkte Beteiligung einer Allen-Doppelbindung deutet neben den Ergebnissen der Produktanalyse auch die Kinetik der Acetolyse des Pentadienyl- und Hexadienyl-naphthalinsulfonates ((163), $R = \text{H}$; $X = \text{ONs}$ und (163), $R = \text{CH}_3$; $X = \text{ONs}$). Dabei reagiert das Pentadienyl-naphthalinsulfonat 3,5mal, das Hexadienyl-naphthalinsulfonat 9,5mal schneller als das gesättigte n-Pentyl-naphthalinsulfonat (195).

11. Acetylen-Verbindungen

Auch Acetylen-Derivate der Formel (166) cyclisieren, wie *Hanack* und Mitarbeiter kürzlich zeigen konnten (197), unter Solvolysebedingungen. So ergibt das Pentin-3-yl-1-tosylat ((166), $R = \text{CH}_3$; $X = \text{OTs}$) bei der Formolyse zu 20 % 2-Methylcyclobutanon ((167), $R = \text{CH}_3$) neben 80 % nichtumgelagertem Pentin-3-yl-1-formiat ((166), $X = \text{HCOO}$) sowie geringen Mengen Methylcyclopropylketon (<1 %) ((168), $R = \text{CH}_3$).

Homoallyl-, Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen

Bei Verwendung der Alkin-3-yl-m-nitrobenzolsulfonate ((166), $R = \text{CH}_3$, C_2H_5 , $i\text{-C}_3\text{H}_7$; $X = m\text{-OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$) und Trifluoressigsäure als Lösungsmittel tritt schon nach kurzer Zeit eine praktisch quantitative Umlagerung zu den Cyclobutanonen ((167), $R = \text{CH}_3$, C_2H_5 , $i\text{-C}_3\text{H}_7$) ein (198, 199). Die auf anderem Wege nur sehr schwer erhältlichen 2-Alkylcyclobutanone sind damit durch diese Reaktion leicht zugänglich geworden. Phenyl-butin-3-yl-1-sulfonate ((166), $R = \text{C}_6\text{H}_5$; $X = \text{OTs}$,



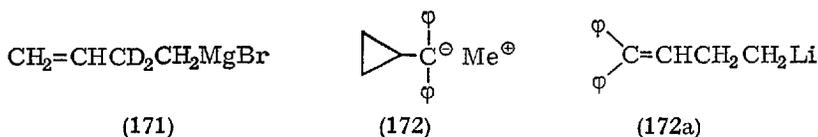
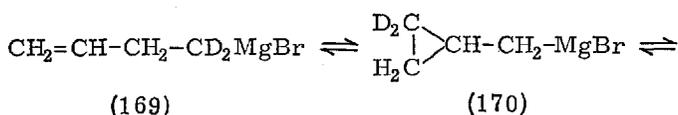
$m\text{-OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$) reagieren in Ameisensäure oder Trifluoressigsäure neben anderen Produkten überwiegend zum Phenylcyclopropylketon ((168), $R = \text{C}_6\text{H}_5$), Äthoxibutin-3-yl-1-tosylat ((166), $R = \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$; $X = \text{OTs}$) lagert bei der Hydrolyse in einem Aceton/Wasser-Gemisch teilweise zu Cyclopropan-carbonsäureäthylester um (200). Der Mechanismus dieser neuen Cyclisierungsreaktion ist noch nicht mit Sicherheit bewiesen; vermutlich handelt es sich hier, wie bei den Allen-Verbindungen beschrieben, um eine direkte Beteiligung der Dreifachbindung bei der Carboniumionenreaktion (197, 198, 199).

12. Nichtkationische Umlagerungen

a) Anionen

Im Gegensatz zu den eingehend untersuchten kationischen Homoallyl-Umlagerungen sind anionische Umlagerungen bisher nur vereinzelt bearbeitet worden. *Lansbury* und Mitarbeiter (201) gelang die Darstellung von Cyclopropylmethyl-lithium bei -70°C durch Lithium-Halogen austausch ausgehend vom Cyclopropylmethyljodid. Schon bei etwas höheren Temperaturen tritt quantitative Umlagerung zum Allylcarbinyl-lithium ein. Cyclopropylmethyl-lithium, dessen Wasserstoffatome in α -Stellung durch Deuterium substituiert waren, reagierte mit Benzaldehyd ohne Platzwechsel des Deuteriums zum entsprechenden Cyclopropylmethyl- $\alpha,\alpha\text{-d}_2$ -phenylcarbinol. Die direkte und leichte Umlagerung des Cyclopropylmethyl-lithiums in das Homoallyl-Derivat sowie die Abwesenheit eines Deuterium-Platzwechsels stehen in Übereinstimmung mit M.O.-Rechnungen von *Howden* und *Roberts* (36), nach denen dem Cyclopropylmethyl-Anion kein „nichtklassischer“ Charakter zuzuordnen ist.

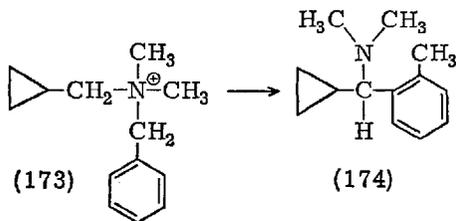
Roberts und Mitarbeiter (9, 202–205) konnten zeigen, daß die sehr labilen Cyclopropylmethyl-Grignard-Verbindungen im Gleichgewicht mit der offenkettigen Homoallyl-Grignard-Verbindung vorliegen, wobei das offenkettige Isomere stark begünstigt ist. Die Umwandlung von (169) in (171), d. h. der beobachtete Platzwechsel der α - und β -C-Atome, ließ auf das intermediäre Auftreten von (170) im Gleichgewicht schließen.



Diese Umlagerung wird sehr stark durch Phenyl- oder Vinyl-Substituenten in 4-Stellung der Homoallyl-Grignard-Verbindung erleichtert.

Das Cyclopropylmethyl-Anion wird durch Phenyl-Gruppen wie in (172) stabilisiert, wenn es sich um die Natrium- oder Kalium-Verbindung handelt (205). Die größere Stabilität der substituierten Cyclopropylmethyl-natrium- bzw. -kalium-Verbindungen (172) im Vergleich zu der entspr. mehr kovalenten Grignard-Verbindung (204) kann mit dem höheren ionischen Charakter der Kohlenstoff-Metallbindung und der dadurch möglichen Stabilisierung des Elektronenpaares des Kohlenstoffs durch die Phenylgruppen erklärt werden. Der Ersatz des Kaliums in (172) durch Lithium oder Magnesium in Äther führt unter Umlagerung zu (172a). In eleganter Weise konnte von Maerker und Roberts (205) zum erstenmal gezeigt werden, daß diese Umlagerung durch Änderung des Lösungsmittels umkehrbar ist. Wird der farblosen Lösung von (172a) in Äther Tetrahydrofuran zugesetzt, so tritt sofort die tiefrote Farbe des cyclischen Anions (172) auf.

Cyclopropylmethyl-Anionen zeigen bei bestimmten Umlagerungsreaktionen eine relativ hohe Stabilität. So führt die Wittig-Umlagerung von Benzylcyclopropylmethyläther überwiegend ohne Isomerisierung des Cyclopropyl-



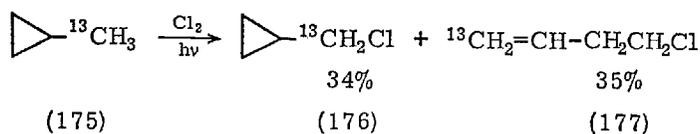
Homoallyl-, Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen

methyl-Anions zu Phenylcyclopropylmethylcarbinol (206). Die Sommelet-Hauser-Umlagerung von (173) ergibt ohne Isomerisierung der wandernden Gruppe das Tolylderivat (174) (207).

Die über eine Carbanionenzwischenstufe verlaufende Wolff-Kishner-Reduktion von Cyclopropancarboxaldehyd (208), α -Phenylcyclopropancarboxaldehyd (209), Methylcyclopropylketon und Dicyclopropylketon führt ohne Ringöffnung zu den entsprechenden Kohlenwasserstoffen. Befindet sich dagegen am Cyclopropanring in β -Stellung eine Phenyl-Gruppe, so tritt bei Carbanionenreaktionen Isomerisierung unter Ringöffnung ein (209). Die Stabilität des Cyclopropylmethyl-Anions hängt damit von den Substituenten am Cyclopropan-Ring, aber auch von der Art, wie das Anion erzeugt wird, ab (209, 210).

b) Radikale

Eine Reihe von Cyclopropylmethyl-Radikalen wurde auf verschiedenen Wegen erzeugt, wobei leicht eine Öffnung des Cyclopropan-Ringes eintrat. So ergab die Gasphasenchlorierung von Methyl- C^{13} -cyclopropan (175) neben ringchlorierten Isomeren die Produkte (176) und (177), ohne daß dabei ein Platzwechsel der C^{13} -Atome eingetreten wäre (9, 208, 211, 212).



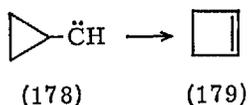
Diese Ergebnisse zeigen, daß Cyclopropylmethyl-Radikale in Übereinstimmung mit den M.O.-Berechnungen von *Howden* und *Roberts* (36) keinen nichtklassischen Charakter besitzen. Die Chlorierung von Cyclobutan ergibt nur Cyclobutylchlorid (9). Auch bei anderen Cyclopropylmethyl-Verbindungen tritt schon unter milden Bedingungen Ringöffnung ein. So ergibt das Dicyclopropylmethan bei -80°C ausschließlich 1-Chlor-4-cyclopropylbuten-3 (213), das Spiro(2.3)hexan liefert bei der Chlorierung unter Öffnung des Cyclopropan-Ringes z.T. 2-Chloräthylcyclobuten-1 (214), das Spiropentan ergibt bei der Chlorierung Produkte, die durch Umlagerung aus einem Cyclopropylmethyl-Radikal entstanden sind (215). Als weitere Beispiele für eine Ringöffnung bei der Bildung von Cyclopropylmethyl-Radikalen sei die Decarbonylierung von Cyclopropylacetaldehyd und der Dimethylcyclopropylacetaldehyd angeführt, die zu Buten-1- bzw. 2-Methyl-penten-2 führt (216). Radikalische Additionsreaktionen an 2-Cyclopropylpropen können ebenfalls unter Ringöffnung verlaufen (217). Auf der anderen Seite konnte durch Messungen der Reaktionsgeschwindigkeiten der thermischen Zersetzungen von

Cyclopropylmethylperoxiden (213, 218) und Azonitrilen (219) eine erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zu entsprechend gebauten Cyclohexyl- und Cyclopentyl-Derivaten nachgewiesen werden. Dies wurde auf eine „Resonanz“-Stabilisierung des Cyclopropylmethyl-Radikals zurückgeführt (218–220).

Nur wenig experimentelles Material liegt über die Möglichkeit eines Ringschlusses von Homoallyl-Radikalen zu Cyclopropylmethyl-Verbindungen vor. In den wenigen bisher untersuchten Fällen tritt mit Ausnahme der radikalischen Additionsreaktionen an das Norbornadien (221) Cyclisierung nur in sehr geringem Maße ein (222, 223). Durch die Untersuchungen besonders von *Cristol* und Mitarbeitern (221) am 2-Norbornenyl- bzw. Nortricyclylradikal konnte gezeigt werden, daß beide stabiler sein dürften als das entspr. nichtklassische Radikal (224).

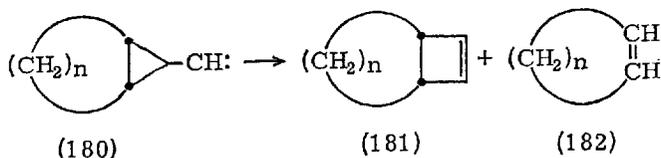
c) Carbene

Cyclopropylcarben (178) aus Cyclopropancarboxaldehyd-tosylhydrazon mit Natriumäthylat in aprotischen Lösungsmitteln erzeugt, ergibt durch Ringerweiterung überwiegend Cyclobuten (179) neben Äthylen, Acetylen und Butadien (225–228).

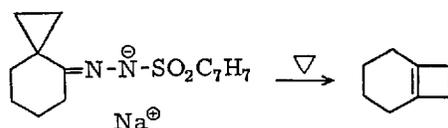


Dagegen führt die Zersetzung von Cyclobutanontosylhydrazon unter gleichen Bedingungen überwiegend unter Ringverengung zum Methylencyclopropan (225). Bicyclobutan wird aus Cyclopropancarboxaldehyd-tosylhydrazon nur in Gegenwart von Alkoholen gebildet (226, 229–231).

Bicyclo(*n*.1.0)alkylcarbene (180) (*n* = 3–5), aus den Tosylhydrazonen der entsprechenden Aldehyde erzeugt, ergeben zu ~70 % Bicyclo(*n*.2.0)-alkene (181) sowie Cycloalkene (182) und Acetylen (232).



Die Übertragung dieser Reaktion auf Verbindungen mit Spiran-Struktur führt zu bicyclischen ungesättigten Kohlenwasserstoffen (233, 234):



13. Schluß

Obwohl die intensive Bearbeitung der Homoallyl-Umlagerung zu einer Fülle von experimentellen und theoretischen Befunden geführt hat, kann dieses sich immer noch stürmisch entwickelnde Gebiet noch nicht abschließend betrachtet werden. Es ist zu erwarten, daß die Einbeziehung von räumlich fixierten oder auch hochgespannten Homoallyl-Systemen sowie besonders kinetische Untersuchungen zu einer genaueren Klärung des Reaktionsmechanismus führen. Die bisher vorwiegend unter mechanistischen Aspekten gesehene Homoallyl-Umlagerung dürfte auch für die Synthese kleiner Ringe von Bedeutung werden.

Intramolekulare Additionen von Carbonium-Ionen an Doppelbindungen beschränken sich nicht nur auf die in dieser Zusammenfassung besprochenen Systeme. Cyclisierungen unter Beteiligung einer Doppelbindung sind auch dann möglich, wenn sich diese in größerer Entfernung vom Carbonium-Ion befindet. Die Untersuchung solcher Umlagerungsreaktionen brachte in den letzten Jahren sowohl theoretisch wie präparativ interessante Ergebnisse (8d, 8h, 235).

Literatur

1. Demjanow, N. J.: Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 4393, 4961 (1907).
2. — Journ. Russ. Phys.-Chem. Ges. 39, 1085; C. 1908 I, 818.
3. Wallach, O.: Liebigs Ann. Chem. 360, 82 (1908).
4. Bruylants, P., u. A. Dewael: Bull. Acad. Roy. Belg., Cl. Sci. [5] 14, 140 (1928); C. 1928 I, 2708.
5. Stoll, W.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 207, 147 (1932).
6. Wagner-Jauregg, T., u. L. Werner: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 213, 119 (1932).
- 7a) Wallis, E. S., E. Fernholz u. F. T. Gephart: J. Amer. chem. Soc. 59, 137 (1937); b) J. H. Beynon, J. M. Heilbron u. F. S. Spring: J. chem. Soc. [London] 1937, 406.
- 8a) Berson, J. A. in P. de Mayo: Molecular Rearrangements, Bd. I, S. 111. New York: Interscience Publishers 1963; b) R. Breslow in P. de Mayo: Molecular Rearrangements, Bd. I, S. 233. New York: Interscience Publishers 1963; c) N. L. Wendler in P. de Mayo: Molecular Rearrangements, Bd. II, S. 1075. New York: Interscience Publishers 1964; d) B. Capon: Quart. Rev. (chem. Soc., London) 18, 45 (1964); e) M. Y. Lukina: Russ.

- Chem. Rev. 32, 635 (1963); f) *E. Vogel*: *Angew. Chem.* 72, 4 (1960); g) *E. Vogel*: *Fortschr. chem. Forsch.* 3, 430 (1955); h) *S. Winstein*: *Experientia Suppl.* II, 137 (1955); i) *A. Streitwieser jr.*: *Solvolytic Displacement Reactions*, S. 138, 153, 181. New York: McGrawHill 1962; k) Vgl. auch *P. D. Bartlett*: *Non-classical Ions*. New York: Benjamin 1965.
9. *Roberts, J. D.*, u. *R. H. Mazur*: *J. Amer. chem. Soc.* 73, 2509 (1951).
 10. —, u. *V. C. Chambers*: *J. Amer. chem. Soc.* 73, 5034 (1951).
 11. *Casario, M. C.*, *W. H. Graham* u. *J. D. Roberts*: *Tetrahedron* [London] 11, 171 (1960).
 12. *Borčić, S.*, *K. Humski* u. *D. E. Sunko*: *Croat. Chem. Acta* 34, 249 (1962).
 13. *Renk, E.*, u. *J. D. Roberts*: *J. Amer. chem. Soc.* 83, 878 (1961).
 14. *Servis, K. L.*, u. *J. D. Roberts*: *J. Amer. chem. Soc.* 86, 3773 (1964).
 15. *Hanack, M.*, *S. Kang*, *J. Häffner* u. *K. Görler*: *Liebigs Ann. Chem.* 690, 98 (1965).
 16. *Roberts, J. D.*, u. *R. H. Mazur*: *J. Amer. chem. Soc.* 73, 3542 (1951).
 17. Vgl. auch *C. G. Bergstrom* u. *S. Siegel*: *J. Amer. chem. Soc.* 74, 145 (1952).
 18. Vgl. auch *R. A. Sneen*, *K. M. Lewandowski*, *I. A. I. Taha* u. *B. R. Smith*: *J. Amer. chem. Soc.* 83, 4846 (1961); *C. Y. Wu* u. *R. E. Robertson*: *J. Amer. chem. Soc.* 88, 2666 (1966).
 19. *Mazur, R. H.*, *W. N. White*, *D. A. Semelow*, *C. C. Lee*, *M. S. Silver* u. *J. D. Roberts*: *J. Amer. chem. Soc.* 81, 4390 (1959).
 20. Vgl. auch *H. Kim* u. *W. D. Winn*: *Tetrahedron Letters* [London] 1964, 2535.
 21. *Borčić, S.*, *M. Nikoletić* u. *D. E. Sunko*: *J. Amer. chem. Soc.* 84, 1615 (1962); *Pure Appl. Chem.* 8, 441 (1964).
 22. *Cox, E. F.*, *M. C. Caserio*, *M. S. Silver* u. *J. D. Roberts*: *J. Amer. chem. Soc.* 83, 2719 (1961).
 23. *Wilt, J. W.*, u. *D. D. Roberts*: *J. org. Chemistry* 27, 3430 (1962).
 24. *Roberts, D. D.*: *J. org. Chemistry* 29, 294 (1964); 30, 23 (1965).
 25. *Silver, M. S.*, *M. C. Caserio*, *H. E. Rice* u. *J. D. Roberts*: *J. Amer. chem. Soc.* 83, 3671 (1961).
 26. *Hanack, M.*, u. *H. Eggensperger*: *Liebigs Ann. Chem.* 663, 31 (1963).
 27. *Vogel, M.*, u. *J. D. Roberts*: *J. Amer. chem. Soc.* 88, 2262 (1966).
 28. *Richey jr., H. G.*, u. *J. M. Richey*: *J. Amer. chem. Soc.* 88, 4971 (1966).
 29. *Winstein, S.*, u. *M. Simonetta*: *J. Amer. chem. Soc.* 76, 18 (1954).
 30. —, u. *E. M. Kosower*: *J. Amer. chem. Soc.* 81, 4399 (1959).
 31. Vgl. auch *S. Winstein* u. *R. Adams*: *J. Amer. chem. Soc.* 70, 838 (1948); *S. Winstein* u. *A. H. Schlesinger*: *J. Amer. chem. Soc.* 70, 3528 (1948).
 32. *Roberts, J. D.*, *W. Bennett* u. *R. Armstrong*: *J. Amer. chem. Soc.* 72, 3329 (1950).
 33. *Pearson, R. G.*, u. *S. H. Langer*: *J. Amer. chem. Soc.* 75, 1065 (1953).
 34. Vgl. auch *R. J. Piccolini* u. *S. Winstein*: *Tetrahedron* [London] 19, Suppl. 2, 423 (1963).
 35. *Kilpatrick, J. E.*, u. *R. Spitzer*: *J. chem. Physics* 14, 463 (1946).
 36. *Howden, M. E. H.*, u. *J. D. Roberts*: *Tetrahedron* [London] 19, Suppl. 2, 403 (1963).
 37. Vgl. Lit. (36).
 38. *Hanack, M.*, u. *H. J. Schneider*: *Tetrahedron* [London] 20, 1863 (1964).
 39. *Pittman jr., C. U.*, u. *G. A. Olah*: *J. Amer. chem. Soc.* 87, 2998 (1965).
 40. *Pittman, C. U.*, u. *G. A. Olah*: *J. Amer. chem. Soc.* 87, 5123 (1965); vgl. auch *Th. J. Sekur* u. *P. Kranenburg*: *Tetrahedron Letters* [London] 1966, 4769.

Homoallyl-, Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen

41. *Deno, N. C.*: Progr. Phys. Org. Chem. 2, 148 (1964); Chem. Engng. News 42, 88 (1964).
42. —, *H. G. Richey jr., J. S. Liu, J. D. Hodge, J. J. Houser u. M. J. Wisotsky*: J. Amer. chem. Soc. 84, 2016 (1962).
43. —, *J. S. Liu, J. O. Turner, D. N. Lincoln u. R. E. Fruit jr.*: J. Amer. chem. Soc. 87, 3000 (1965).
44. —, *H. G. Richey jr., J. S. Liu, D. N. Lincoln u. J. O. Turner*: J. Amer. chem. Soc. 87, 4533 (1965).
45. Vgl. auch *R. Hoffmann*: Tetrahedron Letters [London] 1965, 3819.
46. *Olah, G. A., E. B. Baker, J. C. Evans, W. S. Tolgyesi, J. S. McIntyre u. I. J. Bastien*: J. Amer. chem. Soc. 86, 1360 (1964); vgl. auch *G. A. Olah, C. U. Pittman jr., R. Waack u. M. Doran*: J. Amer. chem. Soc. 88, 1488 (1966).
47. *Sharpe, Th., u. J. C. Martin*: J. Amer. chem. Soc. 88, 1815 (1966).
48. Vgl. auch *H. C. Brown u. J. D. Cleveland*: J. Amer. chem. Soc. 88, 2051 (1966); *L. B. Jones u. V. K. Jones*: Tetrahedron Letters [London] 1966, 1493.
49. *Olah, G. A.*: J. Amer. chem. Soc. 86, 932 (1964).
50. *Keller, C. E., u. R. Pettit*: J. Amer. chem. Soc. 88, 606 (1966).
51. *Hart, H., u. J. M. Sandri*: J. Amer. chem. Soc. 81, 320 (1959).
52. —, u. *P. A. Law*: J. Amer. chem. Soc. 84, 2462 (1962).
53. — — *J. Amer. chem. Soc.* 86, 1957 (1964).
54. *Capon, B.*: Quart. Rev. [London] 18, 45 (1964).
55. *Breslow, R.* in *P. de Mayo*, ed.: Molecular Rearrangements, 1. Aufl., Band I, S. 269. New York und London: Interscience Publishers.
56. Vgl. *M. Saunders, P. von R. Schleyer u. G. A. Olah*: J. Amer. chem. Soc. 86, 5680 (1964).
57. Vgl. *P. von R. Schleyer, W. E. Watts, R. C. Fort, M. B. Comisarov u. G. A. Olah*: J. Amer. chem. Soc. 86, 5679 (1964).
58. *Hanack, M., u. H. J. Schneider*: Angew. Chem. 77, 1023 (1965).
59. Vgl. auch *R. A. Sneen u. A. L. Baron*: J. Amer. chem. Soc. 83, 614 (1961).
60. *Hanack, M., u. H. Meyer*: Unveröffentlichte Versuche.
61. *Roberts, D. D.*: J. org. Chemistry 31, 2000 (1966).
62. Zur Solvolyse mehrfach substituierter Cyclobutylverbindungen s. *C. F. Wilcox jr. u. R. J. Eugen*: Tetrahedron Letters [London] 1966, 2759.
63. *Hanack, M., u. H. Eggensperger*: Chem. Ber. 96, 1259 (1963).
64. *Schleyer, P. v. R., u. G. W. Van Dine*: J. Amer. chem. Soc. 88, 2321 (1966).
65. *Faworskaja, T. A., u. S. A. Fridman*: J. allg. Chem. (russ.) 15, 421 (1945); C.A. 40, 4655 (1946); *T. A. Faworskaja*: J. allg. Chem. (russ.) 17, 541 (1947); C.A. 42, 1210 (1948); vgl. auch *J. M. Slobodin, W. J. Grigorjew a u. J. E. Schmuljakowski*: J. allg. Chem. (russ.) 23, 1873 (1953); C.A. 49, 192 (1955).
66. *Julia, S., M. Julia u. L. Brasseur*: Bull. Soc. chim. France 1962, 1634.
67. *Hanack, M., u. H. Eggensperger*: Liebigs Ann. Chem. 663, 31 (1963).
68. —, u. *K. Görler*: Chem. Ber. 96, 2121 (1963).
69. *Servis, K. L., u. J. D. Roberts*: J. Amer. chem. Soc. 87, 1331 (1965).
70. Siehe auch *J. B. Rogan*: J. org. Chemistry 27, 3910 (1962).
71. Vgl. auch *J. D. Roberts, C. C. Lee u. W. H. Saunders*: J. Amer. chem. Soc. 76, 4501 (1954); *D. J. Cram u. J. E. McCarty*: J. Amer. chem. Soc. 79, 2866 (1957); *B. M. Benjamin, H. J. Schaeffer u. C. J. Collins*: J. Amer.

- chem. Soc. 79, 6160 (1957); *A. Streitwieser jr.*: J. org. Chemistry 22, 861 (1957); *J. Bayless, L. Friedman, J. A. Smith, F. B. Cook u. H. Shechter*: J. Amer. chem. Soc. 87, 661 (1965).
72. *Wilcox jr., C. F.*, u. *D. L. Nealy*: J. org. Chemistry 28, 3454 (1963).
73. *Bly, R. S.*, u. *R. T. Swindell*: J. org. Chemistry 30, 10 (1965).
74. *Corbin, J. L., H. Hart u. C. R. Wagner*: J. Amer. chem. Soc. 84, 1740 (1962); *H. Hart, J. L. Corbin, C. R. Wagner u. C.-Y. Wu*: J. Amer. chem. Soc. 85, 3269 (1963).
75. a) *Kishner, N.*, u. *W. Klawikordow*: Journ. Russ. Phys.-Chem. Ges. 43, 595; *C. 1911 II*, 363; b) vgl. auch *L. I. Smith u. McKenzie jr.*: J. org. Chemistry 15, 74 (1950); c) *T. A. Faworskaja u. S. A. Fridman*: J. allg. Chem. (russ.) 15, 421 (1945); *C.A.* 40, 4655 (1946); *J. allg. Chem. (russ.)* 18, 2080 (1948); d) *E. H. Farmer u. F. L. Warren*: J. chem. Soc. [London] 1931, 3231.
76. Vgl. auch *D. B. Denney u. E. J. Kupchik*: J. Amer. chem. Soc. 82, 859 (1960).
77. *Faworskaja, T. A., K. A. Konopowa u. M. I. Titow*: J. allg. Chem. (russ.) 29, 2894 (1959); *C. 1961*, 10148; *T. A. Faworskaja u. L. S. Bressler*: J. allg. Chem. (russ.) 27, 1179 (1957); *C. 1958*, 12947; *T. A. Faworskaja, T. N. Gul'ajewa u. J. S. Golowatschewa*: J. allg. Chem. (russ.) 23, 2014 (1953); *C. 1958*, 12946; *T. A. Faworskaja u. N. W. Schtscherbinskaja*: J. allg. Chem. (russ.) 23, 2009 (1953); *C. 1958*, 12945, und frühere Arbeiten dieser Serie; vgl. auch *J. M. Slobodin u. J. N. Schochor*: J. allg. Chem. (russ.) 22, 208 (1952); *C. 1954*, 996.
78. Vgl. auch *M. Hanack u. H. Eggensperger*: Angew. Chem. 74, 116 (1962) und Lit. (26).
79. *Julia, M., S. Julia u. J. Amaudric du Chaffaut*: Bull. Soc. chim. France 1960, 1735.
80. — u. *S. Y. Tchen*: Bull. Soc. chim. France 1961, 1849.
81. —, *T. S. Yu u. C. Newville*: Bull. Soc. chim. France 1960, 1381; vgl. auch *R. G. Pearson u. N. H. Langer*: J. Amer. chem. Soc. 75, 1065 (1953).
82. —, *B. Stalla-Bourdillon u. C. Descoins*: Bull. Soc. chim. France 1964, 2533; *M. Julia, M. Caput u. C. Descoins*: Bull. Soc. chim. France 1965, 2135; vgl. auch *S. Sarel u. R. Ben-Shoshan*: Tetrahedron Letters [London] 1965, 1053.
83. *Hart, H.*, u. *P. A. Law*: J. Amer. chem. Soc. 79, 1455 (1962).
84. Vgl. auch *L. L. Darko u. J. G. Cannon*: Tetrahedron Letters [London] 1966, 423.
85. *Julia, M., S. Julia u. J. Amaudric du Chaffaut*: Bull. Soc. chim. France 1960, 1735.
86. *Walborsky, H. M.*, u. *L. Plonsker*: J. Amer. chem. Soc. 83, 2138 (1961); *H. M. Walborsky u. J. F. Pendleton*: J. Amer. chem. Soc. 82, 1405 (1960); *H. M. Walborsky u. F. M. Hornyak*: J. Amer. chem. Soc. 77, 6396 (1955).
87. Vgl. auch *M. Julia, R. Guegan, Y. Noel u. T. Song Yu*: C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 260, 4222 (1965).
88. *Julia, S., M. Julia u. C. Huynh*: C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 246, 3464 (1958); Bull. Soc. chim. France 1960, 84, 174; *S. Julia, M. Julia u. B. Bémont*: Bull. Soc. chim. France 1959, 1449; *S. Julia, M. Julia u. C. Newville*: Bull. Soc. chim. France 1960, 300.
89. —, *S.-Y. Tchen u. P. Graffin*: C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 253, 678 (1961); Bull. Soc. chim. France 1964, 3207; *S. Julia, M. Julia u. P. Graffin*: Bull. Soc. chim. France 1964, 3218.

90. *Julia, M., S. Julia* u. *R. Guégan*: Bull. Soc. chim. France 1960, 1072; vgl. auch *M. Julia, S. Julia, B. Stalla-Bourdillon* u. *C. Descoins*: Bull. Soc. chim. France 1964, 2533; *M. Julia*: Industrie Chimique Belge 1967, 995; *M. Julia* u. *C. Descoins*: Bull. Soc. chim. France 1962, 1933, 1939; *M. Julia, S. Julia* u. *Y. Noël*: Bull. Soc. chim. France 1960, 1708; *M. Julia* u. *M. Baillargé*: C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 249, 2793 (1959); *M. Julia* u. *G. Tchernoff*: C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 249, 714 (1959); 245, 1246 (1957); vgl. auch *M. Julia, S. Julia* u. *H. Brisson*: C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 259, 833 (1964); vgl. auch *R. D. Hoff-sommer, D. Traub* u. *N. L. Wendler*: J. org. Chemistry 27, 4134 (1962).
91. *Bartlett, P. D.*, u. *M. C. Rice*: J. org. Chemistry 28, 3351 (1963).
92. Vgl. *M. Hanack*: Angew. Chem. 77, 624 (1965), Vortragsreferat GdCh-Ortsverband Freiburg.
93. Vgl. auch *M. Hanack* u. *H.-J. Schneider*: Unveröffentlichte Versuche.
94. Vgl. *H. C. Brown* u. *H. M. Bell*: J. org. Chemistry 27, 1928 (1962).
95. *Hoffmann, R.*: J. Amer. chem. Soc. 86, 1259 (1964).
96. *Hanack, M.*, u. *W. Keberle*: Chem. Ber. 96, 2937 (1963).
97. —, u. *P. Ch. Krause*: Unveröffentlichte Versuche.
98. *Huisgen, R.*, *E. Rauenbusch, G. Seidl* u. *I. Wimmer*: Liebigs Ann. Chem. 671, 41 (1964).
99. *Cope, A. C.*, *C. H. Park* u. *P. Scheiner*: J. Amer. chem. Soc. 84, 4862 (1962).
100. —, u. *P. E. Peterson*: J. Amer. chem. Soc. 81, 1643 (1959).
101. —, *S. Moon* u. *P. E. Peterson*: J. Amer. chem. Soc. 84, 1935 (1962).
102. —, *M. M. Martin* u. *M. A. McKervey*: Quart. Rev. [London] 20, 119 (1966).
103. *Breslow, R.*, *J. Lockhart* u. *A. Small*: J. Amer. chem. Soc. 84, 2793 (1962).
104. *Hanack, M.*, u. *R. Hüttinger*: Unveröffentlichte Versuche.
105. —, u. *K. Riedlinger*: Chem. Ber., im Druck.
106. Vgl. Lit. (30).
107. *Wilcox, C. F.*, u. *M. E. Mesirov*: J. Amer. chem. Soc. 84, 2759 (1962).
108. *Kiefer, E. F.*, u. *J. D. Roberts*: J. Amer. chem. Soc. 84, 784 (1962).
109. *Winstein, S.*, u. *M. Battiste*: J. Amer. chem. Soc. 82, 5244 (1960).
110. *DeVries, L.*: J. Amer. chem. Soc. 82, 5242 (1960).
111. *Nelson, N. A.*, *J. H. Fassnacht* u. *J. U. Piper*: J. Amer. chem. Soc. 83, 206 (1961).
112. *Chapman, O. L.*, u. *D. Fitton*: J. Amer. chem. Soc. 85, 41 (1963); vgl. auch z. B. *V. J. Trainelis* u. *J. R. Livingston*: J. org. Chemistry 29, 1092 (1964).
113. *Hanack, M.*, u. *H.-J. Schneider*: Angew. Chem. 76, 783 (1964).
114. — — Liebigs Ann. Chem. 686, 8 (1965).
115. *Cope, A. C.*, u. *R. W. Gleason*: J. Amer. chem. Soc. 84, 1928 (1962).
116. *Schneider-Bernlöhner, H.*, *R. Hüttinger, H.-J. Schneider* u. *M. Hanack*: Unveröffentlichte Versuche.
117. *Closson, W. D.*, u. *G. T. Kwiatkowski*: Tetrahedron Letters [London] 1964, 3831.
118. — — Tetrahedron [London] 21, 2779 (1965).
119. —, *S. A. Roman, G. T. Kwiatkowski* u. *D. A. Corwin*: Tetrahedron Letters [London] 1966, 2271.
120. *Hanack, M.*, *H. Schneider-Bernlöhner* u. *H.-J. Schneider*: Tetrahedron [London] 23, 2195 (1967).
121. *DePuy, C. H.*, u. *R. W. King*: Chem. Rev. 60, 431 (1960).

122. *Scheer, J. C., E. C. Kooyman u. F. L. J. Sixma*: Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 82, 1123 (1963).
123. *Spurlock, L. A., u. P. E. Newallis*: Tetrahedron Letters [London] 1966, 303.
124. *Schmerling, L., J. P. Luwisi u. R. W. Welch*: J. Amer. chem. Soc. 78, 2819 (1956).
125. *Winstein, S., u. M. Shataavsky*: J. Amer. chem. Soc. 78, 2819 (1956).
126. *Krieger, H.*: Suomen Kemistilehti B 33, 183 (1960).
127. *Cristol, S. J., W. K. Seifert, D. W. Johnson u. J. B. Jurale*: J. Amer. chem. Soc. 84, 3918 (1962); *S. J. Cristol, T. C. Morrill u. R. A. Sanchez*: J. org. Chemistry 31, 2719, 2726, 2733 (1966).
128. *Hanack, M., H. Eggensperger u. R. Hähnle*: Liebigs Ann. Chem. 652, 96 (1962).
- 129a. —, u. *W. Kaiser*: Liebigs Ann. Chem. 657, 12 (1962); b) vgl. auch *W. Treibs*: Naturwissenschaften 49, 255 (1962).
130. *Winstein, S., H. M. Walborsky u. K. Schreiber*: J. Amer. chem. Soc. 72, 5795 (1950).
131. *Roberts, J. D., C. C. Lee u. W. H. Saunders jr.*: J. Amer. chem. Soc. 77, 3034 (1955).
132. Siehe auch *S. J. Cristol, T. C. Morrill u. R. A. Sanchez*: J. Amer. chem. Soc. 88, 3087 (1966).
133. *Winstein, S., J. Corse, D. Trifan, B. K. Morse, E. Grunwald, H. W. Jones u. H. Marshall*: J. Amer. chem. Soc. 74, 1127 (1952) und weitere Arbeiten.
134. *Roberts, J. D., F. O. Johnson u. R. A. Carboni*: J. Amer. chem. Soc. 76, 5692 (1954).
135. *Winstein, S., M. Shataavsky, C. Norton u. R. B. Woodward*: J. Amer. chem. Soc. 77, 4183 (1955).
136. *Hückel, W., u. O. Vogt*: Liebigs Ann. Chem. 695, 16 (1966).
137. *Winstein, S., u. E. T. Stafford*: J. Amer. chem. Soc. 79, 505 (1957).
138. —, *F. Gadiant, E. T. Stafford u. P. E. Klinedinst jr.*: J. Amer. chem. Soc. 80, 5895 (1958).
139. —, u. *M. Shataavsky*: J. Amer. chem. Soc. 78, 592 (1956).
140. *Woods, W. G., R. A. Carboni u. J. D. Roberts*: J. Amer. chem. Soc. 78, 5653 (1956).
141. *Winstein, S., u. C. Ordronneau*: J. Amer. chem. Soc. 82, 2084 (1960).
142. *Story, P. R., u. M. Saunders*: J. Amer. chem. Soc. 82, 6199 (1960).
143. — — J. Amer. chem. Soc. 84, 4876 (1962).
144. —, *L. C. Snyder, D. C. Douglas, E. W. Anderson u. R. L. Kornegay*: J. Amer. chem. Soc. 85, 3630 (1963).
145. *Snyder, E. J., u. B. Franzus*: J. Amer. chem. Soc. 86, 1166 (1964).
146. *Brown, H. C., u. H. M. Bell*: J. Amer. chem. Soc. 85, 2324 (1963).
147. *Story, P. R.*: J. Amer. chem. Soc. 83, 3347 (1961).
148. *Tanida, H., T. Tsuji u. T. Irie*: J. Amer. chem. Soc. 88, 864 (1966).
149. *Diaz, A., M. Brookhart u. S. Winstein*: J. Amer. chem. Soc. 88, 3133 (1966).
150. *Brookhart, M., A. Diaz u. S. Winstein*: J. Amer. chem. Soc. 88, 3135 (1966).
151. *Tanida, H., u. Y. Hata*: J. org. Chemistry 30, 977 (1965).
152. *Winstein, S., A. H. Lewin u. K. C. Pande*: J. Amer. chem. Soc. 85, 2324 (1963).
153. *Richey jr., H. G., u. R. K. Lustgarten*: J. Amer. chem. Soc. 88, 3136 (1966).

Homoallyl-, Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen

154. *Tanida, H., T. Tsuji u. H. Ishitobi*: J. Amer. chem. Soc. *86*, 4904 (1964); *H. Tanida u. H. Ishitobi*: J. Amer. chem. Soc. *88*, 3663 (1966).
155. *Bartlett, P. D., u. W. P. Giddings*: J. Amer. chem. Soc. *82*, 1240 (1960); vgl. auch *H. C. Brown u. G. L. Trille*: J. Amer. chem. Soc. *88*, 1320 (1966).
156. *Giddings, W. P., u. J. Dirlam*: J. Amer. chem. Soc. *85*, 3900 (1963).
157. *Tamelen, E. E. van, u. C. J. Juudd*: J. Amer. chem. Soc. *80*, 6305 (1958).
158. *Gaitonde, M., P. A. Vatakencherry u. Sukh Dev*: Tetrahedron Letters [London] *1964*, 2007.
159. *Jennings, B. H., u. G. B. Herschbach*: J. org. Chemistry *30*, 3902 (1965).
160. *DePuy, C. H., J. A. Ogawa u. J. C. McDaniel*: J. Amer. chem. Soc. *83*, 1668 (1961).
161. *Gagneux, A., u. C. A. Grob*: Helv. chim. Acta *42*, 1753 (1959).
162. *Grob, C. A., u. J. Hostynek*: Helv. chim. Acta *46*, 1676 (1963).
163. *Goering, H. L., u. M. S. Sloan*: J. Amer. chem. Soc. *83*, 1992 (1961).
164. —, u. *D. L. Towns*: J. Amer. chem. Soc. *85*, 2295 (1963).
165. *LeBel, N. A., u. J. E. Huber*: J. Amer. chem. Soc. *85*, 3193 (1963).
166. —, u. *L. A. Spurlock*: Tetrahedron [London] *20*, 215 (1964).
167. *Moore, W. R., W. R. Moser u. J. E. LaPrade*: J. org. Chemistry *28*, 2200 (1963).
168. *Sauers, R. R., R. A. Parent u. H. M. How*: Tetrahedron [London] *21*, 2907 (1965).
169. *Grob, C. A., u. J. Hostynek*: Helv. chim. Acta *46*, 1676 (1963).
170. *Closs, G. L., u. H. B. Klinger*: J. Amer. chem. Soc. *87*, 3265 (1965); vgl. auch *A. L. Goodman u. R. H. Eastman*: J. Amer. chem. Soc. *86*, 908 (1964).
- 171a. *Cromwell, N. H., u. G. V. Hudson*: J. Amer. chem. Soc. *75*, 872 (1953);
b) *E. M. Kosower u. M. Ito*: Proc. chem. Soc. [London] *1962*, 25.
172. *Hanack, M., u. H. Allmendinger*: Chem. Ber. *97*, 1669 (1964).
173. — — Unveröffentlichte Versuche.
174. *Cope, A. C., S. Moon u. C. H. Park*: J. Amer. chem. Soc. *84*, 4850 (1962).
175. *Applequist, D. E., u. J. A. Landgrebe*: J. Amer. chem. Soc. *86*, 1536, 1543 (1964).
176. *Birladeanu, L., T. Hanafusa, B. Johnson u. S. Winstein*: J. Amer. chem. Soc. *88*, 2316 (1966).
177. *Schleyer, P. v. R.*: J. Amer. chem. Soc. *80*, 1700 (1958).
178. *Schmid, H. J.*: Unveröffentlichte Versuche, zit. bei (30).
179. *Richey, H. G., u. N. C. Buckley*: J. Amer. chem. Soc. *85*, 3057 (1963).
180. *Story, P. R., u. S. R. Fahrenholtz*: J. Amer. chem. Soc. *86*, 527 (1964); *88*, 374 (1966).
181. *Tishchenko, D.*: J. allg. Chem. (russ.) *23*, 1002 (1953); J. Gen. Chem. USSR (engl. Übers.) *23*, 1051 (1953).
182. *Chiurdoglu, G., Ch. Goldenberg u. J. Geeraerts*: Bull. Soc. chim. Belges *66*, 200 (1957).
183. *Richey jr., H. G., J. E. Grant, T. J. Garbaeik u. D. L. Dull*: J. org. Chemistry *30*, 3909 (1965).
184. *Hart, H., u. R. A. Martin*: J. Amer. chem. Soc. *82*, 6362 (1960).
185. *Grob, C. A., u. J. Hostynek*: Helv. chim. Acta *46*, 2209 (1963).
186. *Wiberg, K. B., u. A. J. Ashe III*: Tetrahedron Letters [London] *1965*, 4245.
187. *McDonald, R. N., u. C. E. Reineke*: J. Amer. chem. Soc. *87*, 3020 (1965).
188. *Wiberg, K. B., u. R. Fenoglio*: Tetrahedron Letters [London] *1963*, 1273; vgl. auch *K. B. Wiberg, B. R. Lowry u. T. H. Colby*: J. Amer. chem. Soc. *83*, 3998 (1961).

189. —, u. *A. J. Ashe III*: Tetrahedron Letters [London] 1965, 1553.
190. *Bond, F. Th.*, u. *L. Scerbo*: Tetrahedron Letters [London] 1965, 4255.
191. *Nelson, F. F.*: Ph.D. Thesis. University of Wisconsin, 1960.
192. *Dryden, H. L.*, u. *B. E. Burgert*: J. Amer. chem. Soc. 77, 5633 (1955).
193. *Wiberg, K. B.*, *G. M. Lampman*, *R. P. Ciula*, *D. S. Comor*, *P. Schertler* u. *J. Lavanish*: Tetrahedron [London] 21, 2749 (1965).
194. *Rowe, J. W.*, *A. Meleva*, *D. Arigoni*, *O. Jeger* u. *L. Ruzicka*: Helv. chim. Acta 40, 1 (1957); *W. J. A. Vandenheuvel III* u. *E. S. Wallis*: J. org. Chemistry 27, 1233 (1962).
195. *Hanack, M.*, u. *J. Häffner*: Tetrahedron Letters [London] 1964, 2191; *M. Hanack* u. *J. Häffner*: Chem. Ber. 99, 1077 (1966).
196. s. auch *Bertrand, M.* u. *M. Santelli*: C.R. hebdom. Séances Acad. Sci. 259, 2251 (1964).
197. — u. *I. Herterich*: Tetrahedron Letters [London] 1965, 875.
198. —, u. *I. Herterich*: Tetrahedron Letters [London] 1966, 3847.
199. —, u. *V. Vöft*: Unveröffentlichte Versuche.
200. —, u. *W. Kaiser*: Unveröffentlichte Versuche.
201. *Lansbury, P. T.*, u. *V. A. Pattison*: J. Amer. chem. Soc. 85, 1886 (1963); *P. T. Lansbury*, *V. A. Pattison*, *W. A. Clement* u. *J. D. Sidler*: J. Amer. chem. Soc. 86, 2247 (1964).
202. *Silver, M. S.*, *P. R. Shafer*, *J. E. Nordlander*, *C. Rüchardt* u. *J. D. Roberts*: J. Amer. chem. Soc. 82, 2646 (1960).
203. *Patel, D. J.*, *C. L. Hamilton* u. *J. D. Roberts*: J. Amer. chem. Soc. 87, 5144 (1965).
204. *Howden, M. E. H.*, *A. Maerker*, *J. Burdon* u. *J. D. Roberts*: J. Amer. chem. Soc. 88, 1732 (1966).
205. *Maerker, A.*, u. *J. D. Roberts*: J. Amer. chem. Soc. 88, 1742 (1966).
206. *Lansbury, P. T.*, u. *V. A. Pattison*: J. Amer. chem. Soc. 84, 4295 (1962).
207. *Bumgardner, C. L.*: J. Amer. chem. Soc. 85, 73 (1963).
208. *Renk, E.*, *P. R. Shafer*, *W. H. Graham*, *R. H. Mazur* u. *J. D. Roberts*: J. Amer. chem. Soc. 83, 1987 (1961).
209. *Bumgardner, C. L.*, u. *J. P. Freeman*: Tetrahedron Letters [London] 1964, 737.
210. *Freeman, J. P.* u. *C. L. Bumgardner*: J. Amer. chem. Soc. 85, 97 (1963).
211. Zur Chlorierung von Methylcyclopropan in der flüssigen Phase siehe *H. C. Brown* u. *M. Borkowski*: J. Amer. chem. Soc. 74, 1894 (1952).
212. Vgl. auch *C. Walling* u. *P. S. Fredricks*: Chlorierung von Methylcyclopropan und 1,1-Dimethylcyclopropan mit tert.-Butylhypochlorit unter Ringöffnung. J. Amer. chem. Soc. 84, 3326 (1962).
213. *Hart, H.*, u. *D. Wyman*: J. Amer. chem. Soc. 81, 4891 (1959), dort Anm. 22.
214. *Applequist, D. A.*, u. *J. A. Landgrebe*: J. Amer. chem. Soc. 86, 1543 (1964).
215. *Applequist, D. E.*, *G. F. Fanta* u. *B. W. Henrikson*: J. Amer. chem. Soc. 82, 2368 (1960).
216. *Schuster, D. T.*: Ph.D. Thesis. California Institute of Technology, 1961.
217. *Huyser, E. S.*, u. *J. D. Taliaferro*: J. org. Chemistry 28, 3442 (1963).
218. *Hart, H.*, u. *R. A. Cipriani*: J. Amer. chem. Soc. 84, 3697 (1962).
219. *Overberger, C. G.*, u. *A. Lebovits*: J. Amer. chem. Soc. 76, 2722 (1954).
220. Siehe auch *D. C. Neckers*: Tetrahedron Letters [London] 1965, 1889; *D. C. Neckers*, *A. P. Schaap* u. *J. Hardy*: J. Amer. chem. Soc. 88, 1265 (1966).

Homoallyl-, Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen

221. *Cristol, S. J., G. D. Brindell u. J. A. Reeder*: J. Amer. chem. Soc. *80*, 635 (1958); *D. J. Trecker u. J. P. Henry*: J. Amer. chem. Soc. *85*, 3204 (1963); *S. J. Cristol u. D. I. Davies*: J. org. Chemistry *29*, 1282 (1964); vgl. auch *S. J. Cristol u. R. V. Barbour*: J. Amer. chem. Soc. *88*, 4262 (1966).
222. Siehe Lit. (203), dort weitere Literatur.
223. *Slaugh, L. H.*: J. Amer. chem. Soc. *87*, 1522 (1965), dort weitere Literatur.
224. Mit einem gemeinsamen radikalischen Zwischenzustand werden die Reduktionen von 2-Norbornenyl- und Nortricyclylhalogeniden mit Tri-n-butylzinnhydrid gedeutet. *C. R. Warner, R. J. Strunk u. H. G. Kuivila*: J. org. Chemistry *31*, 3381 (1966), dort weitere Literatur.
225. *Friedman, L., u. H. Shechter*: J. Amer. chem. Soc. *82*, 1002 (1960).
226. *Smith, J. A., H. Shechter, J. Bayless u. L. Friedman*: J. Amer. chem. Soc. *87*, 659 (1965); *J. Bayless, L. Friedman, J. A. Smith, F. B. Cook u. H. Shechter*: J. Amer. chem. Soc. *87*, 661 (1965).
227. Vgl. auch *S. J. Cristol u. J. K. Harrington*: J. org. Chemistry *28*, 1413 (1963).
228. Vgl. auch *P. B. Shevlin u. A. P. Wolf*: J. Amer. chem. Soc. *88*, 4262 (1966).
229. *Frey, H. M., u. I. D. R. Stevens*: Proc. chem. Soc. [London] *1964*, 144.
230. *Wiberg, K. B., u. J. M. Lavanish*: J. Amer. chem. Soc. *88*, 365 (1966).
231. *Cook, F., H. Shechter, J. Bayless, L. Fridman, R. L. Foltz u. R. Randall*: J. Amer. chem. Soc. *88*, 3870 (1966).
232. *Kirmse, W., u. K. H. Pook*: Chem. Ber. *98*, 4022 (1965).
233. — — *Angew. Chem.* *78*, 603 (1966).
234. Über eine photochemische Cyclopropylmethylumlagerung berichtet *M. J. Jorgenson*: J. Amer. chem. Soc. *88*, 3463 (1966).
235. *Barllett, P. D.*: Liebigs Ann. Chem. *653*, 45 (1962).

Literatur berücksichtigt bis Dezember 1966.

(Eingegangen am 7. Dezember 1966)

Das massenspektrometrische Verhalten quartärer Stickstoffverbindungen

Priv.-Doz. Dr. M. Hesse

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	608
1.1. Dealkylierungsreaktion	609
1.2. Thermischer Hofmann-Abbau	610
1.3. Substitutionsreaktion	610
2. Einfluß des Anions auf die Art der Dequartärisierungsreaktion	611
3. Quartäre Verbindungen, die beim Erhitzen im Massenspektrometer bevorzugt dealkyliert werden	614
3.1. Indolalkaloide	615
3.2. Isochinolinalkaloide	618
3.3. Markierung tertiärer N-Methyl-Verbindungen	621
4. Die thermische Hofmann-Abbau-Reaktion	625
4.1. Derivate von Indolalkaloiden	625
4.1.1. ϵ_2 -Dihydromavacurin-methochlorid	625
4.1.2. Schizozysin-methofluorid	629
4.1.3. Thermisch gebildete Hofmann-Basen von aspidosperminartigen Verbindungen	631
4.2. Der thermische Hofmann-Abbau bei quartären Isochinolinalkaloiden	633
4.2.1. „Monomere“ Isochinolinalkaloide	633
4.2.2. „Dimere“ Isochinolinalkaloide	636
5. Thermische Substitutionsreaktion als Spezialfall der Dealkylierungsreaktion	636
6. Thermische Transmethylierungs- und Cyclisierungsreaktionen quartärer Stickstoffverbindungen	640
6.1. Thermische Transmethylierungsreaktionen	641
6.2. Thermische Cyclisierungsreaktionen	647
Zusammenfassung	649
Literatur	649

1. Einleitung

Die massenspektrometrische Analyse wurde erfolgreich zur Untersuchung zahlreicher organisch-chemischer Verbindungen angewendet (s. Zusammenfassungen (1–5)). Besonders umfangreiche Arbeiten erschienen auf dem Gebiete der Alkaloide (3, 6). Der großen Gruppe *quar-*

tärer Stickstoffverbindungen (vgl. z. B. (6, 7)) hingegen ist bisher von seiten der Massenspektrometrie fast keine Beachtung geschenkt worden. Unsere massenspektrometrischen Experimente an Verbindungen aus dieser Substanzklasse haben bewiesen, daß auch hier sehr interessante und für die Strukturanalyse wichtige Ergebnisse erzielt werden können. Allerdings zeigte es sich, daß man aus dem Massenspektrum einer quartären Verbindung entgegen der üblichen Praxis nicht das Molekularion der zu untersuchenden Probe direkt bestimmen kann. Es ergibt sich vielmehr erst durch Addition der Molekulargewichte der (zwei) thermischen Zersetzungsprodukte, wie im folgenden gezeigt wird¹.

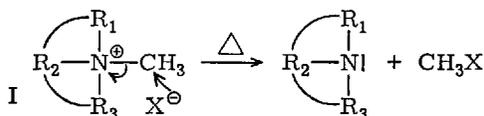
Zur Aufnahme der Massenspektren organischer Verbindungen muß die Probe bei maximal ca. 400°C einen Mindestdampfdruck von 10⁻⁶ Torr haben. Die Mehrzahl aller organischen Substanzen erreicht diesen Druck meistens weit unter der genannten Maximaltemperatur. Voraussetzung dazu ist jedoch, daß die zum Herauslösen der Molekeln aus dem Molekülgitter und die zur Überführung in die Gasphase erforderliche thermische Energie klein ist gegenüber derjenigen, die zur thermischen Spaltung der Molekeln führt. In diesen Fällen ist es nicht schwer, das Molekulargewicht der Substanz massenspektrometrisch zu bestimmen.

Demgegenüber sind quartäre Stickstoffverbindungen Salze, die in Ionen-gittern kristallisieren. Die Überführung eines Salzes in die Dampfphase ist nicht ohne Umwandlung des Salzes in Neutralteilchen erreichbar². Diese thermische Umwandlung in Neutramoleküle geschieht nach bestimmten Gesetzen, die es gestatten, Rückschlüsse auf das Formelgewicht des betreffenden Salzes zu ziehen.

Quartäre Stickstoffverbindungen der allgemeinen Formel I (X = Halogen), können auf drei Weisen in Neutramoleküle umgewandelt werden.

1.1. Dealkylierungsreaktion

Das Anion greift an der Alkylgruppe des quartären Stickstoffatoms unter Bildung von tertiärem Amin (Norbase) und Alkylhalogenid an:

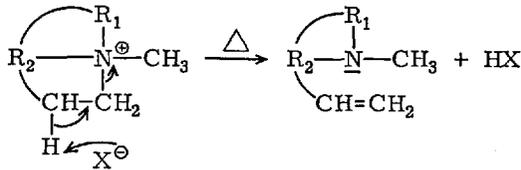


¹ Über die Massenspektren von Hydrosalzen organischer Stickstoffverbindungen wurde verschiedentlich berichtet. Diese werden thermisch in die freien Basen und die Säuren zerlegt und unabhängig voneinander im Massenspektrometer ionisiert, vgl. (8).

² Bei eingeschalteter Beschleunigungsspannung jedoch ohne Elektronenbeschuß ist der Nachweis geladener Teilchen bei der Untersuchung quartärer Stickstoffverbindungen im Massenspektrometer nicht möglich.

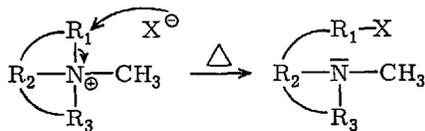
1.2. Thermischer Hofmann-Abbau

Das Anion greift an einem zum quartären Stickstoffatom β -ständigen Wasserstoffatom an, wobei ein tertiäres Amin (Hofmann-Base) und Halogenwasserstoff gebildet werden:



1.3. Substitutionsreaktion

Das Anion greift einen anderen C-Substituenten des quartären Stickstoffs an, wodurch eine tertiäre Base entsteht, die das Anion enthält (9):



Die Reaktionen 1.1. und 1.3. sind nucleophile Substitutionsreaktionen, die sich nur bezüglich des Angriffszentrums unterscheiden. 1.3. ist ein Spezialfall der Reaktion 1.1.

Die Unterscheidung der drei Reaktionstypen ist auf Grund der Produktenanalyse massenspektrometrisch sehr einfach. Im Falle 1.1. wird aus dem Kation (K^+) die Norbase (K^+ -Alkylrest) gebildet. Letztere ist um 15 Masseneinheiten (u) leichter als es das Formelgewicht des Kations angibt, falls der Alkylrest Methyl ist. Die Hofmann-Base hingegen ist nur um 1 u leichter als K^+ (Abspaltung eines Protons), und das Substitutionsprodukt entspricht massenmäßig dem Formelgewicht des Salzes ($\text{K}^+ + \text{A}^-$). Die Hofmann-Base ist also um 14 u schwerer als die Norbase (Alkyl = Methyl). Auf der anderen Seite lassen sich auch bei den thermisch entstandenen „Anionenderivaten“ Unterschiede zwischen den drei Reaktionstypen erkennen. Das bei der Demethylierungsreaktion entstehende CH_3X ist um 14 u schwerer als das HX des Hofmann-Abbaus. Bei der Substitutionsreaktion ist das „Anionenderivat“ identisch mit dem Folgeprodukt des Kations. Gewöhnlich liegen die Molekulargewichtspeaks der Anionenderivate in einem Massenbereich, in dem auch starke Signale der Fragmentionen der Amine wahrgenommen werden, was – so könnte man denken – Anlaß zu Verwechslungen gäbe. Eine solche ist jedoch nicht möglich. Die Peaks für HF^+ und CH_3F^+

werden bei m/e 20 bzw. m/e 34 beobachtet, also bei Massenzahlen, die im allgemeinen bei organischen Verbindungen nicht besetzt sind. Chlor und Brom stellen Isotopengemische dar ($^{35}\text{Cl} : ^{37}\text{Cl} = 75,529 : 24,471$; $^{79}\text{Br} : ^{81}\text{Br} = 50,537 : 49,463$ (10)); ihre Wasserstoff- bzw. Methyl-Derivate sind also leicht auf Grund des Isotopenverhältnisses zu ermitteln. Der Massendefekt bei Jod und Brom bewirkt eine Trennung der entsprechenden Peaks von den bei gleichen Massenzahlen auftretenden „CHNO“-Spitzen, so daß bei den korrespondierenden Massenzahlen Dubletts erscheinen. Dennoch vorhandene Zweifel lassen sich durch Aufnahme von 14-eV-Spektren leicht zerstreuen. Bei den Spektren niedrigerer Elektronenenergie werden die Molekularionenpeaks gegenüber den Fragmentationenpeaks bevorzugt, was auch ein stärkeres Hervortreten von Spitzen dieser Halogenderivate gewährleistet.

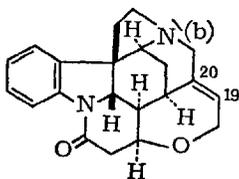
Die Addition der Massen der Norbase und von CH_3X bzw. der der Hofmann-Base und HX ergibt das Formelgewicht des untersuchten Salzes.

2. Einfluß des Anions auf die Art der Dequartärisierungsreaktion (11)

Hier wird der Einfluß des Anions X^- auf die Art der Tertiärisierungsreaktion untersucht. Es sei vorausgeschickt, daß es grundsätzlich möglich ist, daß alle drei Reaktionen beim Verdampfen eines Salzes in der Ionenquelle eines Massenspektrometers nebeneinander ablaufen können. Bei einem gegebenen Kation und freier Wahl des Anions haben wir jedoch bis jetzt die Dequartärisierungsreaktion durch Substitution (1.3.) nur selten beobachten können, so daß zunächst nur Demethylierungsreaktion und Hofmann-Abbau diskutiert werden.

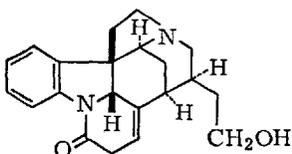
Untersucht wurden Salze, in denen die $\text{N}_{(b)}$ -Methoverbindungen von Strychnin (1), 19,20-Dihydrostrychnin (2), 19,20-Dihydro-isostrychnin-I (3) und von Yohimbin (4) als Kationen fungierten⁹. In diesen Fällen beobachteten wir praktisch nur Dealkylierungs(DR)- und Hofmann-Abbau(HR)-Reaktionen. Bei der Dealkylierungsreaktion werden die entsprechenden Norbasen mit den Molekulargewichten 334 (1), 336 (2), 336 (3) und 354 (4) registriert, während die Molekularionen der entsprechenden Hofmann-Basen bei m/e 348, 350, 350 bzw. 368 angezeigt werden. Fanden wir, daß die Strukturen der Norbasen mit denen der unmethy-

⁹ Die Kationen wurden deshalb gewählt, weil sie im Zusammenhang mit laufenden massenspektrometrischen Untersuchungen von Indolalkaloiden stehen und weil die thermischen Abbauege leicht unterscheidbar sind. Über die im Gang befindlichen Untersuchungen anderer quartärer Ammoniumsalze wird an anderer Stelle berichtet werden.

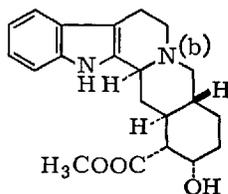


Strychnin (1)

19,20-Dihydrostrychnin (2)



19,20-Dihydro-isostrychnin-I (3)



Yohimbine (4)

lierten Verbindungen identisch sind (vgl. Kap. 3), so haben wir über diejenigen der thermisch gebildeten Hofmann-Basen der vier erwähnten Kationen keine Informationen; theoretisch gibt es pro Verbindung mindestens drei Möglichkeiten⁴.

Von den Alkaloiden (1) bis (4) wurden die Methojodide bereitete und aus diesen durch Anionenaustausch die anderen Methosalze (Tab. 1) hergestellt⁵. Alle Verbindungen ließen sich durch Kristallisation reinigen (17). Die Kristalle wurden direkt in die Ionenquelle eines MS-9-Massenspektrometers eingeschleust. Die Messungen erfolgten bei Ionenquellentemperaturen von 200–400°C⁶. Die in Tab. 1 angegebenen Verhältniszahlen (DR/HR) erhielten wir durch Division der Peakhöhen (in cm) der Molekularionen von Nor- und Hofmann-Basen⁷, ihre Reproduzierbarkeit scheint ca. ±50 % zu sein.

⁴ Unter normalen Hofmann-Bedingungen gibt das Methosalz von Strychnin neben Strychnin das Methoxymethyl-dihydro-neostrychnin (Substitution). Das Methosalz von 19,20-Dihydrostrychnin liefert hingegen die zwischen N(b) und C(3) und zwischen N(b) und C(21) geöffnete, normale Hofmann-Base, vgl. (12). Es ist zu erwarten, daß sich die gleichfalls an C(19,20) hydrierten Strychnin-Abkömmlinge (2) und (3) ähnlich verhalten. — Über die Hofmann-Basen von (4) scheint nichts näher bekannt zu sein.

⁵ Aus den freien Basen wurden die Methojodide durch Fällung mit Methyljodid aus Benzol-Chloroform (1, 2, 3) bzw. Aceton (4) bereitet (17).

⁶ Bezüglich der Aufnahmetechnik vgl. (9).

⁷ Statistische Korrekturen für die verschiedene Zahl von möglichen Reaktionsstellen sind nicht angebracht worden.

Das massenspektrometrische Verhalten quartärer Stickstoffverbindungen

Tabelle 1. Logarithmen der DR/HR-Verhältnisse der Methosalze von Strychnin (1), 19,20-Dihydrostrychnin (2), 19,20-Dihydro-isostrychnin-I (3) und Yohimbin (4)

Anionen	(1)	(2)	(3)	(4)
F ⁻	0,49	-0,19	-0,70	-0,15
Cl ⁻	1,61	1,09	0,05	0,49
Br ⁻	1,93	1,78	0,46	1,16
J ⁻	2,21	1,85	1,09	1,39
OCN ⁻	0,46	-0,40	-0,52	0,29
SCN ⁻	0,75	1,14	1,05	1,09
NO ₃ ⁻	0,78	0,26	0,20	0,93
ClO ₄ ⁻	0,88	0,34		0,52
SO ₄ ²⁻	1,04	0,51	0,53	1,02
SO ₄ H ⁻	1,38	0,87		
HCOO ⁻	0,11			-0,08
CH ₃ COO ⁻	0,45	-0,68	-0,19	0,00
FCH ₂ COO ⁻	0,15			0,18
(COO) ₂ ²⁻	0,41			0,56
CH ₃ COCOO ⁻	0,67			0,15
⁻ OOC(CHOH) ₂ COO ⁻	0,94			

Halogenide: Bei den untersuchten Alkaloid-methohalogeniden nimmt das DR/HR-Verhältnis beim Übergang vom Jodid zum Fluorid um den Faktor 40 bis 100 ab. Entsprechend den beiden Reaktionstypen treten als weitere Abbauprodukte CH₃X und HX auf. Die CH₃X/HX-Verhältnisse sind bei den gewählten Aufnahmebedingungen mit den DR/HR-Relationen nur sehr bedingt zu vergleichen (11).

Der Logarithmus der Geschwindigkeitskonstanten von S_N2-Reaktionen ist proportional der Nucleophilie des Anions. Bei der Hofmann-Elimination besteht eine ähnliche Beziehung zwischen dem Logarithmus der Geschwindigkeitskonstanten und dem pK_a-Wert, der zum Anion konjugierten Säuren. Von den Halogeniden ist das Jodid-Ion das stärkste Nucleophil, das Fluorid-Ion hingegen die weitaus stärkste Base.

Falls diese an Lösungen ermittelten Resultate auch auf den festen Zustand oder die Schmelze – Zustände, wie sie bei der Zersetzung von Alkaloidsalzen im Massenspektrometer herrschen – übertragbar sind, so läßt sich die Abhängigkeit des DR/HR-Verhältnisses von der Natur des Halogenid-Ions ohne weiteres verstehen: Die Dealkylierungsreaktion würde als S_N2-artige mit der Hofmann-Reaktion als E2-artige Reaktion konkurrieren.

Neben den erwähnten Salzen wurden noch viele andere quartäre Methohalogenide untersucht. Stets stellte sich heraus, daß DR/HR mit stei-

gender Ordnungszahl des Halogenid-Ions stark zunimmt. Die Größe des DR/HR-Verhältnisses hängt natürlich auch vom Kation ab. Die in Tab. 1 angeführten Werte sind typisch.

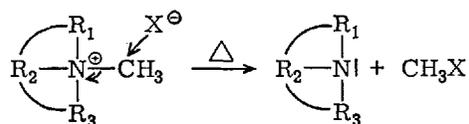
Komplexe Anionen: Bei den Salzen mit komplexen Anionen, mit Ausnahme der Rhodanide, können die Sekundärprodukte HX und CH₃X massenspektrometrisch nicht mehr eindeutig nachgewiesen werden. Es ist daher unmöglich zu entscheiden, ob die Anionen selbst oder Zersetzungsprodukte derselben als Nucleophile wirken. Die in Tab. 1 bei den betreffenden Anionen angegebenen DR/HR-Relationen können somit nur scheinbare sein. Problematisch sind die angegebenen Werte für Perchlorat und Nitrat. Es konnte bisher nicht festgestellt werden, ob die nachgewiesenen thermischen Reaktionen ausschließlich von den eingesetzten oder, was auch möglich erscheint, teilweise von neuen, thermisch gebildeten Anionen bewirkt werden.

Anionen organischer Säuren: Die in Tab. 1 genannten Salze mit organischen Anionen verhalten sich hinsichtlich der DR/HR-Relation etwa wie die Fluoride. Die Salze sind häufig wenig stabil und in reiner Form schwierig zu gewinnen. Auch sind die Fragmente der organischen Anionen oft mit Fragmenten der Kationen identisch oder überlagern sich mit diesen. Die Untersuchung von Alkaloidsalzen mit organischen Anionen ist vom massenspektrometrischen Gesichtspunkt deshalb wenig attraktiv. Aus ähnlichen Gründen fallen p-Toluolsulfonate, Tetraphenylboranate und Pikrate aus.

So zeigt es sich, daß bei der massenspektrometrischen Analyse unbekannter quartärer Stickstoffverbindungen vorzugsweise zwei Anionen empfehlenswert sind, nämlich das Jodid, welches hauptsächlich die Demethylierungsreaktion gibt, und das Fluorid, durch welches sich der Hofmannsche Abbau erzielen läßt. Alle übrigen Anionen lassen keine andersartigen Reaktionen erwarten.

3. Quartäre Verbindungen, die beim Erhitzen im Massenspektrometer bevorzugt dealkyliert werden

Das allgemeine Reaktionsprinzip, welches dieser Dequartärisierungsreaktion zugrundeliegt, ist, wie bereits erwähnt, das folgende:



Das massenspektrometrische Verhalten quartärer Stickstoffverbindungen

Dabei ist X vorzugsweise J (vgl. Kap. 2). Es ist zu erwarten, daß die beiden Reaktionsprodukte CH_3X und die Norbase nun nach der Ionisierung Massenspektren ergeben, die sich überlagern. Das Massenspektrum der Norbase sollte, vom überlagerten Spektrum des Methylhalogenids abgesehen, identisch sein mit demjenigen des nichtmethylierten Amins. Das ließ sich tatsächlich in allen bisher untersuchten Fällen feststellen.

3.1. Indolalkaloide, vgl. (6, 9)

Tab. 2 gibt eine Liste von Quartärsalzen, die im Massenspektrometer unter den angewendeten Bedingungen⁶ fast ausschließlich am $\text{N}_{(b)}$ -Atom demethyliert werden (Reaktionstyp 1.1.). Zum Vergleich haben wir die Massenspektren der entsprechenden Norverbindungen unter gleichen Bedingungen aufgenommen, jedoch bei einer der leichteren Flüchtigkeit Rechnung tragenden niedrigeren Verdampfungstemperatur. Tab. 2 zeigt die Ionenquellentemperaturen der Alkaloidpaare.

Tabelle 2. *Ionenquellentemperaturen*⁸

Verbindung	Formel	Ionenquellen-Temp. [°C]	Ionenquellen-Temp. [°C] Norbase
Strychnin-methojodid	vgl. (1)	350	280
19,20-Dihydrostrychnin-methojodid	vgl. (2)	400	260
19,20-Dihydro-isostrychnin-methojodid	vgl. (3)	410	260
Melionin-A-jodid	(5)	350	240
Isoreserpilin-methojodid	(6)	320	260
Alkaloid AD-IV-methojodid	(7)	380	240
Macusin-B-jodid	(8)	390	260
Lochneram-jodid	(9)	350	270

Alle in Tab. 2 angeführten Verbindungen zeigen gleiche Massenspektren wie die dazugehörigen Norverbindungen. Zusätzlich treten noch, wie erwartet, die Peaks bei m/e 127 (J^+) und m/e 142 (CH_3J^+) auf, deren Identifizierung auf Grund des Massendefektes leicht möglich ist. Zur Illu-

⁸ Die Angaben und der Vergleich von Ionenquellentemperaturen haben nur relativen Wert. Diese Temperaturen müssen mit demselben Gerät gemessen werden und sind nicht ohne weiteres auf andere Geräte des gleichen Typs oder anderer Fabrikate übertragbar. Wir haben bei der massenspektrometrischen Untersuchung einer speziellen Substanzprobe an anderen Massenspektrometertypen im Durchschnitt um 50 bis 100 °C tiefere Ionenquellen- bzw. Verdampfungstemperaturen gemessen, vgl. (15).

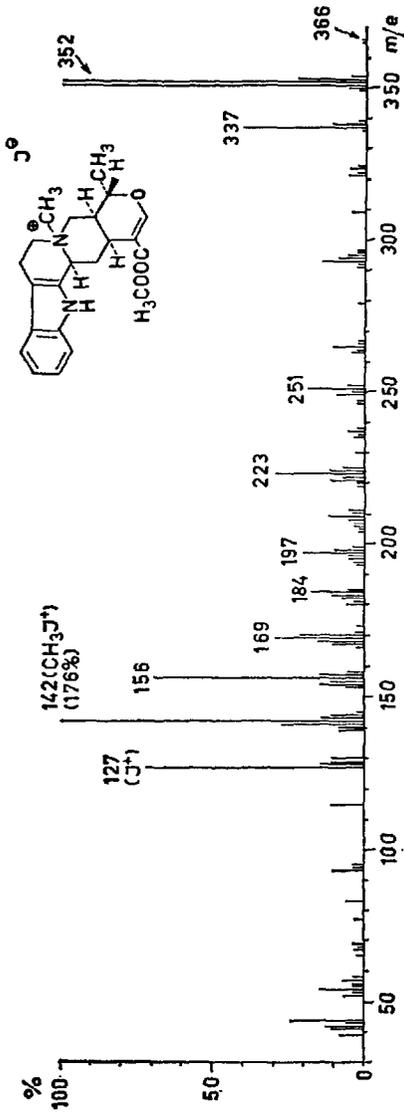


Abb. 1. Massenspektrum von Melinonin-A-jodid (5)⁹

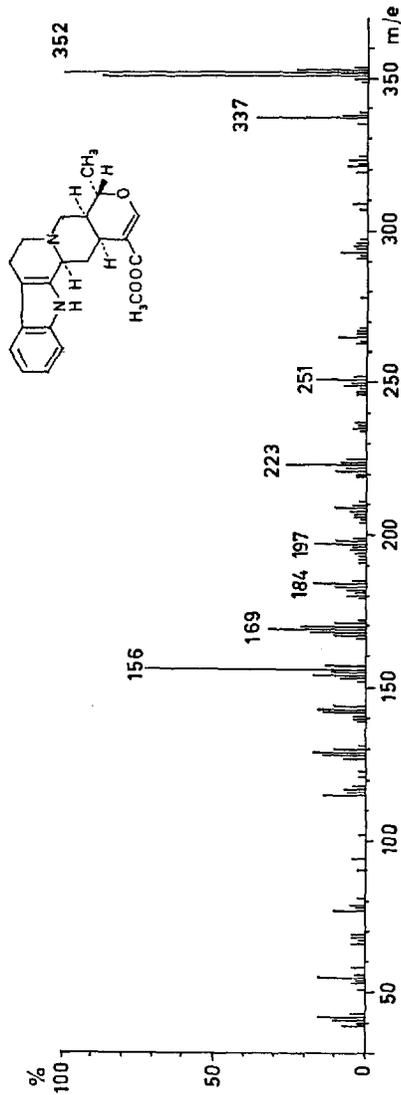
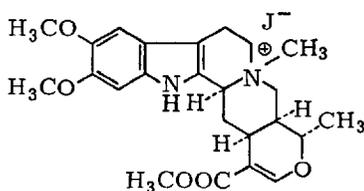
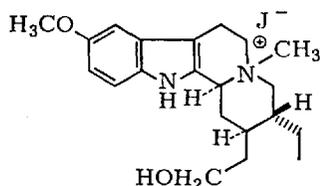


Abb. 2. Massenspektrum von Tetrahydroalstonin.

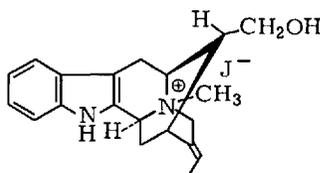
⁹ Bei den Massenspektren von Alkaloid-methojodiden treten gewöhnlich die Peaks m/e 127 (J⁺), 128 (HJ⁺) und m/e 142 (CH₃J⁺) als höchste Spitzen auf. Zum besseren Vergleich werden diese Signale nicht als Bezugspeaks gewählt.



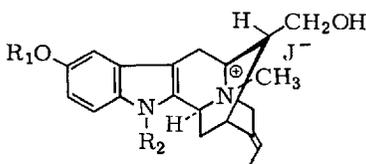
Isoreserpilin-methojodid (6)



Alkaloid AD-IV-methojodid (7)



Macusin-B-jodid (8)



9: $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, Lochneram-jodid

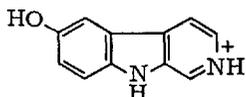
10: $R_2 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$

11: $R_1 = R_2 = \text{H}$

stration ist in Abb. 1 das Massenspektrum von Melinonin-A-jodid (5) (14) und in Abb. 2 das der entsprechenden Norbase, Tetrahydroalstonin, angegeben. In diesem Beispiel treten praktisch keine Intensitätsunterschiede in den Spektren der quartären und tertiären Base auf. Solche können aber erwartet werden, da die Ionenquellentemperaturen bei der Aufnahme quartärer und tertiärer Verbindungen durchschnittlich um 130°C differieren (vgl. Tab. 2). Die von uns bisher festgestellten Unterschiede bewegen sich jedoch in bestimmten Grenzen und haben in keinem Fall zu Fehlinterpretationen Anlaß gegeben.

Bewährt hat sich diese Methode bei der Strukturaufklärung der quartären Alkaloide aus *Pleiocarpa mutica* Benth. (16) und *Pl. tubicina* Pichon (17). Durch die Aufnahme der Spektren der Jodide dieser natürlichen Alkaloide war es möglich, drei Pflanzenbasen mit den bereits bekannten Verbindungen Hunterburnin- α - und Hunterburnin- β -methojodid und Huntrabrin-methojodid zu identifizieren und für ein anderes die Struktur eines $N_{(a)},N_{(b)}$ -Dimethylsarpagin-jodids (10) zu postulieren. Durch

direkte Vergleiche bzw. ergänzende chemische und physikalische Untersuchungen konnten diese Vermutungen erhärtet werden. Das Massenspektrum von $N_{(a)}, N_{(b)}$ -Dimethylsarpagin-jodid z. B. erwies sich als Additionsspektrum von Methyljodid ($M^+ = 142$) und von $N_{(a)}$ -Methylsarpagin ($M^+ = 324$). Der Vergleich dieses Spektrums mit demjenigen von Sarpagin (11), welches bereits früher publiziert wurde (18), zeigt, daß der Charakter beider Spektren gleich ist, allerdings sind die intensivsten Peaks im Spektrum von (10) um 14 u nach höheren Massenzahlen verschoben. Da alle wichtigen Fragmentationen den Indol-Teil enthalten, besonders aber dasjenige der Masse 199 (a) liegt der Schluß nahe, daß



(m/e 199)

der einzige Unterschied zwischen beiden Verbindungen eine Methyl-Gruppe am Indol-Teil ist. Wie u. a. *Biemann* (7) zeigen konnte, ist es massenspektrometrisch nicht möglich, bei Indolalkaloiden zwischen einer ($N_{(a)}$)- CH_3 - und einer aromatischen (O)- CH_3 -Gruppe zu differenzieren. Die Zuordnung wurde durch die Analyse von UV- und NMR-Spektren getroffen (16).

Dieses Beispiel läßt deutlich erkennen, daß bezüglich der Vergleiche von Massenspektren quartärer Verbindungen selbstverständlich dieselben Methoden (shift technic) angewendet werden können, wie bei denjenigen tertiärer Verbindungen.

„Dimere“ diquartäre Indolalkaloide

Die bisherigen Untersuchungen an Vertretern dieser Verbindungsklasse lassen den Schluß zu, daß sich keine Abweichungen gegenüber den einfachen („monomeren“) Indolalkaloiden bezüglich des massenspektrometrischen Verhaltens ergeben. Berücksichtigt werden muß allerdings die zweimalige Demethylierung pro Molekül. So verliert z. B. das Curare-Alkaloid C-Curarin-I-dichlorid (δ) (Formelgewicht 666) thermisch zwei Mole CH_3Cl – die Dinorbase gibt sich durch einen sehr intensiven Molekulargewichtspeak bei m/e 566 zu erkennen. Das analoge Verhalten wurde auch bei Villalstonin-dimethiodid beobachtet (19).

3.2. Isochinolinalkaloide

Ähnlich wie bei den Indolalkaloiden wurden auch in der Reihe der weitverbreiteten Isochinolinalkaloide intensive massenspektrometrische Studien durchgeführt, vgl. u. a. (3, 20). Massenspektrometrische Unter-

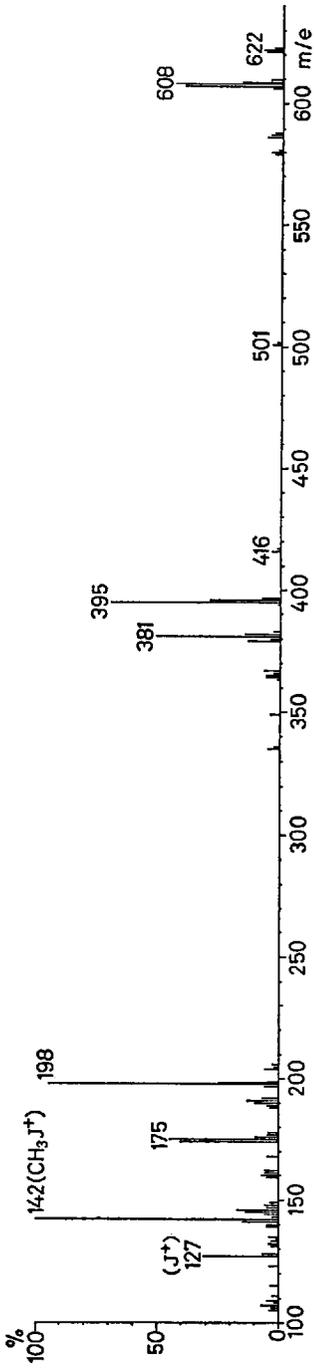


Abb. 3. Massenspektrum von Oxyacanthin-methyläther-dimethojodid.

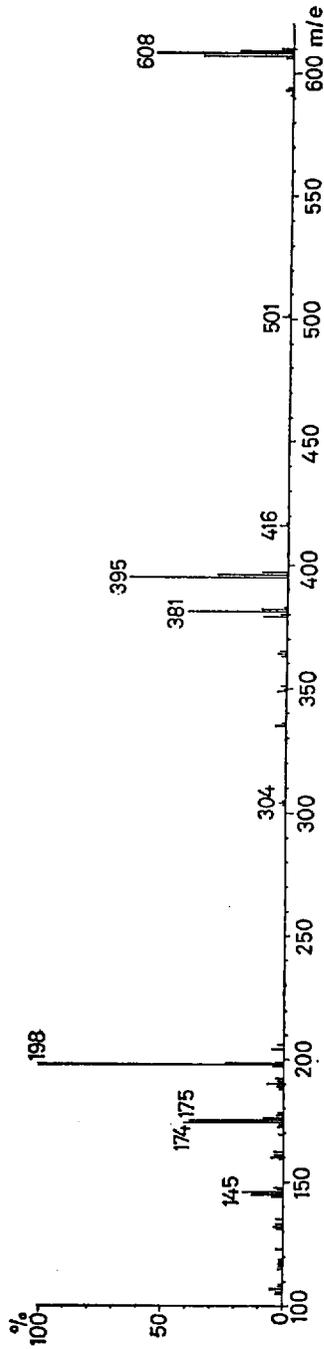


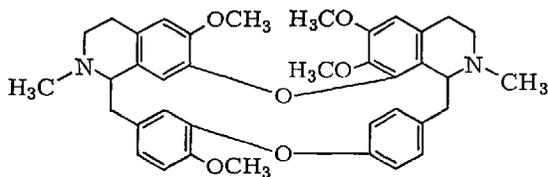
Abb. 4. Massenspektrum von Oxyacanthin-methyläther (12).

suchungen an den ebenfalls häufig natürlich vorkommenden quartären Vertretern, vgl. z.B. (7), (+)-Tembetarin (21), Magnoflorin (22), Lotusin (23), (+)-N-Methyl-corydin (24), sind unseres Wissens bisher nicht unternommen worden, obwohl, wie gezeigt werden wird, auch hier ausgezeichnete Resultate zu erwarten sind.

Massenspektren der Methojodide „monomerer“ Isochinolinalkaloide liegen bisher nur in begrenzter Zahl vor. Beide, Papaverin- und Narcotin-methojodid, zeigen schon in einem relativ hohen Maße Peaks der thermisch entstandenen Hofmann-Basen. Auf sie soll an anderer Stelle (vgl. Kap. 4.2.) eingegangen werden.

Interessant sind die Spektren der „dimeren“ diquartären Isochinolinalkaloide. Ähnlich wie die bereits oben erwähnten „dimeren“ Indolalkaloide spalten auch diese thermisch zwei Mole CH_3J ab. Festgestellt wurden diese Erscheinungen bisher an mehreren Vertretern der Alkaloide vom Oxyacanthin-Typ und an Tubocurarin-dijodid. In Abb. 3 ist dem Spektrum von Oxyacanthin-methyläther-dimethojodid^{9a} das Spektrum der tertiären Base gegenübergestellt (Abb. 4). Die Unterschiede beider Spektren beschränken sich im wesentlichen auf die Spitzen des Spektrums von CH_3J bei m/e 142 und 127 in Abb. 3. Eine Diskussion über die Fragmentierungsmechanismen „dimerer“ Isochinolinalkaloide findet sich unter (25–27).

Das dimere, diquartäre d-Tubocurarin-dijodid (13), welches natürlich vorkommt, besitzt das Formelgewicht 624 (Kation) + 254 (2 J⁻). Im Massenspektrum erscheint der Molekulargewichtspeak bei m/e 594 ($\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{N}_2$), was einer zweimaligen Abspaltung von Methyljodid entspricht (vgl. Kap. 3.1.). Der intensivste Fragmentationpeak liegt bei m/e 298 ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}$). Dieser kann sowohl aus der oberen als auch aus der unteren Hälfte des Moleküls gebildet werden, Struktur (b) wäre eine Erklärungsmöglichkeit für diesen Peak¹⁰.

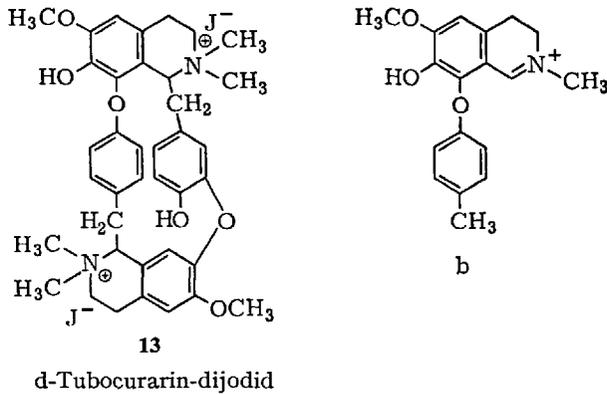


12

Oxyacanthin-methyläther

^{9a} Herrn Prof. *Knabe*, Saarbrücken, danken wir herzlich für die Überlassung einiger „dimerer“ Isochinolinalkaloide.

¹⁰ Das Fragmentierungsverhalten von Isochinolinalkaloiden und deren Methinen wird z. Zt. in unserem Laboratorium studiert (28).



Zusammen mit den Befunden über Massenspektren der Dimethoxyfluoride dieser Verbindungen (vgl. 4.2.) lassen sich in ausgezeichneter Weise Aussagen über die Konstitutionen natürlicher quartärer, dimerer Isochinolinalkaloide machen.

3.3. Markierung tertiärer N-Methyl-Verbindungen

Die bevorzugte thermische Demethylierung von Methojodiden kann man sich zur N-Markierung von zu untersuchenden N-Methyl-Verbindungen zunutze machen. Wird eine N-Methyl-Verbindung mit CD_3J quartärisiert, so entsteht das entsprechende N-Trideuteromethyl-N-methyl-Derivat als Jodid. Beim Pyrolysieren im Massenspektrometer kann der Angriff des Jodids sowohl an der CH_3 - wie auch an der CD_3 -Gruppe erfolgen. Das zu erwartende Reaktionsprodukt ist dann ein Gemisch aus der N-Methyl-Verbindung (Ausgangsmaterial) und der um 3 u schwereren N-Trideuteromethyl-Verbindung. Die Mengenverhältnisse beider Produkte können von sterischen wie auch von Isotopie-Effekten beeinflusst werden. Die Spektren der beiden Amine überlagern sich selbst und mit denjenigen von CH_3J und CD_3J . Da die Spektren der beiden Jodverbindungen und dasjenige der undeuterten Base bekannt sind, ist eine Analyse des gewonnenen Mischspektrums für die Interpretation der Fragmentierung sehr aufschlußreich. Alle Fragment-Ionen, die die betreffende N-Methylgruppe enthalten, sind im Spektrum des N-Trideuteromethyl-Derivates um 3 u verschoben. Dies soll durch Beispiele belegt werden.

Schizozysin-methin (**14**), ein Abbauprodukt des natürlichen Alkaloides Schizozysin (**29**), liefert bei der Behandlung mit CD_3J N_(b)-Trideuteromethyl-schizozysin-methin-jodid (**15**). Das Massenspektrum dieser Verbindung ist in Abb. 6 dargestellt. Der Peak bei m/e 350 entspricht dem

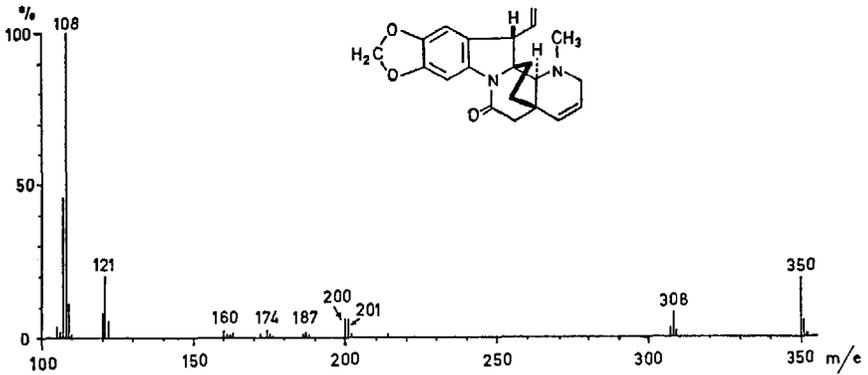


Abb. 5. Massenspektrum von Schizozigin-methin (14).

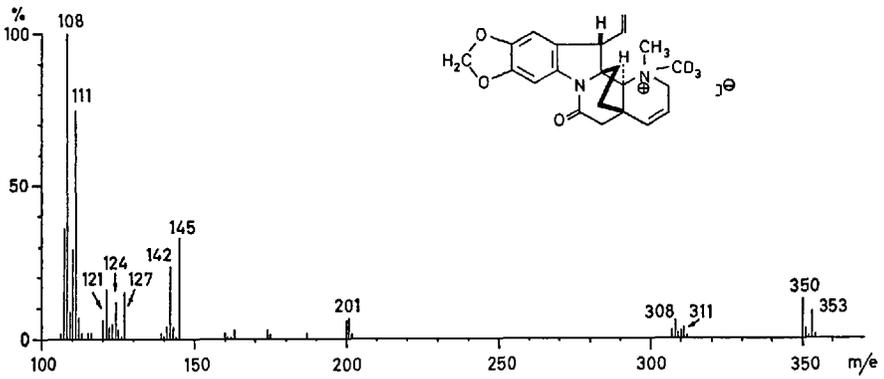
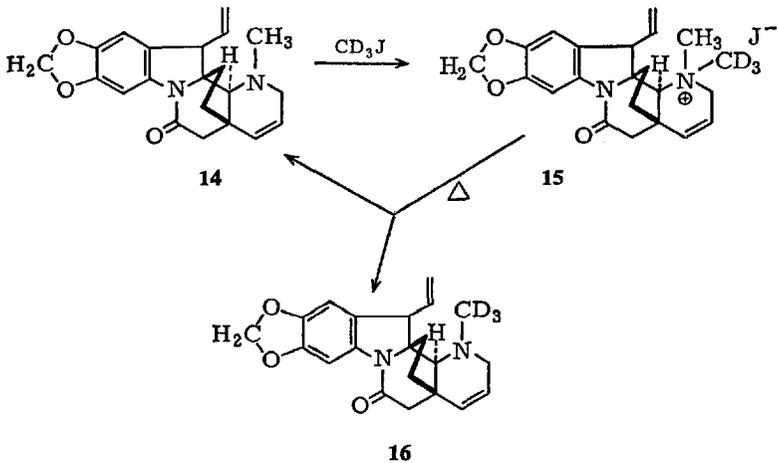


Abb. 6. Massenspektrum von $N(b)$ -Trideuteromethyl-schizozigin-methin-jodid (15).

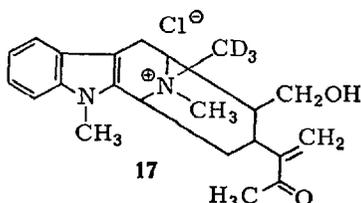


Molekular-Ion des Ausgangsmaterials (14), während derjenige bei m/e 353 der M^+ -Peak von $N_{(b)}$ -Trideuteromethyl- $N_{(b)}$ -desmethyl-schizozyginmethin (16) ist. Zwischen beiden Molekularionenpeaks besteht ein Massenunterschied von 3 u. Bei m/e 142 und 145 befinden sich die Molekularionenpeaks von CH_3J bzw. CD_3J . Wie aus dem Spektrum hervorgeht, ist in allen Fragment-Ionen, außer denjenigen der Massen 200 und 201, das $N_{(b)}$ -Atom zusammen mit der betreffenden Methylgruppe vorhanden. Die Fragmente m/e 200 und 201 enthalten somit als einzige das chromophore System. Dieses auf sehr einfache Weise hergestellte Präparat erleichterte wesentlich die Interpretation des Spektrums von (14) (30), Abb. 5.

Ein anderes Beispiel ergab sich im Zusammenhang mit der Strukturaufklärung des „dimeren“ Alkaloides Villalstonin (19, 31). $N_{(b)}$ -Trideuteromethyl-macrolin-chlorid (17) wurde außerhalb des Massenspektrometers

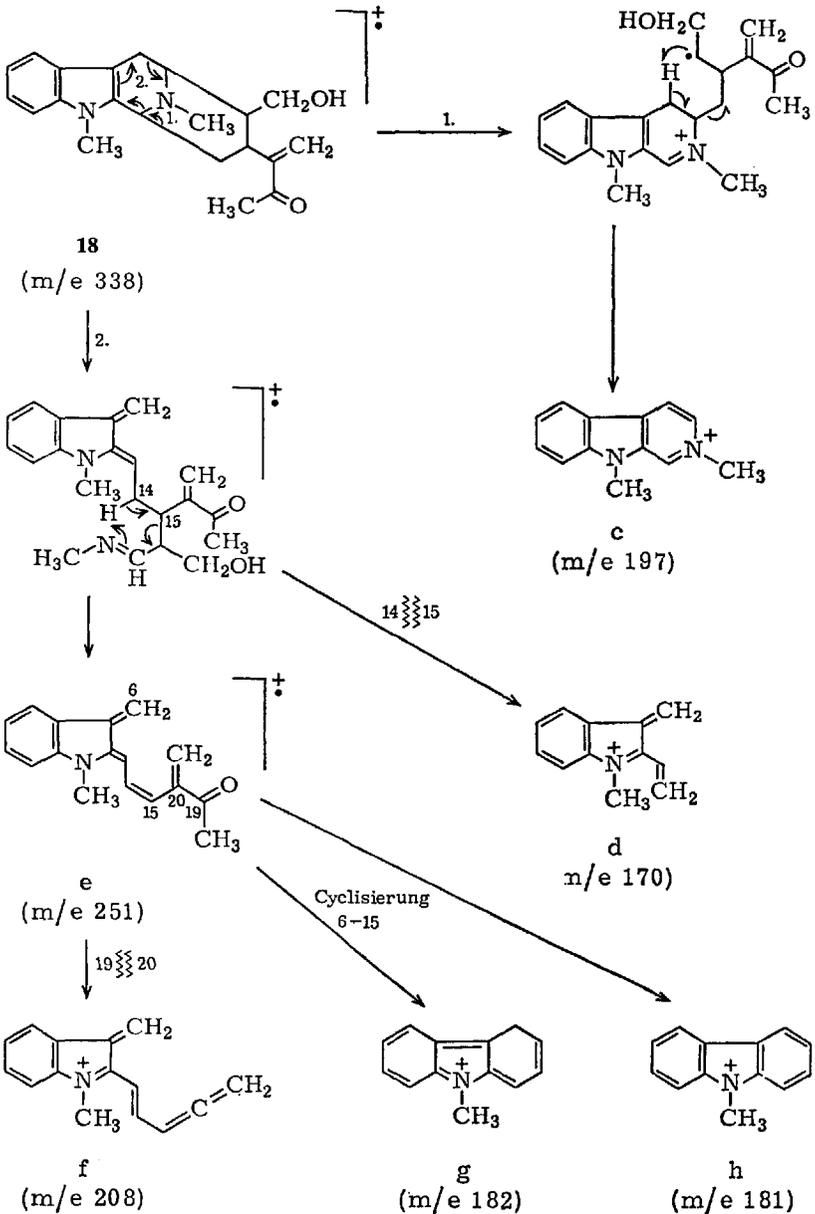
Tabelle 3. Gegenüberstellung der wichtigsten Peaks in den Massenspektren von Macrolin (18) und dem Pyrolysat von $N_{(b)}$ -Trideuteromethyl-macrolin-chlorid (17). In () relative Intensitäten in %

Fragmentstruktur	(18)	(17) ¹¹
M^+	338 (86)	338 (71) 341 (65)
$M^+ - H_2O$	320 (51)	320 (8) 323 (11)
(e)	251 (32)	251 (19)
(f)	208 (17)	208 (17)
(c)	197 (100)	197 (74) 200 (62)
(g)	182 (32)	182 (33)
(h)	181 (94)	181 (94)
(d)	170 (51)	170 (46)



¹¹ Um einen besseren Vergleich mit dem Massenspektrum der undeutierten Verbindung herzustellen, wurde der Peak m/e 181 = 94 % gesetzt.

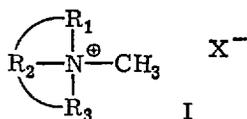
im Hochvakuum pyrolysiert und anschließend vom farblosen Sublimat ein Massenspektrum aufgenommen. Letzteres zeigt im Vergleich zum Massenspektrum der nicht deuteromethylierten Verbindung, Macrolin (18), daß nur drei Fragment-Ionen die N_(b)-Methylgruppe und damit



$N_{(b)}$ selbst enthalten; diese sind M^+ , $M^+ - H_2O$ und das Ion der Masse m/e 197 (c), vgl. Tab. 3. Den wichtigsten Bruchstücken wurden durch den Vergleich der Spektren von Derivaten des Macrolins und durch massenspektrometrische Bruttoformelbestimmung die Strukturen (c bis h s. S. 624) zugeteilt (19, 31).

4. Die thermische Hofmann-Abbau-Reaktion

Während bei der thermischen Dealkylierungsreaktion von quartären Stickstoffverbindungen des allgemeinen Typs (I)

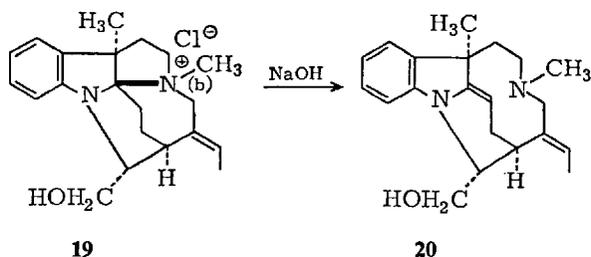


nur eine Möglichkeit zur Dealkylierung besteht, können unter günstigen Voraussetzungen (mindestens drei zum $-\text{N}^{\oplus}$ -Atom β -ständige, an verschiedenen C-Atomen haftende Wasserstoffe) prinzipiell drei Hofmann-Abbau-Reaktionen eintreten. Diese Zahl kann durch vinylog oder äthylog verlaufende Abbaureaktionen erhöht werden. Außerdem führen thermische Fragmentierungsreaktionen, die Stevenssche Ylid-Amin-Umlagerung und Cyclisierungen bisweilen zu Produkten, die auf Grund der oben (vgl. S. 610) angeführten Kriterien als „Hofmann-Basen“ zu deuten sind. In Kap. 6 wird ein Beispiel für eine thermische Reaktion gegeben, die mit einer Hofmann-Reaktion verwechselt werden kann. Zum Studium der thermischen Hofmann-Abbau-Reaktion war es deshalb sehr wichtig, Beispiele über den Verlauf dieser Reaktion zu sammeln und, wenn möglich, das Produkt des thermisch ausgeführten Abbaus mit demjenigen aus alkalischer Lösung bereiteten zu vergleichen. Es sei vorweggenommen, daß alle bisher untersuchten quartären Verbindungen die gleichen Reaktionsprodukte bei Anwendung der beiden verschiedenen Methoden lieferten.

4.1. Derivate von Indolalkaloiden

4.1.1. ϵ_2 -Dihydromavacurin-methochlorid

Ein Derivat des Alkaloides Mavacurin (32, 33), das ϵ_2 -Dihydromavacurin-methojodid (19), erleidet bereits in verdünnter, wässriger Natronlauge einen Abbau zur sogenannten α -Methylen-indolinbase (20) (32):



Wie bereits ausführlich dargelegt wurde (Kap. 2), eignen sich zum thermischen Hofmann-Abbau hauptsächlich die Fluoride und Chloride, während bei den Alkaloidbromiden und -jodiden bevorzugt die Dealkylierungsreaktion beobachtet wird. Das Massenspektrum (Abb. 7) von ϵ_2 -Dihydromavacurin-methochlorid (**19**) unterscheidet sich nur im Bereich von m/e 36 und 38 (HCl^+) von demjenigen der α -Methylen-indolinbase (**20**) (Abb. 8).

Aus der Übereinstimmung beider Spektren läßt sich ableiten, daß auch die entsprechenden Verbindungen gleiche Strukturen besitzen¹².

Zur Abklärung der wichtigsten Fragmentationenstrukturen aus der α -Methylen-indolinbase (**20**) wurden Derivate von ϵ_2 -Dihydromavacurin-methochlorid hergestellt und in quartärer Form massenspektrometrisch untersucht. In diesen Derivaten waren an den Positionen 16, 17, 22 bzw. 23 Deuteriumatome eingebaut. Das wesentliche Resultat dieser Untersuchungen sei im folgenden kurz skizziert¹³.

Die Abspaltung der Methylgruppe kann sowohl durch Spaltung der C(7)–C(22)- als auch der N_(b)–C(23)-Bindung erfolgen, was zu (j) bzw. (i) führt. Der massenspektrometrische Verlust von H_2O geschieht ausschließlich durch 1,2-Elimination (k) (gleichzeitiger Verlust von OH und C(16)–H, vgl. (35) und darin zitierte Arbeiten). Das entstehende Ion (k) (m/e 306) kann nun entweder Aethylen verlieren, was zu (l) (m/e 278) führt oder aber in (m) übergehen. (m) enthält im Falle der C(23)D₃-Verbindung noch 1 D, dieses steht mit der angegebenen Formulierung in Einklang. Bezüglich der Diskussion der anderen Spitzen vgl. (34).

¹² Das Massenspektrum von ϵ_2 -Dihydro-mavacurin-methojodid läßt im wesentlichen dasjenige der Demethylierungsbase erkennen (9). Durch massenspektrometrischen Vergleich mit deuterierten Derivaten konnte sichergestellt werden, daß ausschließlich die $-\text{N}_{(b)}-\text{CH}_3$ - und nicht, was auch noch möglich wäre, die C(7)– CH_3 -Gruppe thermisch abgespalten wird (34).

¹³ Die experimentellen Grundlagen dieser Fragmentierungsmechanismen (hochaufgelöste Fragmentationenpeaks und Verschiebungen der Spitzen in den Spektren von deuterierten Derivaten) sind in zwei Arbeiten enthalten: (9, 34).

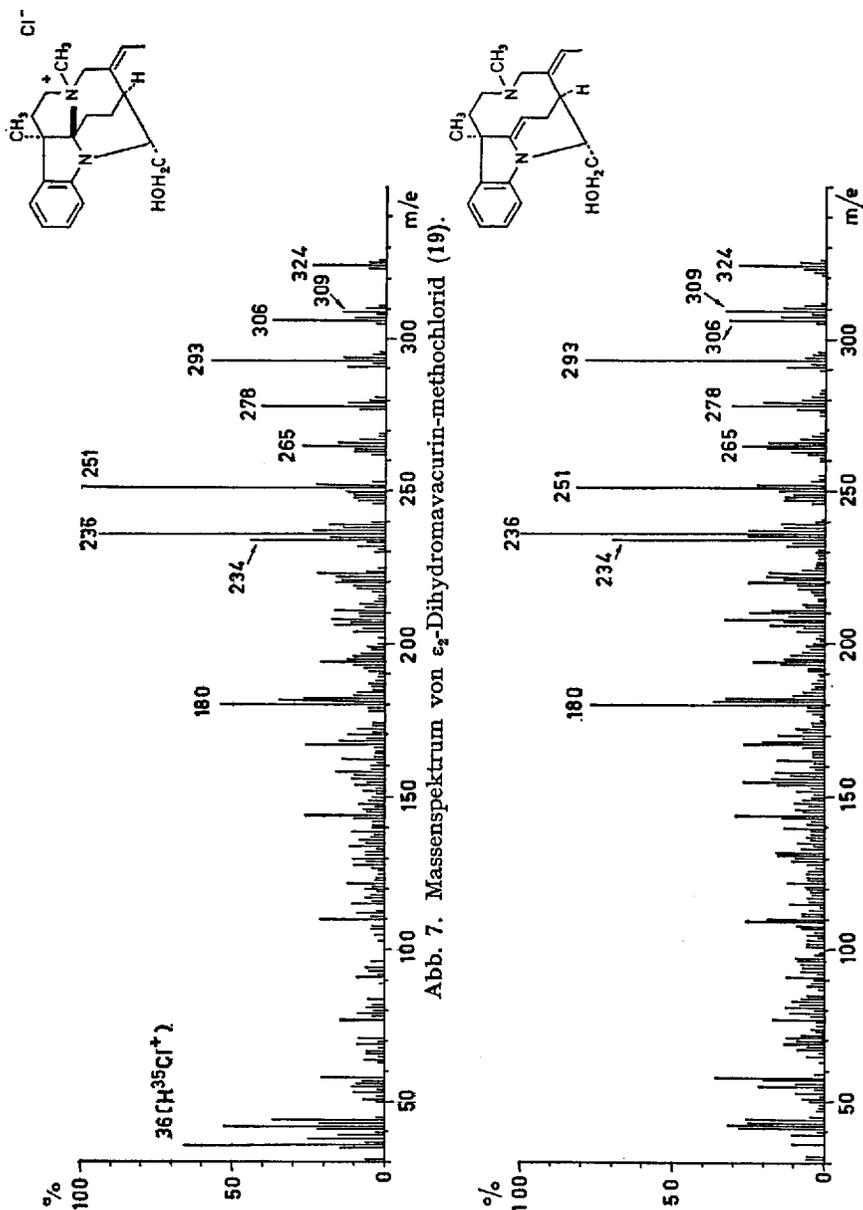
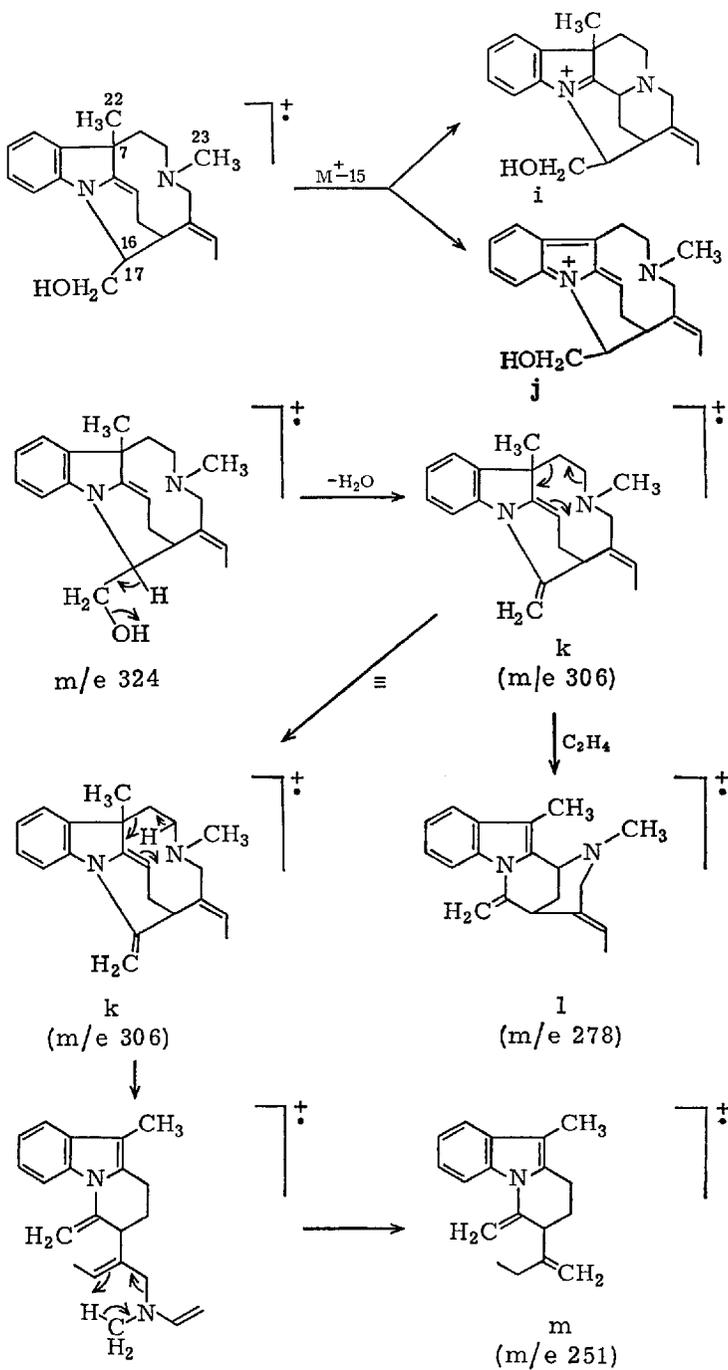


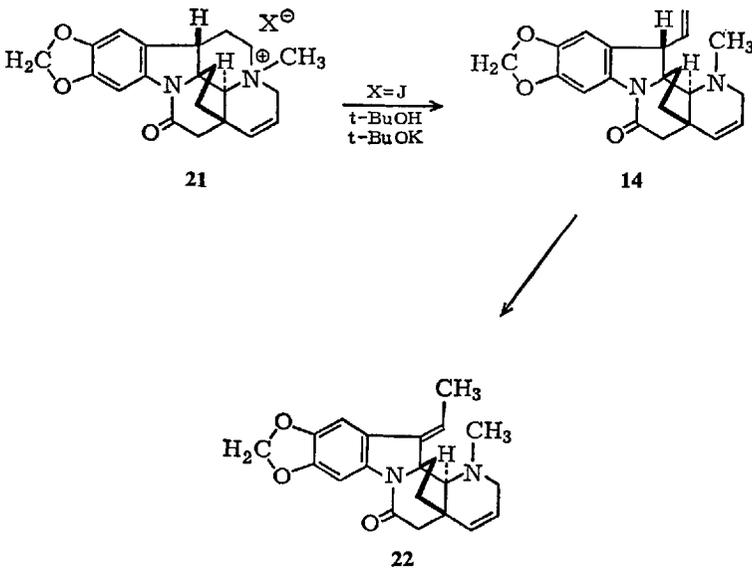
Abb. 8. Massenspektrum der α -Methylen-indolinbase (20).

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß – wie zu erwarten war – Deuterierungsexperimente zur Abklärung von Fragmentierungsmechanismen auch direkt an quartären Verbindungen unternommen werden können, wobei die Aussagekraft den gleichen Wert besitzt wie diejenige an tertiären deuterierten Derivaten.



4.1.2. Schizozygin-methofluorid

Beim Kochen des Methojodids von Schizozygin, einem Indolalkaloid aus *Schizozygia coffaeoides* (Boj.) Baill., mit tert.-Butanol/K.-tert.-butylat entstehen nebeneinander Schizozygin-methin (**14**) und Schizozygin-isomethin (**22**). Letzteres kann aus (**14**) durch Behandlung im gleichen Medium isomerisiert werden (29).



Während nun das Massenspektrum von Schizozygin-methochlorid ((**21**), $X = \text{Cl}$) (Abb. 10) die übereinander gelagerten Spektren von Schizozygin (Abb. 9) und Methylchlorid zeigt, erkennt man in demjenigen von Schizozygin-methofluorid ((**21**), $X = \text{F}$) (Abb. 11) die charakteristischen Peaks von Schizozyginmethin (**14**). Auf Grund auffallender Spitzen konnte eine thermische Isomerisierung von (**14**) in (**22**) ausgeschlossen werden (30). Während nun in Schizozygin selbst die Tendenz zu Fragmentierungen nur sehr gering ist – Aussagen über das Skelett sind praktisch nicht möglich – ist der Informationsgehalt im Spektrum von (**21**) ($X = \text{F}$) und damit (**14**) groß. Der folgende Fragmentierungsmechanismus konnte abgeleitet werden (30): Es entstehen drei kleinere Bruchstücke (o, p und q), wovon zwei den Piperidin- und eines den Indol-Teil enthalten.

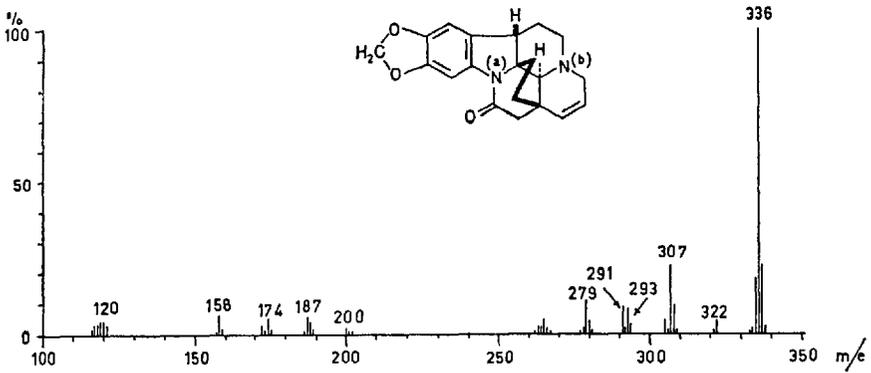


Abb. 9. Massenspektrum von Schizozigin.

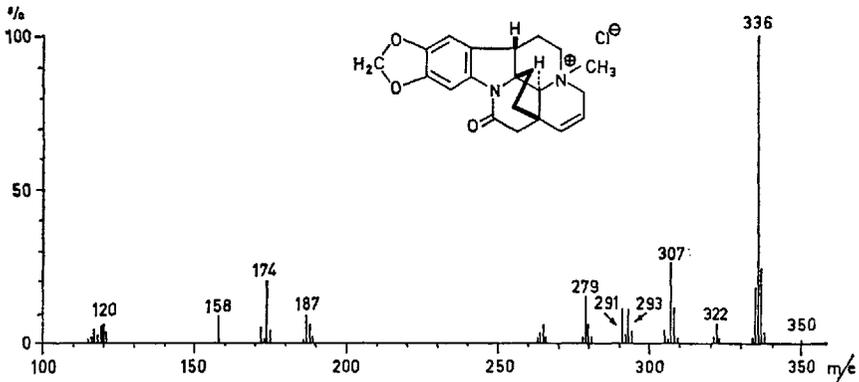


Abb. 10. Massenspektrum von Schizozigin-methochlorid ((21), $X = Cl$).

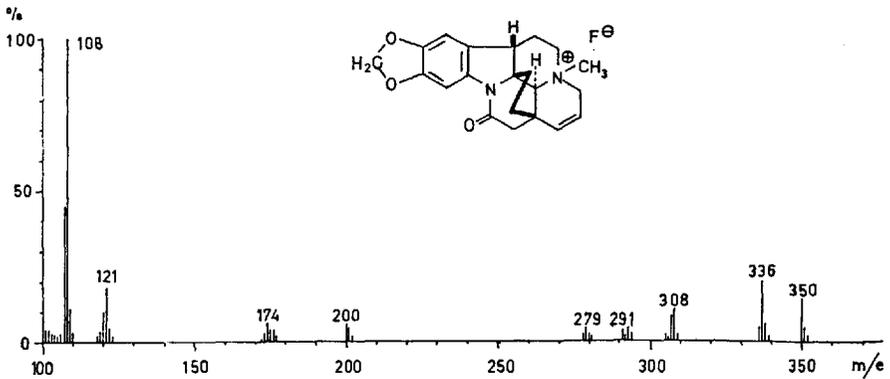
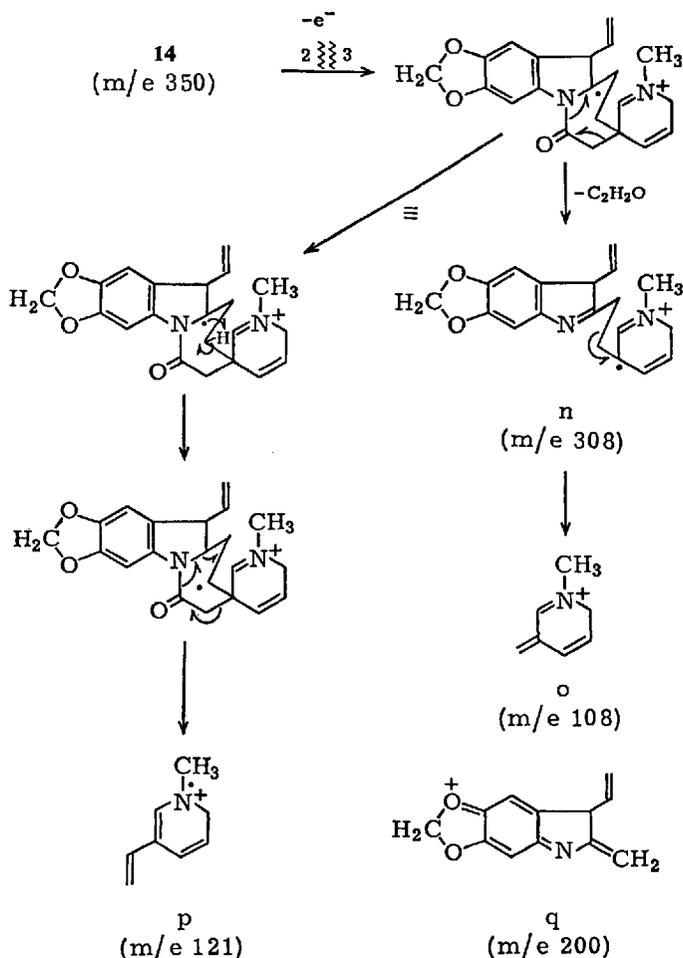


Abb. 11. Massenspektrum von Schizozigin-methofluorid ((21), $X = F$) (vgl. Abb. 5).

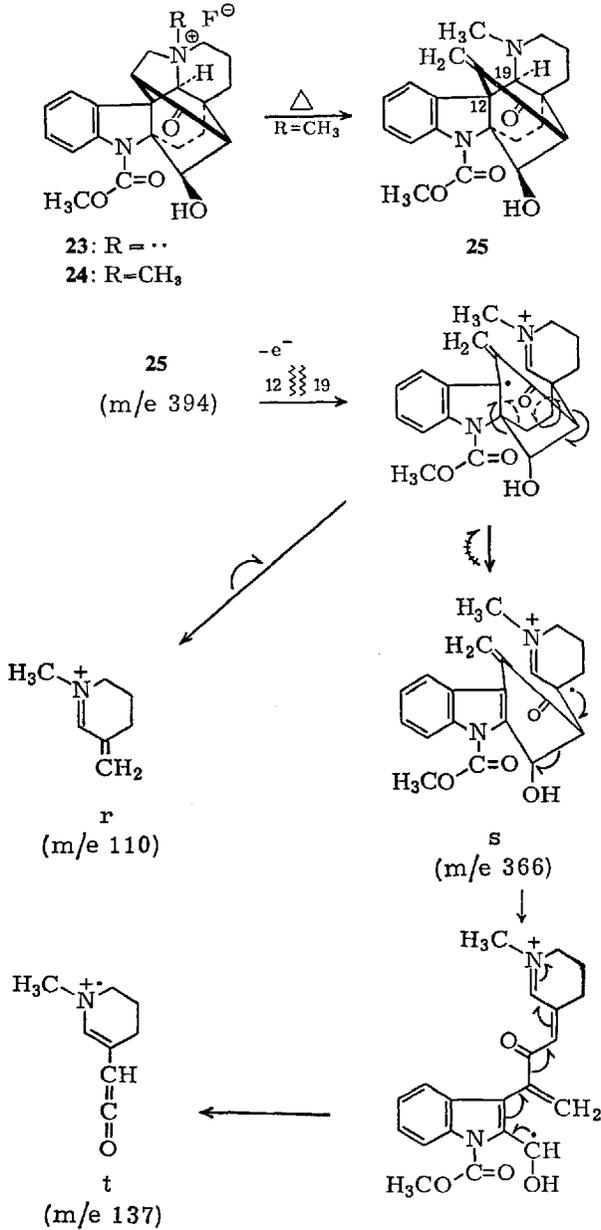
Das massenspektrometrische Verhalten quartärer Stickstoffverbindungen



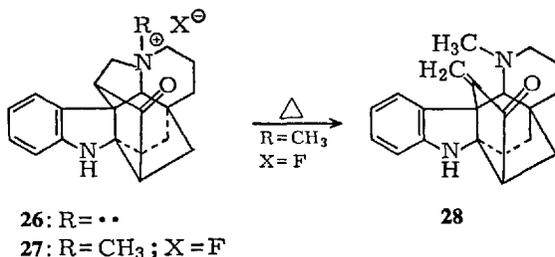
4.1.3. Thermisch gebildete Hofmann-Basen von aspidospermin-artigen Verbindungen

In der wohl größten Indolalkaloidgruppe, den Alkaloiden vom Typ des Aspidospermins, vgl. (6), gibt es einige Vertreter, deren Massenspektren ähnlich wie dasjenige von Schizozysin (4.1.2.) keine, oder nur sehr begrenzte Aussagen über die Molekülstruktur zulassen, was im Gegensatz zu den sonst klaren Fragmentierungswegen der übrigen Substanzen dieses Typs steht, cf. (1, 3). Zu den fast keine Fragmentierung zeigenden Verbindungen gehören das natürlich vorkommende Fruticosin (23) und das Cyclisierungsprodukt von Pleiocarpinin, nämlich Kopsanon (26).

Das Massenspektrum von *Fruticosin* gibt Auskunft über eine leicht verlaufende Methanolabspaltung sowie über den Verlust von CO und CHO. Die typische „Aspidospermin“-Fragmentierung jedoch bleibt aus. Diese



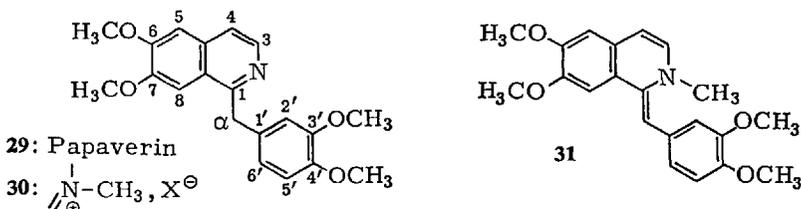
verläuft aber als Hauptreaktion im thermisch aus Fruticosin-metho-
fluorid (24) gebildeten Fruticosin-methin (25)¹⁴. Im Massenspektrum
von (25) ist m/e 110 ((r), $C_7H_{12}N$) der Basispeak. Andere wichtige Frag-
ment-Ionen erscheinen bei m/e 123 ($C_8H_{13}N$), 125 ($C_8H_{15}N$), 137 ((t),
 $C_8H_{11}ON$) und m/e 366 ((s), $C_{21}H_{22}O_4N_2$). Durch das Auftreten dieser Ionen
war es möglich, strukturelle Aussagen über Fruticosin selbst zu machen (36).
Auch beim zweiten Fall – Kopsanon – liegen ganz ähnliche Verhältnisse
vor. Der einzige intensive Peak im Spektrum dieser Verbindungen ist
derjenige des Molekularions (37–39). Demgegenüber erkennt man im
Massenspektrum des entsprechenden Methofluorids (27) charakteristische
Peaks des Piperidinteils der thermisch gebildeten Hofmann-Base
(28). Es konnte gezeigt werden, daß die Massenspektren der thermisch
und naßchemisch präparierten Basen (28), vom intensiven Peak bei
 m/e 20 (HF^+) in (27) abgesehen, völlig übereinstimmen, was die Identität
beider Präparate voraussetzt (39)¹⁵.



4.2. Der thermische Hofmann-Abbau bei quartären Isochinolinalkaloiden

4.2.1. „Monomere“ Isochinolinalkaloide

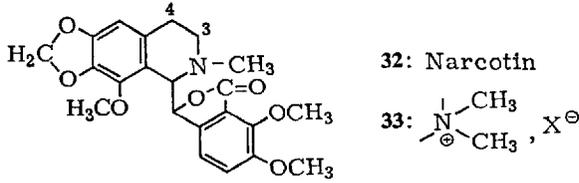
Wir haben die N-Methyl-Derivate von zwei Vertretern dieser Typen un-
tersucht, nämlich von Papaverin (29) und Narcotin (32).



Mit Ausnahme der Peaks bei m/e 127 (J^+) und 142 (CH_3J^+) ist das Mas-
senspektrum von N-Methyl-papaverinjodid ((30), $X = J$) mit demjenigen
von Papaverin (29) identisch. Abgesehen von der Abspaltung eines Was-

¹⁴ (25) wurde auch durch Behandlung von Fruticosin-methojodid mit
 Na_2CO_3 erhalten, vgl. (36).

¹⁵ Bezüglich des Fragmentierungsmechanismus vgl. (30).



serstoffatomes (vermutlich C(α)-H) und dem Verlust einer Methylgruppe (vermutlich einer Methoxy-methylgruppe) gibt das peakarme Spektrum von (29) (Abb. 12) keine weiteren Strukturinformationen. Demgegenüber erkennt man im Massenspektrum der thermisch gebildeten Hofmann-Base (31) aus N-Methyl-papaverin-fluorid ((30), X = F) neben dem um 14 u schwereren Molekular-Ion bei m/e 353 (C₂₁H₂₉NO₄)¹⁶ intensive Fragmentationenpeaks bei m/e 204 (C₁₂H₁₄NO₂) und m/e 151

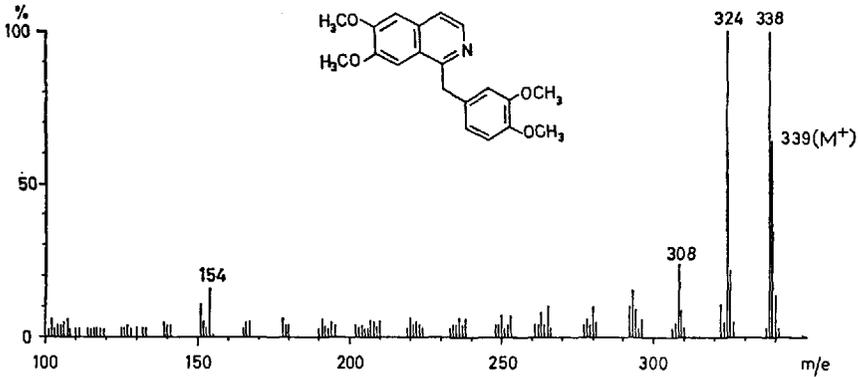


Abb. 12. Massenspektrum von Papaverin (29).

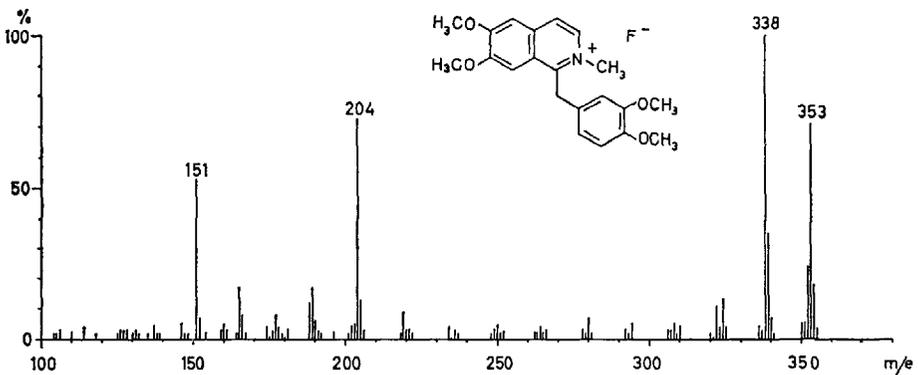
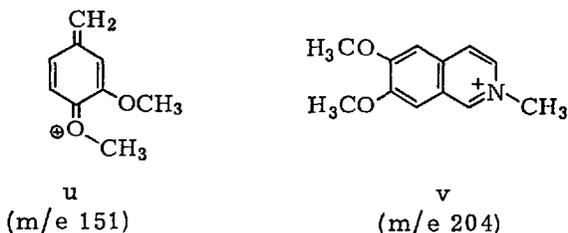


Abb. 13. Massenspektrum von N-Methyl-papaverinfluorid ((30), X = F).

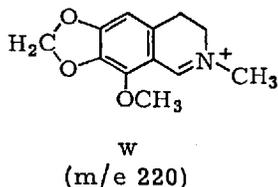
¹⁶ Die angegebenen Summenformeln wurden durch hochauflösende Massenspektrometrie bestimmt.

Das massenspektrometrische Verhalten quartärer Stickstoffverbindungen

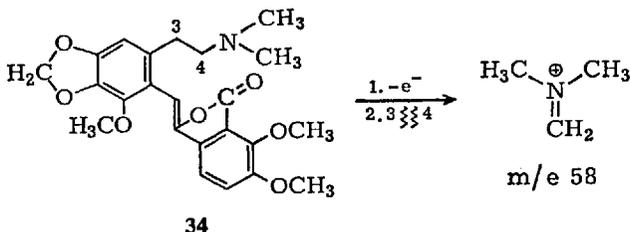
($C_9H_{11}O_2$) (vgl. Abb. 13). Wie aus der Bestimmung der genauen Masse dieser Ionen hervorgeht, entstammt eines dem stickstofffreien, das andere dem stickstoffhaltigen Teil der Molekel. Die Strukturen dieser beiden Ionen ergeben sich somit wahrscheinlich zu (u) (m/e 151) und (v) (m/e 204)¹⁶.



Im Massenspektrum von Narcotin (**32**) ist der Molekularionenpeak (m/e 413) sehr wenig intensiv (0,02 % bezogen auf den Basispeak des Spektrums m/e 220 = 100 %)¹⁷. Das Hauptfragment m/e 220 (w) erklärt sich durch den Bruch der zum Stickstoffatom α -ständigen Bindung. Die quartäre Base hingegen verhält sich ganz anders. Schon das Methojodid



zeigt in geringem Ausmaß Hofmann-Abbau, beim Methofluorid ((**33**), X = F) ist diese Art der Dequartärisierung fast ausschließlich vorhanden (m/e 427 = 35 %). Der Basispeak (100 %) in diesem Spektrum liegt bei m/e 58, was von einer Hofmann-Base der Formel (**34**) zu erwarten ist, vgl. (40).



Untersuchungen über Struktur und Genese des anderen intensiven Fragmentions bei m/e 234 sind noch nicht abgeschlossen (28). Diese beiden

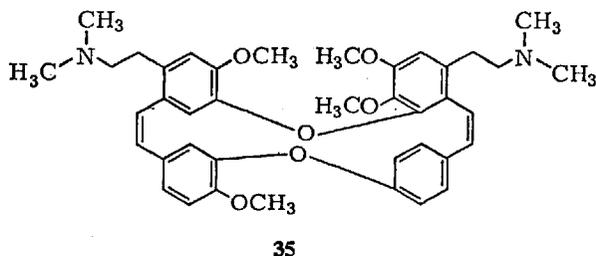
¹⁷ Auch im 14-eV-Spektrum wurde keine nennenswerte Intensivierung nachgewiesen.

Beispiele aus der Reihe der Isochinolinalkaloide lassen erkennen, daß die entsprechenden quartären Verbindungen unter den im Kap. 2 diskutierten Voraussetzungen massenspektrometrisch sehr wertvolle Resultate zeigen können.

4.2.2. „Dimere“ Isochinolinalkaloide

Aus Oxyacanthin-methyläther-dimethoxyfluorid ((12), $2 \text{N}^+ \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}, 2 \text{F}^-$)

entsteht thermisch im Massenspektrometer vermutlich dasselbe Dime-
thin wie in basischer Lösung cf. (7, 25), nämlich (35): Es unterscheidet
sich in signifikanter Weise von demjenigen des Dimethojodids (Abb. 3).



Weitaus der intensivste Peak im ganzen Spektrum ist derjenige bei m/e 58 ($\text{C}_3\text{H}_8\text{N}$), vgl. (34).

Di-quartäre Alkaloide vom Oxyacanthin-Typ mit freier phenolischer Hydroxylgruppe wie Oxyacanthin (7) und Berbamin (7) scheinen thermisch im Massenspektrometer analog Voacamin (vgl. Kap. 6.1.) methyliert zu werden (thermische Transmethylierung), wobei neben der zu erwartenden Hofmann-Base (bei den Difluoriden) noch die um 14 u schwerere und die um 14 u leichtere Verbindung entstehen¹⁰.

5. Thermische Substitutionsreaktion als Spezialfall der Dealkylierungsreaktion

Nach unseren bisherigen Beobachtungen scheint dieser Reaktionstyp selten zu sein. Wir fanden ihn bisher nur bei Pleiocarpamin-methosalzen (36), Pleiocarpaminol-methosalzen (37) und den an C(16) epimeren Verbindungen (38) und (39) (C-Mavacurin) (33). Andere Methosalze der gleichen Verbindungsklasse, wie z. B. diejenigen von 2,7-Dihydropleio-

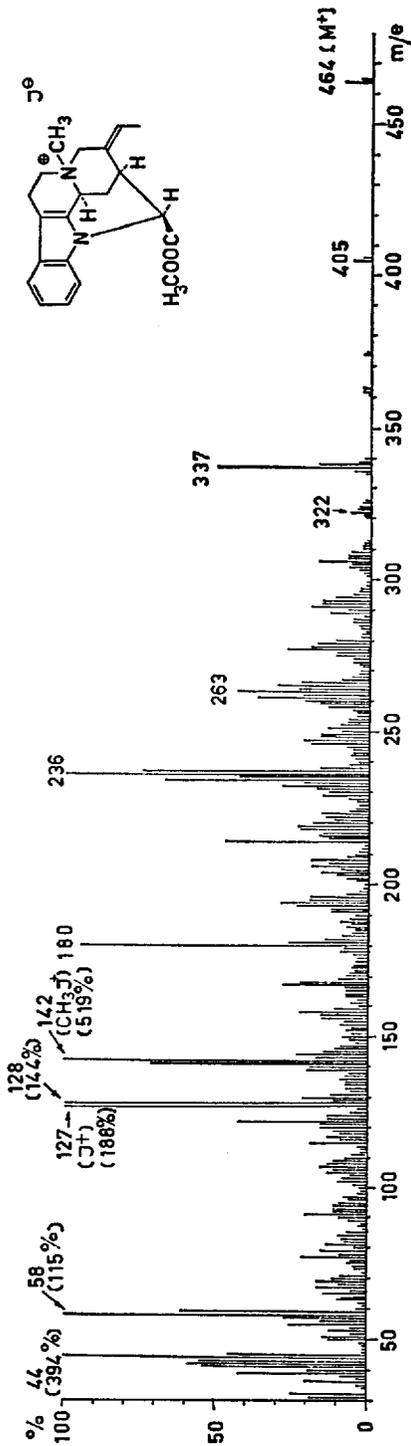


Abb. 14. Massenspektrum von Pleiocarpamin-methojodid (36), X = JI).

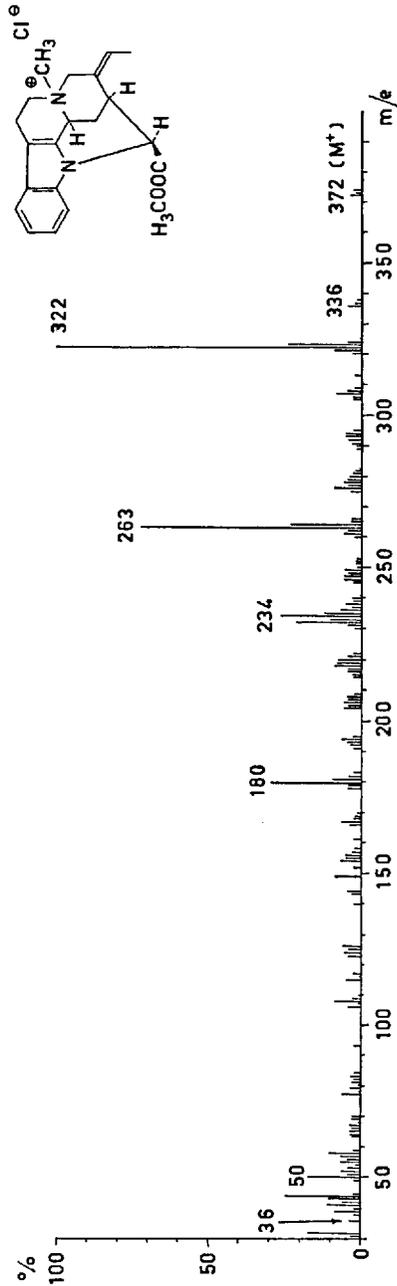
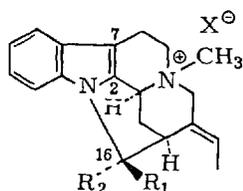


Abb. 15. Massenspektrum von Pleiocarpamin-methochlorid (36), X = Cl).



36: $R_1 = \text{COOCH}_3$, $R_2 = \text{H}$

37: $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{H}$

38: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{COOCH}_3$

39: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$

carpamin, die Verbindungen (19) und (20) oder Villalstonin-dimethodijodid (19) tertiärisieren hingegen nach den Reaktionstypen 1 und 2.

Die Massenspektren von Pleiocarpamin-methojodid ((36), $X = \text{J}$) und Pleiocarpamin-methochlorid ((36), $X = \text{Cl}$) sind in Abb. 14 und 15 wiedergegeben. (36) ($X = \text{J}$) gibt Anlaß zu einem Molekülionen-peak bei m/e 464 (Alkaloidkation + J), das Chlorid zu einem solchen bei m/e 372 (Alkaloidkation + Cl).

Die aus ((36) $X = \text{J}$) entstandene jodierte Verbindung mit m/e 464 (= M^+) spaltet J ab, was zum Peak m/e 337 führt; außerdem kann die Carbomethoxygruppe (59 u) verloren gehen, wobei das Fragment der Masse 405 resultiert. Eine Spitze bei m/e 322 deutet daraufhin, daß Pleiocarpamin-methojodid zum Teil auch eine Demethylierungsreaktion nach Typ 1.1. erlitten hat¹⁸.

Das Molekularion der aus (36) ($X = \text{J}$) gebildeten Hofmann-Base besitzt dieselbe Summenformel wie das Produkt, das aus der Abspaltung von HJ aus der Verbindung mit $M^+ = 464$ sich ergibt, nämlich m/e 336. Man kann also nicht sagen, ob Pleiocarpamin-methojodid ((36), $X = \text{J}$) auch noch teilweise einen Hofmann-Abbau eingeht oder nicht.

Pleiocarpamin-methochlorid ((36), $X = \text{Cl}$) zeigt ein etwas anderes massenspektrometrisches Verhalten als das Jodid. Es fällt auf, daß der Basispeak im Spektrum von (36) ($X = \text{Cl}$) derjenige des Demethylierungsproduktes (m/e 322)¹⁸ ist. Die chlorhaltigen Fragmente m/e 372 (Molekularion, M^+), 357 (M^+ -Methyl) und 313 (M^+ - COOCH_3) sind leicht durch ihre Isotopenpeaks zu identifizieren. Versuche, präparativ aus Pleiocarpamin-methojodid durch Destillation einer Probe bei 10^{-3} Torr das Substitutionsprodukt mit $M = 464$ herzustellen, verliefen ergebnislos. Es konnten dünnschichtchromatographisch in dem erhaltenen braunen Lack nur hochmolekulare, harzartige Verbindungen nachgewiesen werden. Hingegen gelang es durch Hochvakuumdestillation aus Pleiocarpamin-methochlorid ((36), $X = \text{Cl}$) neben Pleiocarpamin ein chlorhaltiges Substitutionsprodukt präparativ herzustellen (34).

¹⁸ Das Molekulargewicht von Pleiocarpamin beträgt 322; vgl. (33), darin Fig. 7.

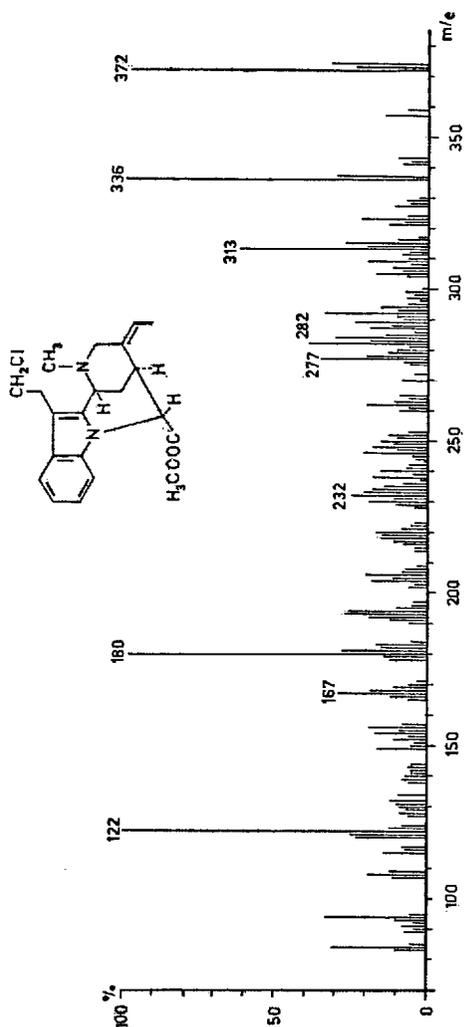
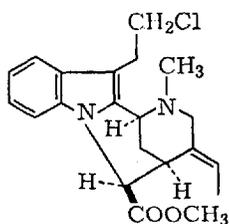


Abb. 16. Massenspektrum des Substitutionsproduktes (40).

Das Massenspektrum des reinen Substitutionsproduktes¹⁹ ist in Abb. 16 demjenigen von Pleiocarpamin-methochlorid gegenübergestellt. Man erkennt daraus, daß zumindest beim Erhitzen im Massenspektrometer Pleiocarpamin das Hauptprodukt der Dequartärisierung ist.

Die Strukturaufklärung am Pleiocarpamin-Substitutionsprodukt, die auf Grund seiner chemischen Verhaltensweise, UV-, NMR- und Massenspektren, durchgeführt wurde, ergab die Formel (40) (34):

¹⁹ Die Ausbeute an reinem Substitutionsprodukt betrug 11 %, diejenige an Pleiocarpamin — entstanden durch Abspaltung von CH₃Cl — ca. 15 %.



40

Die präparative Reindarstellung eines Substitutionsproduktes als Folge einer thermischen Dequartärisierung war insofern von großer Bedeutung, weil es den eigentlichen Beweis für Ablauf dieses bisher nur im Massenspektrometer nachgewiesenen Reaktionstypes lieferte.

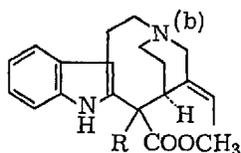
Die thermische Bildung von Substitutionsprodukten scheint nicht nur eine Frage der Struktur des Kations zu sein, sondern kann auch durch das Anion beeinflusst werden. Während die Strychnin-methohalogenide keine Substitution geben, lassen sich z. B. bei Strychnin-methocyanat und -acetat zu ca. 5% (bezogen auf den Peak m/e 348, den Molekulargewichtspeak der Hofmann-Base) Substitutionsprodukte massenspektrometrisch nachweisen (11).

Weitere Beispiele über das massenspektrometrische Verhalten quartärer Stickstoffverbindungen finden sich in folgenden Arbeiten: (41–43).

6. Thermische Transmethylierungs- und Cyclisierungsreaktionen quartärer Stickstoffverbindungen

Während die in den Abschnitten 3, 4 und 5 behandelten Fälle keine andere als die dort diskutierten thermischen Reaktionen (Dequartärisierungen) erfahren, sind zusätzlich an quartären Verbindungen noch andere thermische Reaktionen möglich, wie z. B. Wasserverlust, Retro-Aldol-Reaktion, Transmethylierungen und Cyclisierungen. Beispiele hierfür seien im folgenden gegeben.

Stemmadenin (41) zeigt den Molekulargewichtspeak bei m/e 354 mit einer relativen Intensität von 19,5% (44). Untersucht man hingegen das

41: R = CH₂OH

42: R = H

Stemmadenin-methojodid ((41), $\text{N}_{(b)}^+-\text{CH}_3, \text{J}^-$), so läßt sich nicht – wie erwartet – das Molekular-Ion der Demethylierungsbase bei m/e 354 nachweisen. Man registriert vielmehr dessen Retro-Aldol-Base (42), die sich von Stemmadenin²⁰ durch den Mindergehalt von 30 u (CH_2O) unterscheidet. In diesem Fall führt also die massenspektrometrische Molekulargewichtsbestimmung am Methojodid nicht zum gewünschten Erfolg.

Ähnliche Ergebnisse sind bei anderen thermisch labilen Substanzen zu erwarten. Nach unseren bisherigen Untersuchungsergebnissen ist ein solches Verhalten, wo also der Molekularionenpeak der entsprechenden Norbase nicht registriert wird, eher selten.

6.1. Thermische Transmethylierungsreaktionen

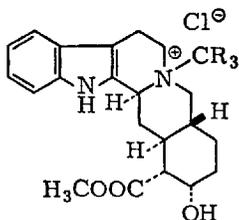
Behandelt man Strychnin (1) mit CD_3J , so gewinnt man $\text{N}_{(b)}$ -Trideuteromethyl-strychnin-jodid. Dieses verhält sich im Massenspektrometer wie das entsprechende nicht deuterierte Methojodid, d. h. der Molekularionenpeak der Norbase wird bei m/e 334 festgestellt, während bei m/e 145 der Molekularionenpeak von CD_3J erscheint. Völlig anders dagegen verhält sich $\text{N}_{(b)}$ -Trideuteromethyl-yohimbinchlorid (43) im Massenspektrometer. Das Spektrum von Yohimbin-methochlorid (44) zeigt den Ablauf zweier thermischer Reaktionen, nämlich der Demethylierung unter Bildung von CH_3Cl und der Norbase Yohimbin ($M = 354$) und dem Hofmann-Abbau, wobei HCl und eine Hofmann-Base ($M = 368$)²¹ entstehen. Falls keine anderen als die beiden erwähnten thermischen Reaktionen eintreten, ist zu erwarten, daß die Trideuteromethyl-Verbindung (43) zwei Molekularionenpeaks gibt, einer bei m/e 354 (Norbase) und der andere bei m/e 371 (d_3 -Hofmann-Base). Im Massenspektrum von (43) (Abb. 17) werden außer diesen erwarteten Molekularionenpeaks noch weitere registriert. Es wurden zwei Molekularionenpeaks der Norbasen bei m/e 354 und 357 (Intensitätsverhältnis ca. 1 : 1) und drei der Hofmann-Basen bei m/e 368, 371 und 374 (Intensitätsverhältnis ca. 1 : 2 : 1) nachgewiesen²². Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist, daß

²⁰ Stemmadenin zeigt bei m/e 324 ebenfalls einen Peak (13 %), der dem Verlust von CH_2O entspricht.

²¹ Die Struktur dieser Hofmann-Base wurde bis jetzt noch nicht bestimmt.

²² Das eingesetzte $\text{N}_{(b)}$ -Trideuteromethyl-yohimbinchlorid (43) ist aus reinstem Yohimbin und CD_3J (Merck, Sharp & Dohme, Canada; 99 % Isotopenreinheit) bereitet worden. Der Austausch von J^- gegen Cl^- wurde an IRA-400 AG in Aceton-Wasser 1 : 1 ausgeführt. Das kristallisierte Chlorid zeigte im NMR (D_2O) kein Signal für die $\text{N}_{(b)}-\text{CH}_3$ -Gruppe, die Signale für alle anderen Protonen waren mit gleicher Multiplizität und Intensität vorhanden wie im Spektrum von Yohimbin-methochlorid (44) (28).

die CH_3 -Reste der COOCH_3 - und der $\overset{+}{\text{N}}_{(b)}\text{-CH}_3$ -Gruppe in der Schmelze sehr leicht austauschbar sind, wodurch eine statistische Verteilung dieser beiden Methylgruppen auf die einzelnen Yohimbin-Moleküle eintritt, was im Falle der Norverbindung, die nur eine dieser beiden Methylgruppen enthält, zum undeuterten Yohimbin ($M = 354$) und zum d_3 -Yohimbin ($M = 357$) führt. Bei den Hofmann-Basen mit beiden eingebauten Methylgruppen sind bei statistischer Verteilung vier Kombinationsmöglichkeiten vorhanden: m/e 368 ($\text{COOCH}_3, \text{N-CH}_3$), m/e 371 ($\text{COOCD}_3, \text{N-CH}_3$; $\text{COOCH}_3, \text{N-CD}_3$) und m/e 374 ($\text{COOCD}_3, \text{N-CD}_3$), woraus sich das angegebene Intensitätsverhältnis dieser Peaks ergibt



43: R = D

44: R = H

(44a). Wir haben bisher keine weiteren Fälle dieser Art gefunden. Es ist jedoch anzunehmen, daß noch andere existieren – Untersuchungen in dieser Richtung werden zur Zeit in unserem Laboratorium unternommen.

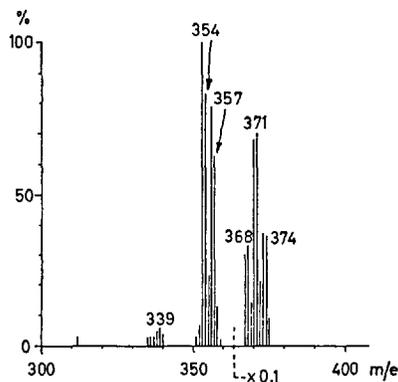
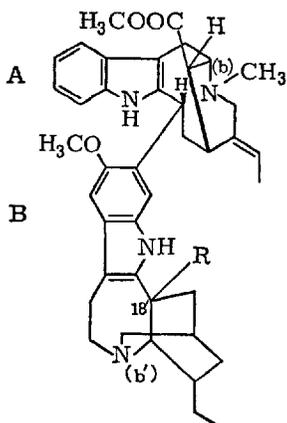


Abb. 17. Teil des Massenspektrums von $\text{N}_{(b)}$ -Trideuteromethyl-yohimbin-chlorid (43).

Das massenspektrometrische Verhalten quartärer Stickstoffverbindungen

Daß thermische Transmethylierungen nicht nur bei quartären Stickstoffverbindungen, sondern auch manchmal bei tertiären Substraten beobachtet werden können, haben *Thomas* und *Biemann* (45) gezeigt. Beim



45: R = COOCH₃, Voacamin

46: R = COOCD₃

„dimeren“ Indolalkaloid Voacamin (45) ($M = 704$) (46) werden massenspektrometrisch zwei Molekularionen registriert: m/e 704 ($C_{43}H_{52}O_5N_4$) und m/e 718 (hauptsächlich $C_{44}H_{54}O_5N_4$) (vgl. Abb. 18). Beide unterscheiden sich also um eine CH_2 -Gruppe. Die Intensität des Peak bei m/e 718 ist, im Massenspektrum von Voacamin direkt nach Einführung der Probe in das Massenspektrometer gemessen, erheblich kleiner als bei normaler Aufnahmetechnik. Voacamin- d_3 (46) läßt im Massenspektrum eine Spitze bei m/e 707 (M^+) an Stelle von m/e 704 im Falle von (45) erscheinen. Der Peak m/e 718 ist, nicht nur um 3 u sondern um 6 u verschoben, bei m/e 724 gefunden worden (vgl. Abb. 19). Aus diesen Befunden sowie einer sorgfältigen Analyse des Massenspektrums haben die genannten Autoren (45) den Schluß gezogen, daß Voacamin am $N_{(b)}$ -Atom thermisch quartärisiert wird, wobei die Methylgruppe der Carbomethoxy-Gruppe des B-Teiles übertragen wird. Ein anschließender thermischer Hofmann-Abbau führt zur Base mit $M = 718$ beim Acceptormolekül, während das Donatormolekül decarboxyliert und zum Molekularion bei m/e 646 Anlaß gibt. Die Verbindung mit $M = 646$ kann nun erneut an einer Transmethylierung teilnehmen, ebenso wie diejenige mit $M = 718$, wobei die aus dem Formelschema ersichtliche Reaktionsfolge resultiert.

Als Anion beim thermischen Abbau wirkt in allen Fällen das Carboxylation des B-Teiles. Es lassen sich selbstverständlich zur Methylübertra-

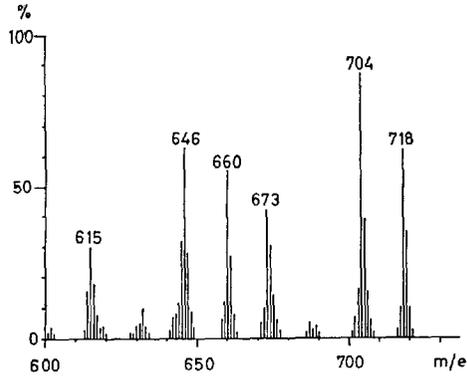


Abb. 18. Teil des Massenspektrums von Voacamin (45) (45).

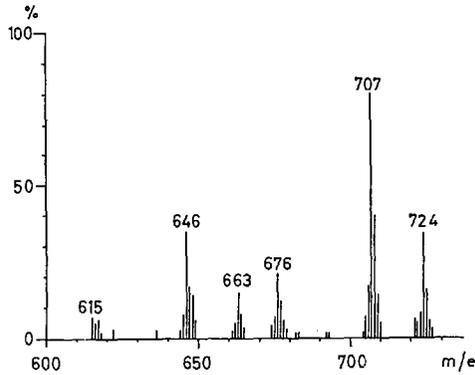


Abb. 19. Teil des Massenspektrums von Voacamin-d₃ (46) (45).

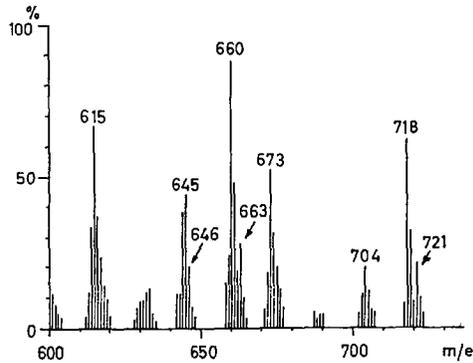
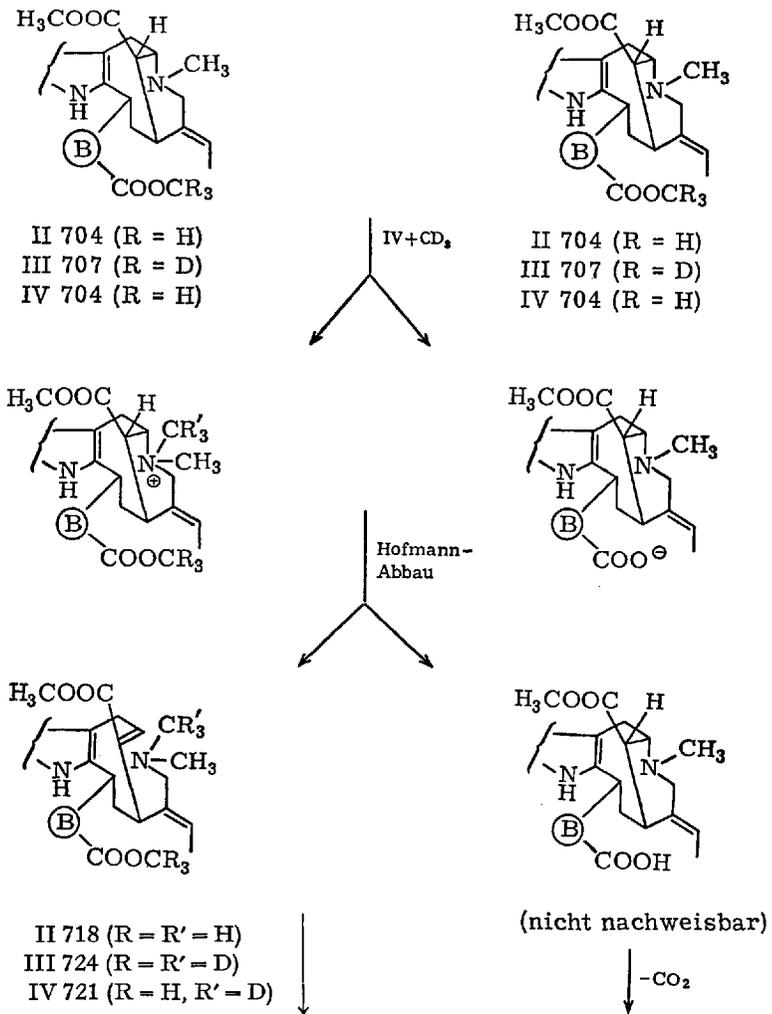


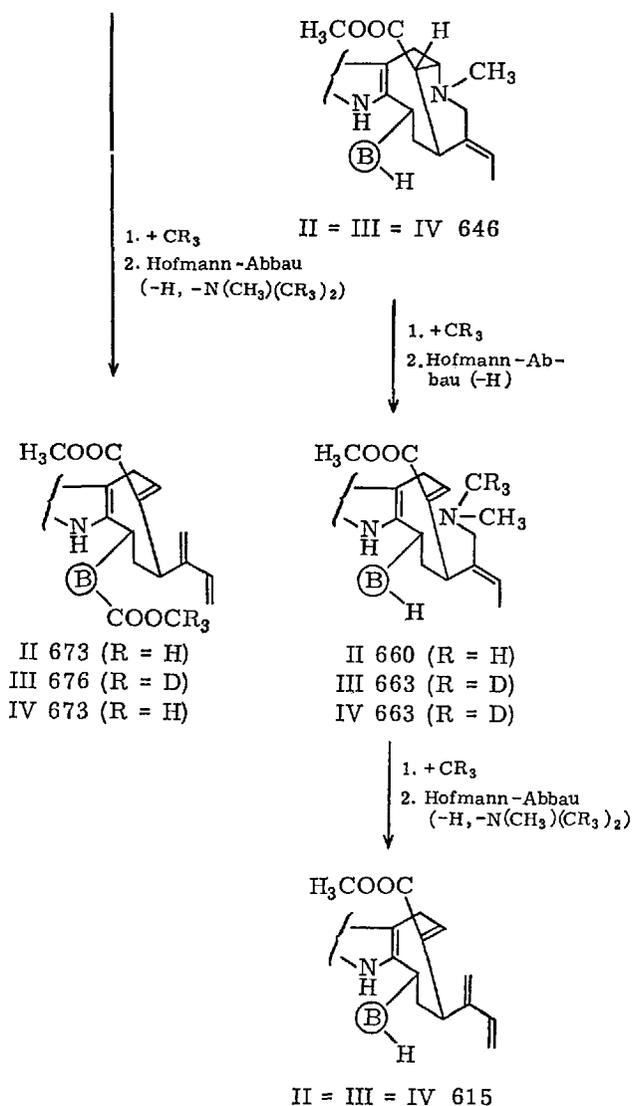
Abb. 20. Teil des Massenspektrums des Gemisches aus Voacamin (45) und Trideuteromethyl-yohimbine-chlorid (43).

Das massenspektrometrische Verhalten quartärer Stickstoffverbindungen

gung noch andere Verbindungen dieses Schemas heranziehen (bei (II): 718, 673), wobei aber keine neuen Verbindungen entstehen. Da es sich hierbei also um eine intermolekulare thermische Quartärisierung (Methylierung) gefolgt von einem Hofmannschen Abbau handelt, haben wir

Schema der thermischen Transmethylierungen an Voacamin (II), Voacamin- d_3 (III) und Voacamin + Trideuteromethyl-yohimbinchlorid (IV). (Die angegebenen Zahlen sind die Molekulargewichte der Verbindungen.) Bezüglich A und B siehe (45).





in einem Versuch Voacamin mit $\text{N}_{(b)}$ -Trideuteromethyl-yohimbin-chlorid (43) (als „Methylierungsmittel“) gemischt und massenspektrometrisch untersucht (28)²⁸. Der Molekularionen-Bereich (m/e 600–730) des Voacamins ist in Abb. 20 wiedergegeben. Es geht daraus hervor, daß die

²⁸ Es wurden etwa gleiche molare Mengen von Voacamin und $\text{N}_{(b)}$ -Trideuteromethyl-yohimbin-chlorid in Methanol-Chloroform gelöst und bei Raumtemperatur zur Trockne gebracht. Den lackartigen Rückstand setzten wir anschließend direkt zur massenspektrometrischen Untersuchung ein.

Das massenspektrometrische Verhalten quartärer Stickstoffverbindungen

(N_(b))-CD₃-Gruppe des Yohimbins thermisch auf das N_(b) des Voacamins teilweise übertragen wird, was erneut den intermolekularen Charakter dieser thermischen Transmethylierung zeigt. Die Verschiebungen der Massenpeaks ordnen sich zwanglos in das vorstehende Formelschema ein.

6.2. Thermische Cyclisierungsreaktionen

Das Massenspektrum von Vitamin-B₁-chlorid (47) ist in Abb. 21 dargestellt. Es geht daraus hervor, daß die Verbindung thermisch in drei Partikel zerfällt, wenn man von der noch entstandenen Salzsäure absieht. Durch die Dealkylierungsreaktion (der „Alkylrest“ ist in diesem Falle der substituierte Pyrimidylrest) wird ((48), M⁺ = 157)²⁴ und ((49), M⁺ =

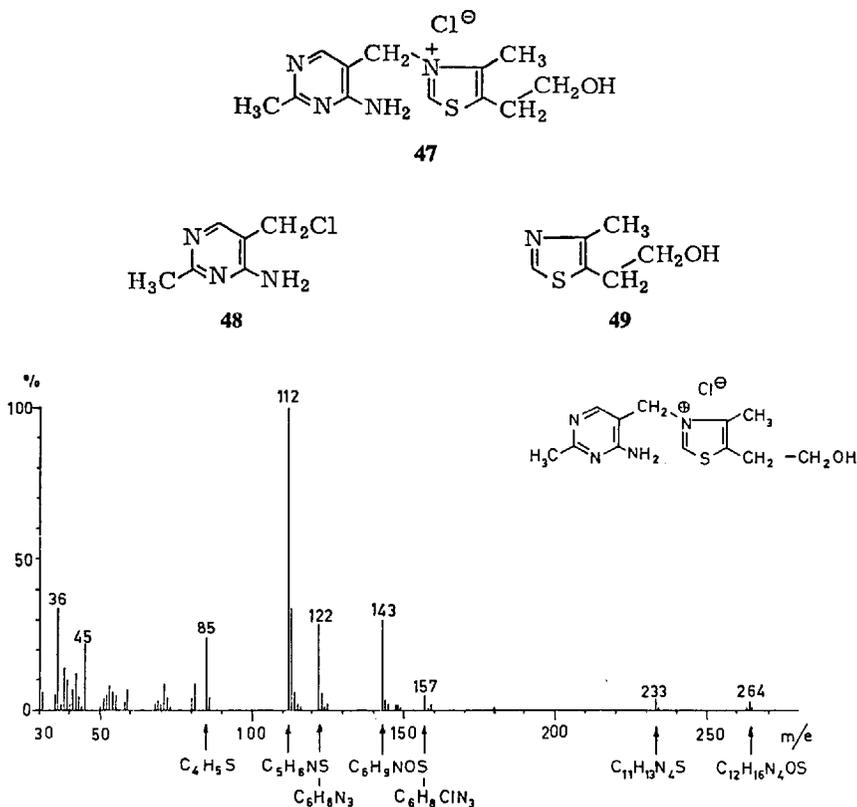
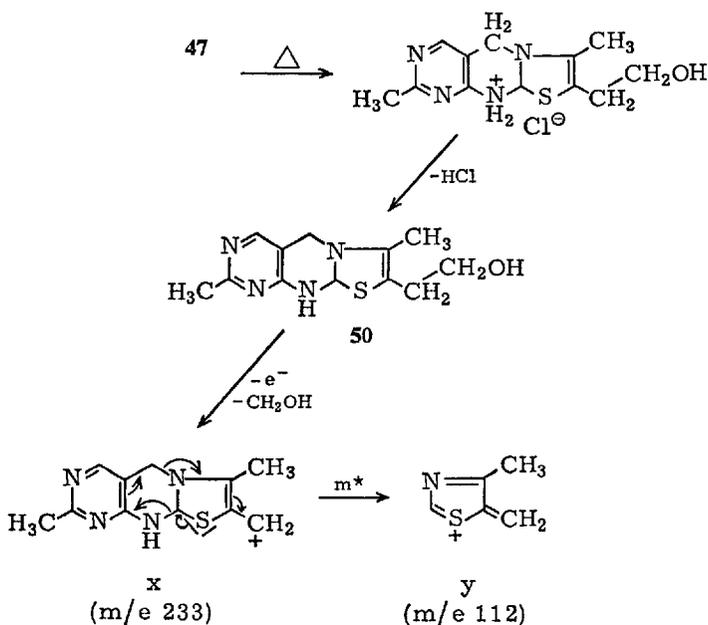


Abb. 21. Massenspektrum von Vitamin-B₁-chlorid (47).

²⁴ Dieser Berechnung wurden die Isotope ³⁵Cl und ³⁷Cl zugrunde gelegt.

143)²⁴ gebildet. Von (48) leiten sich das Fragmentation m/e 122 und von (49) die Fragmentationen m/e 113, 112, 85 und 45 ab (47). Eine zweite weit weniger häufige thermische Reaktion liefert eine Molekel, deren Molekularion bei m/e 264 erscheint. Auf Grund der unter 1.2. gegebenen Definition könnte es sich hierbei um eine Hofmann-Base handeln, wogegen jedoch das Fragmentierungsverhalten spricht. Metastabile Peaks deuten die folgenden Übergänge an: m/e 264 \rightarrow 233 \rightarrow 112.

Dieser Befund steht jedoch mit keiner Formel für ein eventuelles Hofmann-Abbau-Produkt im Einklang. Hingegen ist es sehr wahrscheinlich, daß die NH_2 -Gruppe in Vitamin B_1 das quartäre Stickstoffatom intern durch Cyclisierung dequartärisiert und das daraus entstandene Hydrochlorid dann HCl verliert, wobei sich das tertiäre Cyclisierungsprodukt bildet. Letzteres besitzt das Molekulargewicht 264. Mit dieser Annahme stimmt auch das massenspektrometrische Fragmentierungsverhalten überein:



(50) wird auch bei der Basenbehandlung von Vitamin B_1 gewonnen (48), ein direkter massenspektrometrischer Vergleich wurde jedoch nicht durchgeführt.

Thermische Reaktionen, die zusätzlich zur Dequartärisierungsreaktion noch eine Dehydratisierung, Retro-Aldol-Reaktion und Transmethy-

lierung zeigen, können bei der massenspektrometrischen Molekulargewichtsbestimmung bzw. bei Aussagen über den Reinheitsgrad einer zu untersuchenden Probe Ursachen von Unstimmigkeiten sein. Cyclisierungsreaktionen vom angegebenen Typ können eventuell zu Fehlinterpretationen über die Struktur Anlaß geben. Derartige Reaktionen sind jedoch nicht auf quartäre Verbindungen beschränkt, sondern sind ebenso bei anderen Substanzen beobachtbar.

Zusammenfassung

Von quartären Stickstoffverbindungen lassen sich direkt keine Massenspektren aufnehmen. Beim Erhitzen der Substanzproben im Massenspektrometer, also unter Bedingungen, wie sie zur Aufnahme schwerflüchtiger Verbindungen angewendet werden, treten aber thermische Zersetzungen ein, die zu Produkten führen, die sich massenspektrometrisch auswerten lassen. Die thermische Zersetzung von quartären Stickstoffverbindungen ist auf drei Arten (Dealkylierungsreaktion, thermischer Hofmann-Abbau und Substitution des Anions am Kation) möglich. Diese Möglichkeiten werden diskutiert und durch Beispiele belegt sowie der Einfluß des verwendeten Anions auf die Art der thermischen Zersetzungsreaktionen untersucht. Abschließend werden Beispiele für thermische Reaktionen angeführt, die zusätzlich zu Dequartarisierungen ablaufen können.

Literatur

1. *Biemann, K.*: Mass Spectrometry. New York: MacGraw-Hill, Inc. 1962.
2. *Budzikiewicz, H., C. Djerassi, and D. H. Williams*: Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds. San Francisco: Holden-Day, Inc. 1964.
3. ——— Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry, Vol. I: Alkaloids. San Francisco: Holden-Day, Inc. 1964.
4. ——— Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry, Vol. II: Steroids, Terpenoids, Sugars and Miscellaneous Classes. San Francisco: Holden-Day, Inc. 1964.
5. *Spiteller, G.*: Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen. Weinheim: Verlag Chemie 1966.
6. *Hesse, M.*: Indolalkaloide in Tabellen. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag 1964. Ergänzungsband in Vorbereitung.
7. *Boit, H.-G.*: Ergebnisse der Alkaloidchemie bis 1960. Berlin: Akademie-Verlag 1961.
8. *Tatematsu, A., T. Goto, T. Nakamura u. S. Yamaguchi*: J. Pharm. Soc. Japan 86, 195 (1966).
9. *Hesse, M., W. Vetter u. H. Schmid*: Helv. chim. Acta 48, 674 (1965).

10. *König, L. A., J. H. E. Mattauch u. A. H. Wapstra*: Nucl. Physics 31, 18 (1962).
11. *Hesse, M., u. H. Schmid*: Liebigs Ann. Chem. 696, 85 (1966).
12. *Holmes, H. L.*, in *R. H. F. Manske u. H. L. Holmes*: The Alkaloids, Band I (1950), S. 397; Band II (1952), S. 518. New York: Academic Press, Inc.
13. *Barber, M., u. T. O. Merren*: Tetrahedron Letters [London] 1964, 1063.
14. *Schlittler, E., u. J. Hohl*: Helv. chim. Acta 35, 29 (1952).
15. *Kishi, T., M. Hesse, W. Vetter, C. W. Gemenden, W. I. Taylor u. H. Schmid*: Helv. chim. Acta 49, 946 (1966).
16. *Khan, Z. M., M. Hesse u. H. Schmid*: Helv. chim. Acta 48, 1957 (1965).
17. — — — Helv. chim. Acta 50, 625 (1967).
18. *Biemann, K.*: Tetrahedron [London] 15, 9 (1960); J. Amer. chem. Soc. 83, 4801 (1961).
19. *Hesse, M., F. Bodmer, C. W. Gemenden, B. S. Joshi, W. I. Taylor u. H. Schmid*: Helv. chim. Acta 49, 1173 (1966).
20. *Budzikiewicz, H., S. C. Pakrashi u. H. Vorbrüggen*: Tetrahedron [London] 20, 399 (1964).
21. *Albonico, S. M., A. M. Kuck u. V. Deulofeu*: Ann. Chem. 685, 200 (1965).
22. *Tomita, M., K. H. Lee u. T. Nakano*: J. Pharm. Soc. Japan 85, 276 (1965).
23. *Furukawa, H., T. H. Yang u. T. J. Lin*: J. Pharm. Soc. Japan 85, 472 (1965).
24. *Kuck, A. M.*: Chem. and Ind. 1966, 118.
25. *Grundon, M. F., u. J. E. B. McGarvey*: J. chem. Soc. [London] C 1966, 1082.
26. *Shamma, M., B. S. Dudock, M. P. Cava, K. V. Rao, D. R. Dalton, D. C. DeJongh u. S. R. Shraeder*: Chem. Comm. 1966, 7.
27. *Tomita, M., T. Kikuchi, K. Fujitani, A. Kato, H. Furukawa, Y. Aoyagi, M. Kitano u. T. Ibuka*: Tetrahedron Letters [London] 1966, 857.
28. *Hesse, M.*: Unveröffentlichte Resultate.
29. *Renner, U., u. H. Fritz*: Helv. chim. Acta 48, 308 (1965).
30. *Hesse, M., u. U. Renner*: Helv. chim. Acta 49, 1875 (1966).
31. —, *H. Hürzeler, C. W. Gemenden, B. S. Joshi, W. I. Taylor u. H. Schmid*: Helv. chim. Acta 48, 689 (1965).
32. *Bickel, H., E. Giesbrecht, J. Kebrle, H. Schmid u. P. Karrer*: Helv. chim. Acta 37, 553 (1954); *H. Bickel, H. Schmid u. P. Karrer*: Helv. chim. Acta 38, 649 (1955).
33. *Hesse, M., W. v. Philipsborn, D. Schumann, G. Spiteller, M. Spiteller-Friedmann, W. I. Taylor, H. Schmid u. P. Karrer*: Helv. chim. Acta 47, 878 (1964).
34. *Leuzinger, F., M. Hesse u. H. Schmid*: Helv. chim. Acta, in Vorbereitung.
35. *Brion, C. E., u. L. D. Hall*: J. Amer. chem. Soc. 88, 3661 (1966).
36. *Guggisberg, A., M. Hesse, W. v. Philipsborn, K. Nagarajan u. H. Schmid*: Helv. chim. Acta 49, 2321 (1966).
37. *Achenbach, H., u. K. Biemann*: J. Amer. chem. Soc. 87, 4944 (1965).
38. *Filho, J. M. F., B. Gilbert, M. Kitagawa, L. A. P. Leme u. L. J. Durham*: J. chem. Soc. [London] C 1966, 1260.
39. *Kump, C., J. J. Dugan u. H. Schmid*: Helv. chim. Acta 49, 1237 (1966).
40. *Kupchan, S. M., u. N. Yokoyama*: J. Amer. chem. Soc. 86, 2177 (1964).
41. *Torssell, K., u. K. Wahlberg*: Tetrahedron Letters [London] 1966, 445.
42. *Jordan, W., u. P. J. Scheuer*: Tetrahedron [London] 21, 3731 (1965).

Das massenspektrometrische Verhalten quartärer Stickstoffverbindungen

- 42a. *Waal, H. L. de, D. J. Prinsloo u. R. R. Arndt*: Tetrahedron [London] 1966, 6169.
43. *Brossi, A., M. Gerecke, A. R. Battersby, R. S. Kapil, Y. Ban u. M. Terashima*: Experientia 22, 134 (1966).
44. *Sandoval, A., F. Walls, J. N. Shoolery, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz u. C. Djerassi*: Tetrahedron Letters [London] 1962, 409.
- 44a. *Hesse, M.*: Helv. chim. Acta 50, 42 (1967).
45. *Thomas, D. W., u. K. Biemann*: J. Amer. chem. Soc. 87, 5447 (1965).
46. *Büchi, G., R. E. Manning u. S. A. Monti*: J. Amer. chem. Soc. 86, 4631 (1964).
47. *Hesse, M., N. Bild u. H. Schmid*: Helv. chim. Acta 50 (1967) im Druck.
48. *Wagner, A. F., u. F. Folkers*: Vitamins and Coenzymes. New York: Interscience Publishers 1964.

(Eingegangen am 21. November 1966)

Inhalt des 8. Bandes

1. Heft

<i>Maier, L.</i> : Struktur, Darstellung und Reaktionen von Cyclophosphinen	1
<i>Reutov, O. A.</i> : Elektrophile Substitutionen bei quecksilberorganischen Verbindungen	61
<i>Lang, K. F.</i> , und <i>I. Eigen</i> : Im Steinkohlenteer nachgewiesene organische Verbindungen	91

2. Heft

<i>Sandstede, G.</i> : Elektrochemische Brennstoffzellen	171
<i>Cammann, K.</i> : Wirkungsweise und Anwendungen ionenspezifischer Glaselektroden	222
<i>Nürnberg, H. W.</i> : Untersuchung von Protonen-Transfervorgängen mit der „High Level Faradaic Rectification“-Technik	241
<i>Kwasnik, W.</i> : Fortschritte in der Fluor-Herstellung und elektrochemischen Fluorierung anorganischer Verbindungen	309

3. Heft

<i>Nöth, H.</i> , und <i>E. Wiberg</i> : Chemie des Aluminiumwasserstoffs und seiner Derivate	321
<i>Paetzold, P.</i> : Darstellung, Eigenschaften und Zerfall von Boraziden	437
<i>Siebert, H.</i> : Chemie der Überjodsäuren und der Perjodate	470

4. Heft

<i>Pracejus, H.</i> : Asymmetrische Synthesen	493
<i>Hanack, M.</i> , und <i>H.-J. Schneider</i> : Umlagerungen von Homoallyl-, von Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Verbindungen	554
<i>Hesse, M.</i> : Das massenspektrometrische Verhalten quartärer Stickstoffverbindungen	608

Mitarbeiter des 8. Bandes

- K. Cammann*, Beckman Instruments GmbH, 8000 München, Frankfurter Ring 115
- Dr. *I. Eigen*, Rütgerswerke AG, 6000 Frankfurt/Main 1, Mainzer Landstraße 195–217
- Priv.-Doz. Dr. *M. Hanack*, Chemisches Institut der Universität, 7400 Tübingen, Wilhelmstraße 27
- Priv.-Doz. Dr. *M. Hesse*, Organisch-Chemisches Institut der Universität, CH-8001 Zürich, Rämistraße 76
- Dr.-Ing. *W. Kwasnik*, 5239 Nister bei Hachenburg/Westerwald
- Dr. *K. F. Lang*, Rütgerswerke AG, 6000 Frankfurt/Main 1, Mainzer Landstraße 195–217
- Dr. *L. Maier*, Monsanto Research SA, CH-8045 Zürich, Binzstraße 39
- Prof. Dr. *H. Nöth*, Institut für Anorganische Chemie der Universität, 3550 Marburg, Gutenbergstraße 18
- Dr. *H. W. Nürnberg*, Kernforschungsanlage Jülich, Arbeitsgruppe Zentrallabor für chemische Analyse, 5170 Jülich, Postfach 365
- Priv.-Doz. Dr. *P. Paetzold*, Institut für Anorganische Chemie der Universität, 8000 München 2, Meiserstraße 1
- Dr. habil. *H. Pracejus*, Deutsche Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Institut für Organische Katalyseforschung, X 2500 Rostock 1, Buchbinderstraße 5–6
- Prof. Dr. *O. A. Reutov*, Chemisches Institut der Universität, Moskau B-71, UdSSR
- Dr. *G. Sandstede*, Battelle-Institut e.V., 6000 Frankfurt/Main W 12, Postfach 1337
- Dipl.-Chem. *H.-J. Schneider*, Chemisches Institut der Universität, 7400 Tübingen, Wilhelmstraße 27
- Prof. Dr. *H. Siebert*, Anorganisch-Chemisches Institut der Universität, 6900 Heidelberg, Tiergartenstraße
- Prof. Dr. *E. Wiberg*, Institut für Anorganische Chemie der Universität, 8000 München 2, Meiserstraße 1



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · HEIDELBERG · NEW YORK

Hesse

Indolalkaloide in Tabellen

Von Manfred Hesse
Assistent am Institut
für Organische Chemie
der Universität Zürich

212 Seiten 4^o. 1964
Geheftet DM 24,-; US \$ 6.00

In tabellarischer Übersicht werden, nach verschiedenen Grundtypen geordnet, die bis Sommer 1963 bekannten Indolalkaloide behandelt. Dabei sind die Untersuchungsergebnisse in folgende Rubriken gegliedert: Name — Pseudonym — und Summenformel, Strukturformel, einschließlich der Stereochemie mit Hinweis auf absolute und relative Konfiguration, Pflanzenvorkommen, Literaturstellen, die die Konstitutionsaufklärung betreffen, Schmelzpunkte, optische Drehung mit Angabe des Lösungsmittels, pKa-Werte, Absorptionsmaxima der Ultraviolettpektren mit den log ϵ -Werten und Lösungsmittel, getrennte Literaturangaben über NMR-, IR- und Massenspektren und synthetische Arbeiten (Alkaloid-Umwandlungen, Total- und Partialsynthesen). Alle Daten sind durch Literaturangaben belegt. Ein alphabetisch geordnetes Pflanzenverzeichnis gibt Auskunft über sämtliche Indolalkaloidisolierungen. Das Summenformelregister ermöglicht eine rasche Information. Schließlich enthält das Sachregister alle Alkaloidnamen, auch die Synonyma und die alten Bezeichnungen.

Die 1269 Literaturzitate gewährleisten ein schnelles Auffinden der betreffenden Abhandlungen über die 511 erwähnten Indolalkaloide bekannter (304) und unbekannter (207) Struktur.

Das Ziel des Buches ist es, ein rasches Nachschlagen der Originalliteratur zu ermöglichen, neu isolierte Indolalkaloide auf ihre bereits früher erfolgten Isolierungen bzw. Struktur-aufklärungen hin zu prüfen, Strukturvergleiche besonders in bezug auf die UV-, IR-, NMR- und Massenspektren erheblich zu erleichtern.

Führt man sich die derzeitige monatliche Zuwachsrate von ca. 8 neuen Indolalkaloiden vor Augen, so wird die Notwendigkeit dieser tabellarischen Übersicht auf den ersten Blick klar.

■ Bitte Prospekt anfordern!