

Die „Woodward-Hoffmann-Regeln“

Orbitalsymmetriebetrachtungen bei synchron ablaufenden Valenzisomerisierungen und Cycloadditionen*

Dr. D. Seebach

Institut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe (TH)

Inhalt

I.	Einführung in die Problemstellung	178
	Befunde vor Aufstellung der Regeln	178
II.	Prinzip der MO-Symmetrieerhaltung	180
	1. Geschichte der Entdeckung, Prinzip und theoretische Begründung der Regeln	180
	2. Formalismus und Symmetrien der MO einfacher Moleküle	181
	3. Unterscheidung zwischen thermisch und photochemisch „erlaubten“ Prozessen	188
	Vorgehen bei der Ableitung der Regeln am Beispiel der electrocyclischen Reaktionen	188
	4. Regel für electrocyclische Reaktionen	192
III.	Beispiele für electrocyclische Reaktionen	193
	Cyclobuten $\rightleftharpoons$ Butadien	193
	Cyclopropyl $\rightleftharpoons$ Allyl	194
	Cyclopentenyl $\rightleftharpoons$ Pentadienyl	195
IV.	Cycloadditionen und ihre Umkehr	196
	1. Diagramme der $[2+2]$ - und $[4+2]$ -Additionen; endo-, exo-Addition	196
	2. Regel für die Cycloaddition zweier Polyene	199
	Beispiele: $[2+2]$ -Addition	199
	$[6+4]$ -Addition	200
	cis-trans-Cycloaddition	201
	3. Cycloaddition von Acetylen an Norbornadien	203
	4. Fragmentierungen	205
V.	Sigmatrope Reaktionen	208
VI.	Änderung der MO-Symmetrien durch Komplexbildung	211
VII.	Literatur	213

Nach der Schilderung einiger überraschender experimenteller Ergebnisse auf dem Gebiet der Valenzisomerisierungen und Cycloadditionen wird das Prinzip der Orbitalsymmetrieerhaltung bei Synchronprozessen erläutert. Die formalistische Darstellung der Molekülorbitale der einfachsten ungesättigten Systeme wird besprochen. Am Beispiel der electrocyclischen Reaktionen wird das Vorgehen bei der Aufstellung der Regeln

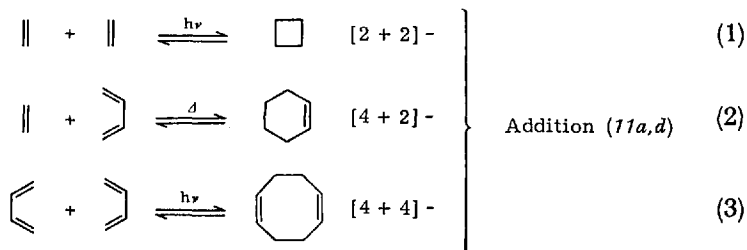
*) Nach einem Vortrag anlässlich des BASF-Seminars über Stereochemie (Karlsruhe, 25.–29. 9. 1967) und eines Seminars am 29. 2.–1. 3. 1968 an der Universität Tübingen

nach *Woodward-Hoffmann* und *Longuet-Higgins-Abrahamson* im einzelnen behandelt. Cycloadditionen, Fragmentierungen, Verschiebungen von σ -Bindungen und Prozesse, die an Übergangsmetallkomplexen ablaufen, lassen sich ebenso erfassen. Anhand zahlreicher Beispiele wird die Anwendungsbreite der Symmetriebetrachtungen demonstriert, die einen Markstein in der Geschichte der Stereoelektronik, vielleicht der gesamten organischen Chemie darstellen. Sie liefern erstmalig eine Erklärung für viele der synthetisch besonders wichtigen Reaktionen, die mit höchster Stereospezifität ablaufen. Es wird auf die Grenzen der Methode hingewiesen, welche vor allem dem präparativen Chemiker ein neues ordnendes Prinzip zum Verständnis der Vielfalt der Reaktionen auf diesen Gebieten zur Verfügung stellt.

I. Einführung in die Problemstellung

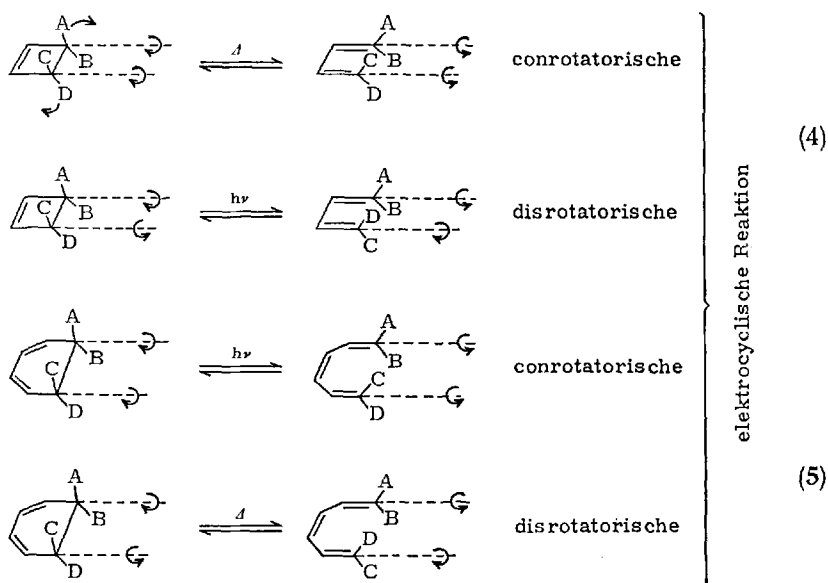
Befunde vor Aufstellung der Regeln

Die von *R. B. Woodward* und *R. Hoffmann* aufgestellten Regeln und die zu ihrer Formulierung neu geprägten Ausdrücke sind in kürzester Zeit zum Allgemeingut zumindest all der Chemiker geworden, die auf dem Gebiet der Valenzisomerisierungen von und der Cycloadditionen zu alicyclischen Verbindungen arbeiten. Die fundamentale Bedeutung dieser Regeln und die weitreichenden Konsequenzen der ihnen zugrunde liegenden Orbitalsymmetriebetrachtungen können nicht überschätzt werden. Sie geben erstmals eine Erklärung für die Tatsache, daß die Vierringbildung aus nichtaktivierten Olefinen (Gl. (1)) ein photochemischer Prozeß ist, während die Diels-Alder-Reaktion (Gl. (2)) thermisch abläuft und die Cycloaddition nächst höherer Ordnung (Gl. (3)) wiederum nur bei Belichtungsprozessen beobachtet wurde (1). Dasselbe gilt für die Umkehr dieser Reaktionen: die Retrodienspaltung erfolgt oft schon unterhalb von 200°C (2a), der Zerfall eines Cyclobutans in zwei Mol Olefin dagegen erst bei Temperaturen oberhalb von 400°C (2b), ist also ein thermisch höchst unwahrscheinlicher, ein „verbotener“ Vorgang, und das, obwohl der Vierring im Vergleich zu einem aliphatischen C₄-Kohlenwasserstoff eine Spannungsenergie von 26 Kcal/Mol aufweist (3).



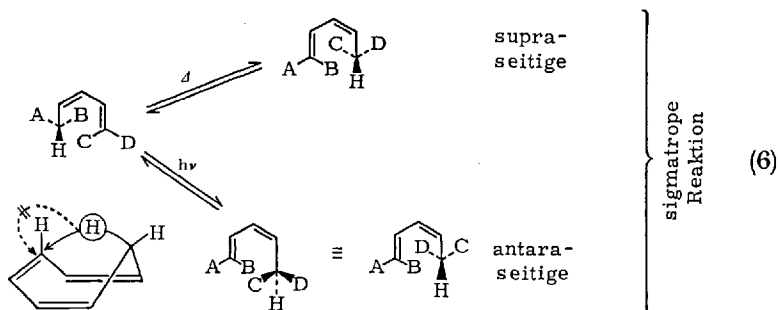
Noch tiefere Einblicke in das molekulare Geschehen erlauben die zu den Regeln führenden Orbitalsymmetriebetrachtungen über den sterischen Ablauf von Valenzisomerisierungen. In diesem Zusammenhang waren einige „rätselhaft“ anmutende Beobachtungen gemacht worden.

Die thermische Ringöffnung von Cyclobutenen zu Butadienen, eine *elektrocyclische* (4) Umwandlung (Gl. (4)), bei der sich cis-ständige Substituenten prinzipiell entweder gleichsinnig (*conrotatorisch* (4)) oder ungleichsinnig (*disrotatorisch* (4)) drehen könnten, ist vollständig (> 99%) stereospezifisch conrotatorisch (5), die entsprechende photochemische Cyclisierung von Butadienen zu Cyclobutenen dagegen disrotatorisch (6). Genau umgekehrt liegen die Verhältnisse im System Cyclohexadien-1.3 / Hexatrien-1.3.5, wo sich die Substituenten an den Enden bei der thermischen Reaktion disrotatorisch, bei der photochemischen conrotatorisch bewegen (Gl. (5)). Isomerisierungen dieser Art wurden zuerst im Vitamin-D-Gebiet entdeckt und eingehend studiert (7), ohne daß man eine befriedigende Erklärung für ihre hohe Stereospezifität hatte.



Eine weitere stereospezifisch ablaufende Valenzisomerisierung ist die *sigmatrope* (8) Reaktion, die Wanderung einer Sigmaabindung von einem Ende eines konjugierten Systems zum anderen. Neben der Claisen- und Cope-Umlagerung (8a, 9a) und den Gerüstumlagerungen im Cycloheptatriensystem (9b) fallen unter diese Kategorie die Wasserstoffverschiebungen in Polyenen. Es gibt wieder zwei Möglichkeiten für den sterischen

Ablauf: die wandernde Gruppe (Gl. (6)), zum Beispiel ein Wasserstoffatom in einem Pentadien-1.3 kann auf derselben Seite des Systems bleiben (*supraseitig*¹⁾) oder aber die Seite wechseln, sich also von oberhalb des Systems am einen Ende nach unterhalb des Systems am anderen Ende bewegen (*antarseitig*¹⁾). Der überraschende experimentelle Befund



im Falle der 1.5-Wasserstoffverschiebung ist nun der, daß sie an cyclischen Verbindungen, wo sie aus sterischen Gründen nur supraseitig (vgl. Cycloheptatrien in Gl. (6)) erfolgen kann, ausschließlich bei thermischen Prozessen beobachtet wurde; in offenkettigen Verbindungen, wo beide Reaktionswege offenstehen, konnte thermisch stereospezifische supraseitige, photochemisch antarseitige Wanderung des Wasserstoffatoms nachgewiesen werden (10).

Die zu den Woodward-Hoffmann-Regeln führenden Argumente brachten nicht nur Licht in die verwirrenden experimentellen Ergebnisse, sondern erwiesen sich durch Vorhersagen auch heuristisch als äußerst wertvoll bei der Entdeckung neuer Reaktionstypen und noch unbekannter reaktionskinetischer Phänomene.

II. Prinzip der MO-Symmetrieerhaltung

1. Geschichte der Entdeckung, Prinzip und theoretische Begründung der Regeln

Es scheint, als ob der Ablauf der erwähnten spezifischen Reaktionen von einem Symmetrieprinzip diktiert wird. *L. J. Oosterhoff*²⁾ äußerte wohl erstmals für eine dieser Reaktionen die Vermutung, daß die Symmetrie

¹⁾ *Woodward und Hoffmann (8a)* verwenden die Bezeichnungen *suprafacial* und *antarafacial* von lat.: *supra* = über ... hin, über ... hinweg (wohin), Sanskrit: „antara“ = der andere, lat.: *facies* = Gestalt, Figur, Gesicht, engl.: *face* = Fläche.

²⁾ *L. J. Oosterhoff*, erwähnt in Lit. zit. (7).

der Orbitale in den beteiligten π -Systemen das ordnende Prinzip sein könnte. Es ist das Verdienst von *R. B. Woodward* und *R. Hoffmann* (4, 8, 11), eine verblüffend anschauliche Erklärung für die beobachteten „mysteriösen Phänomene“ durch einfache Orbitalsymmetriebetrachtungen gegeben zu haben. Danach ist das die Reaktion beherrschende Prinzip die Erhaltung der Symmetrie der beteiligten Molekülorbitale entlang der Reaktionskoordinate vom (von den) Ausgangsprodukt(en) über den Übergangszustand bis zum (zu den) Endprodukt(en). Bei nicht synchron ablaufenden Prozessen (Auftreten einer zwitterionischen oder biradikalischen Zwischenstufe zwischen Ausgangs- und Endprodukt) gelten die Betrachtungen nicht (s.u.). Die Ergebnisse von Berechnungen durch *R. Hoffmann* nach der erweiterten Hückel-Methode (12), deren Besonderheit und Leistungsfähigkeit darauf beruht, daß sie das π - und σ -Bindungssystem eines Moleküls *zusammen* berücksichtigt, stehen in vollem Einklang mit den aus den einfachen Symmetrieargumenten gezogenen Schlüssen.

Die Autoren betonen, daß man auch durch andersartige Betrachtungsweisen zu denselben Ergebnissen kommen kann (13). In der Tat publizierten nach Erscheinen der ersten Arbeit von *R. B. Woodward* und *R. Hoffmann* (4) *H. C. Longuet-Higgins* und *E. W. Abrahamson* (14), *K. Fukui* (15), *H. E. Zimmermann* (16) und *M. J. S. Dewar* (17) solche alternative Betrachtungsweisen. Es wird im folgenden nur die Argumentation der beiden erstgenannten Gruppen (Woodward-Hoffmann/Longuet-Higgins-Abrahamson) geschildert, da sie anschaulicher ist (4, 8, 11) und keinerlei mathematischer Ableitungen (14) bedarf.

2. Formalismus und Symmetrien der MO einfacher Moleküle

Die Symmetrie der Molekülorbitale (MO) von σ - und π -Bindungssystemen in den hier diskutierten Molekülen und ihre formalistische Schreibweise seien zunächst kurz zusammengestellt (11, 14, 18). σ -Bindungen werden im folgenden wie in Tabelle 1, A dargestellt. Für π -Bindungen wird das übliche Keulenbild gewählt (Tabelle 1, B, 5. Spalte): die beiden Orbitallappen an einem C-Atom tragen umgekehrtes Vorzeichen, was andeuten soll, daß beim Übergang vom einen zum anderen Orbitallappen ein Ort der Elektronendichte Null durchlaufen wird. Ist das Vorzeichen der MO-Funktion (Tabelle 1, 4. Spalte) an benachbarten C-Atomen gleich, so ist oberhalb *und* unterhalb der Kernverbindungsline eine endliche Elektronendichte vorhanden (das (—)-Zeichen besagt nicht, daß sich im entsprechenden π -Orbitallappen keine Elektronen befinden), es liegt also bindende Wechselwirkung vor. Im Grundzustand des Äthylens ist es zum Beispiel prinzipiell gleichgültig, ob man oben oder unten die beiden Pluszeichen schreibt. Charakteristisch für den Grundzustand ist

Tabelle 1. Formalistische Darstellung, Bindungszustand, Besetzung, Σ - und C_2 -Symmetrien der σ - und π -MO von Äthan, Äthylen, Butadien und Hexatrien, sowie des Allyl- und Pentadienyl-Systems

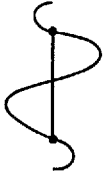
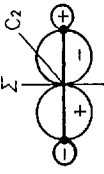
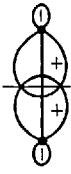
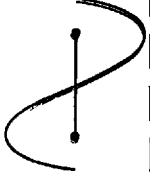
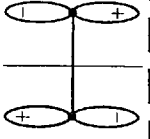
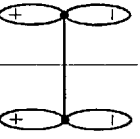
System	Bindungszustand der Niveaus	Ni- veaus	Schematisierte MO-Wellenfunktion (Slater Funktion)	„Keulenbild“ der MO	Kno- ten- flächen	Wechsel- wirkungen anti- bin- dend	Symmetrien Σ C_2
A) σ -Bindung (Äthan)	<i>antibindend</i> (im 1. angeregten Zustand einfach besetzt)	—			1	0	1 A A
	<i>bindend</i> (im Grundzustand doppelt besetzt)	0			0	1	0 S S
B) π -Bindungen 1) Äthylen	<i>antibindend</i>	—			1	0	1 A S
	<i>bindend</i>	0			0	1	0 S A

Tabelle 1 (Fortsetzung)

System	Bindungszustand der Niveaus	Ni- veaus	Schematisierte MO-Wellenfunktion (Slater Funktion)	„Keulenbild“ der MO	Kno- ten- flächen	Wechsel- wirkungen bin- dend	Symmetrien Σ C_2
2) Butadien-1,3							
	antibindend	—			3	0	A S
					2	1	S A
	bindend	⋈			1	2	A S
					0	3	S A

Tabelle 1 (Fortsetzung)

System	Bindungszustand der Niveaus	Ni- veaus	Schematisierte MO-Wellenfunktion (Slater Funktion)	„Keulenbild“ der MO	Kno- ten- flächen	Wechsel- wirkungen bin- den- d	Symmetrien Σ C_2
3) Hexatrien-1.3.5							
<i>antibindend</i>							
	—	—			5	0	A S
	—	—			4	1	S A
	—	—			3	2	A S
<i>bindend</i>							
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$			2	3	S A
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$			1	4	A S
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$			0	5	S A

Tabelle 1 (Fortsetzung)

System	Bindungszustand der Niveaus	Ni- veaus	Schematisierte MO-Wellenfunktion (Slater Funktion)	„Keulenbild“ der MO	Kno- ten- flächen	Wechsel- wirkungen bin- dend	anti- bin- dend	Symmetrien Σ C_2
C) Systeme mit ungerader Zahl von C-Atomen 1) Allyl ^{1a)}	<i>antibindend</i>	—			2	0	2	S A
	<i>nicht bindend</i> im Kation nicht, im Radikal einfach, im Anion doppelt besetzt	0			1	0	0	A S
	<i>bindend</i>	4			0	2	0	S A

Tabelle 1 (Fortsetzung)

System	Bindungszustand der Niveaus	Niveaus	Schematisierte MO-Wellenfunktion (Slater Funktion)	„Keulenbild“ der MO	Knoten- flächen	Wechsel- wirkungen bin- dend	Symmetrien Σ C_2
2) Pentadienyl ^{a)}	<i>antibindend</i>	—			4	0	4 S A
		—			3	0	2 A S
	<i>nicht bindend</i>	0			2	0	0 S A
	<i>bindend</i>	$\frac{1}{2}$			1	2	0 A S
		$\frac{1}{2}$			0	4	0 S A

^{a)} Für das Radikal ist die Situation hier vereinfacht dargestellt.

nur, daß man auf derselben Seite gleiche Vorzeichen hat. Bei umgekehrten Vorzeichen wird die π -Elektronendichte zwischen den Kernen Null, ein antibindender Zustand resultiert zwischen den betrachteten Atomen. Bei den Systemen mit ungerader Zahl von Atomen (Allyl-, Pentadienyl-, Tabelle 1, C) gibt es MO, die Knotenflächen an Kernorten haben; in diesen ist die π -Elektronendichte oberhalb und unterhalb des entsprechenden Kernes Null. Molekülorbitale, in denen mehr *bindende* als *antibindende* Beziehungen bestehen, sind insgesamt bindend und im Grundzustand mit zwei Elektronen besetzt. Ebenfalls im Grundzustand besetzt sind die *nicht-bindenden* (gleiche Anzahl von bindenden und antibindenden Wechselwirkungen) MO des Allyl- und Pentadienyl-Radikals und -Anions.

Für die zu betrachtenden Reaktionen ist die Symmetrie der in Tabelle 1 aufgezeichneten Orbitale in bezug auf eine Symmetrieebene Σ ³⁾ zu bestimmen, die senkrecht auf der C-C-Verbindungslinie durch die Mitte der Moleküle zu liegen kommt. Die Symmetrien (S = symmetrisch, A = antisymmetrisch) sind in der Tabelle 1, Spalte 9, mit angegeben. Es spielt bei ihrer Ermittlung keine Rolle, ob man wie in Tabelle 1 das Molekül in der — nicht wirklichkeitsgetreuen — gestreckten oder in der — für die Reaktionen notwendigen — cisoid gewinkelten Form betrachtet, was in Abb. 1 für den obersten bindenden Zustand des Butadiens gezeigt ist. Es muß betont werden, daß nur die Orbitale gespiegelt werden, nur ihre Symmetrie in bezug auf das Symmetrieelement Σ ist bedeutend. Ein

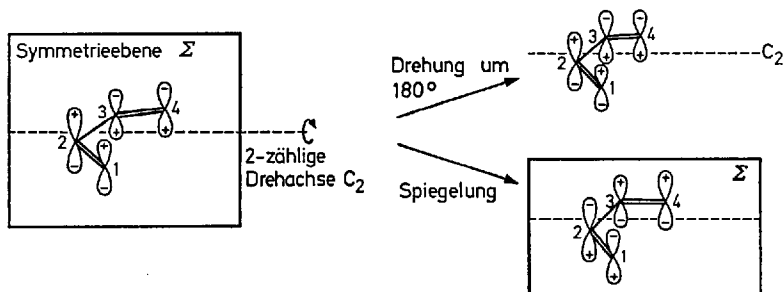


Abb. 1. Höchstes besetztes MO des Butadiens; antisymmetrisch (A) in bezug auf Σ ; symmetrisch (S) in bezug auf C_2

weiteres Symmetrieelement, welches benötigt werden wird, ist die zwei-zählige Symmetrieachse C_2 , die senkrecht zu den π -Orbitalen durch die Mitte des Moleküls verläuft. Die zugehörigen C_2 -Symmetrien der MO sind ebenfalls in Tabelle 1, Spalte 10, aufgenommen. Abb. 1 zeigt die

³⁾ Das Symbol Σ wird hier verwendet, um einer Verwechslung mit σ vorzubeugen.

geometrische Operation der Drehung um 180° für das höchste besetzte MO des Butadiens; (+) geht dabei in (+) und (−) in (−) über; dieses MO ist somit symmetrisch in bezug auf C_2 , während es in bezug auf Σ antisymmetrisch ist. Umgekehrte Verhältnisse finden sich im untersten besetzten MO (Tabelle 1, B, 2). Mit der Schreibweise und den Σ - und C_2 -Symmetrien der MO steht das Rüstzeug zur Ableitung und Aufstellung der Woodward-Hoffmann-Regeln zur Verfügung.

3. Unterscheidung zwischen thermisch und photochemisch „erlaubten“ Prozessen

Vorgehen bei der Ableitung der Regeln am Beispiel der electrocyclischen Reaktionen.

Will man entscheiden, ob eine gegebene Reaktion in einem Synchronprozeß (alle beteiligten Bindungen werden *gleichzeitig* geöffnet bzw. geschlossen) thermisch^{4a)} oder photochemisch ablaufen sollte, dann geht man folgendermaßen vor:

1. Man wählt das Symmetrieelement Σ oder C_2 , welches in bezug auf die an der Reaktion beteiligten Orbitallappen entlang der *Reaktionskoordinate* (Ausgangs-/Übergangs-/Endzustand) erhalten bleibt (14).

Bei der Valenzisomerisierung Cyclobuten $\rightleftharpoons$ Butadien^{4b)} bleibt im Falle der disrotatorischen Bewegung die Symmetrieebene Σ erhalten (Abb. 2). Diese Aussage bezieht sich, wie schon oben betont, ausschließlich auf das beteiligte Bindungssystem und hat nichts mit den Substituenten A, B, C und D zu tun (ist etwa $A \neq C$ und (oder) $B \neq D$, so ist weder das Cyclobuten- noch das Butadienmolekül als ganzes symmetrisch in bezug auf Σ). Bei conrotatorischem Ablauf bleibt Σ nicht erhalten: Im Ausgangs-(Cyclobuten) und im Endzustand (Butadien) ist zwar wie beim disrotatorischen Prozeß die dort gewählte Ebene Σ ein Symmetrieelement für die Orbitale, im Übergangszustand geht die Symmetrie in bezug auf diese Ebene aber verloren. Eine 180° -Drehung um C_2 bringt dagegen in allen drei Zuständen die Orbitallappen auf der einen Seite mit denen auf der anderen Seite zur Deckung. (Zur Verdeutlichung ist im unterem Teil der Abb. 2 das gesamte Kohlenstoffgerüst mitgedreht.) Der elektronische Übergang ist damit in jedem Stadium symmetrisch in bezug auf C_2 (Abb. 2) (14).

⁴⁾ a) Unter einem thermischerlaubten Prozeß versteht man in diesem Zusammenhang normalerweise eine Reaktion, deren Aktivierungsenergie unter 40 Kcal/Mol liegt; derartige Umsetzungen laufen gewöhnlich unterhalb von 200°C mit „präparativ brauchbarer“ Geschwindigkeit ab.

b) J. J. Brauman und D. M. Golden (J. Am. chem. Soc. 90, 1920 (1968), s. a. G. A. Doorakian u. H. H. Freedman, *ibid.*, in Press, u. E. C. Lupton, jr., Tetrahedron Letters 1968, 4209) leiteten ab, daß der conrotatorische Prozeß um 15 Kcal/Mol günstiger ist als der disrotatorische.

Beispiel:

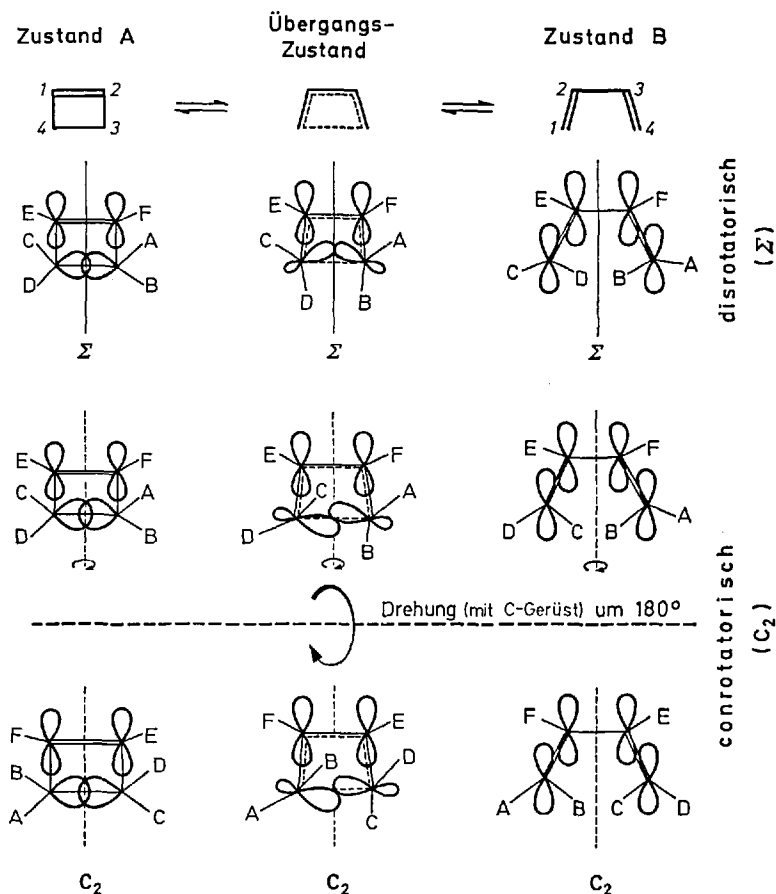


Abb. 2. Zuordnung des „konstanten Symmetrieelements“ bei conrotatorischem und disrotatorischem Cyclobuten $\rightleftharpoons$ Butadien-Prozeß (14)

2. Man bestimmt nun die Vorzeichensymmetrien (S=symmetrisch, A=antisymmetrisch) der beteiligten Molekülorbitale in bezug auf das beherrschende Symmetrieelement.

Für das conrotatorische System Cyclobuten $\rightleftharpoons$ Butadien ergeben sich die in Abb. 3 (A) angegebenen Symmetrien der bindenden und anti-bindenden MO der beiden Moleküle in bezug auf C₂. Die Symmetrien des disrotatorischen Systems, also bezogen auf Σ sind in Abb. 3 (B) angegeben.

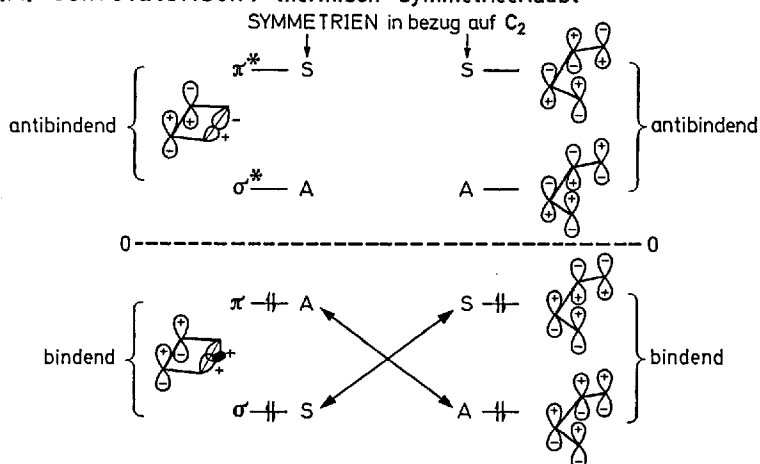
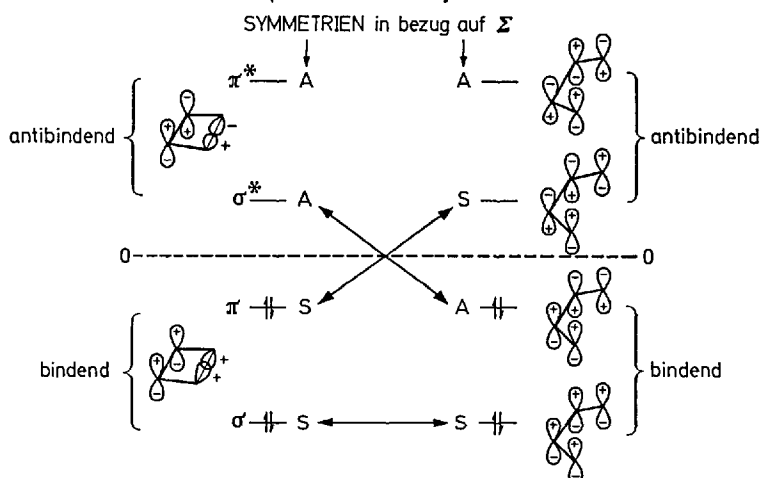
*Beispiel:***(A) Conrotatorisch: thermisch symmetrieerlaubt****(B) Disrotatorisch: photochemisch symmetrieerlaubt**

Abb. 3. Diagramm mit Symmetriekorrelation für den thermischen (conrotatorischen) und photochemischen (disrotatorischen) Übergang Cyclobuten $\rightleftharpoons$ Butadien (14)

Es spielt für die Aufstellung der Diagramme in diesem Zusammenhang keine Rolle, ob man die Lage der Niveaus in den bindenden bzw. antibindenden Zuständen genau kennt, oder in der falschen Reihenfolge aufträgt. Das antibindende σ -Orbital im Cyclobuten liegt z.B. in Wirklichkeit bei höherer Energie als das antibindende π -Orbital und nicht umgekehrt, wie es in Abb. 3 aus systematischen Gründen wiedergegeben ist.

Beim Korrelieren der Zustände im Ausgangszustand mit denen im Endzustand ergeben sich drei Möglichkeiten:

a) Sind die Symmetrien der bindenden und besetzten Orbitale im Ausgangszustand gleich denen im Endzustand, dann handelt es sich um einen thermisch erlaubten Übergang im Grundzustand (*Prinzip der Orbitalsymmetrienerhaltung*). Dies trifft für den conrotatorischen Prozeß (A) der Abb. 3 zu.

b) Kommt eine gegenseitige Korrelation eines bindenden mit einem antibindenden MO zwischen Ausgangs- und Endzustand vor, so ist der Prozeß photochemisch erlaubt und thermisch verboten. Der disrotatorische Vorgang (B) der Abb. 3 stellt einen solchen Fall dar. Ein Übergang unter Symmetrienerhaltung ist nur möglich, wenn ein angeregter Zustand beteiligt ist.

c) Beim Vorliegen von mehr als einer solchen Korrelation (s.u.) sollte die Umwandlung weder thermisch noch photochemisch möglich, also von der Orbitalsymmetrie der korrelierten Systeme her verboten sein.

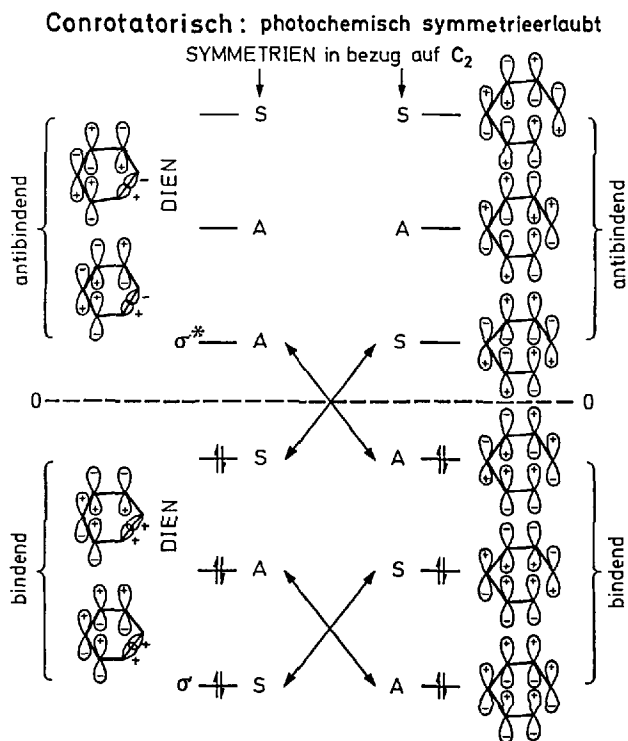


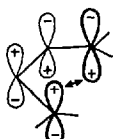
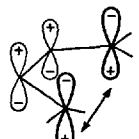
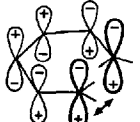
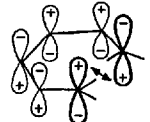
Abb. 4. Symmetriekorrelation für die photochemische (conrotatorische) Umwandlung Cyclohexadien $\rightleftharpoons$ Hexatrien

Die Folgerungen gelten für beide Richtungen; es ist gleichgültig, welche Seite des Systems Ausgangs- bzw. Endzustand ist.

Für das conrotatorische System Cyclohexadien-1,3 $\rightleftharpoons$ Hexatrien-1,3,5 ist das entsprechende Diagramm in Abb. 4 gezeigt. Man kommt hier zum umgekehrten Ergebnis (der Prozeß ist thermisch verboten) wie bei den conrotatorischen Übergängen Cyclobuten $\rightleftharpoons$ Butadien, was mit der Erfahrung in Übereinstimmung steht.

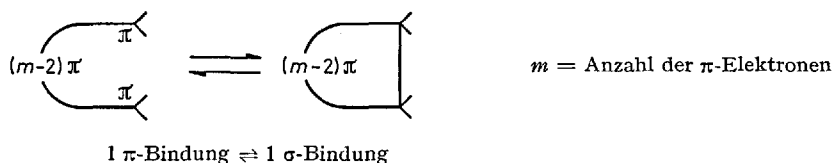
Rein mnemotechnisch kann man die Verhältnisse bei electrocyclischen Prozessen für die thermische Reaktion am höchsten besetzten, für die photochemische Reaktion am tiefsten unbesetzten MO (vgl. Tabelle 1) des zugehörigen offenkettigen Polyens ablesen (4). In Tabelle 2 ist veranschaulicht, daß man nur dann zu einer bindenden Wechselwirkung zwischen den endständigen Atomen kommt, wenn man im oben abgeleiteten Sinne „dreht“. Dabei muß man „hinnehmen“ (14, 15), daß der umgekehrte Prozeß der Ringöffnung zu diesen Polyenen analog verläuft.

Tabelle 2. Ableitung des „Drehsinnes“ aus höchstem besetzten und tiefstem unbesetztem MO (4)

Thermisch (höchstes besetztes MO)	Photochemisch (tiefstes unbesetztes MO)
 conrotatorisch	 disrotatorisch
 disrotatorisch	 conrotatorisch

Stellt man entsprechende Diagramme für andere mögliche electrocyclische Reaktionen auf, so kommt man zur allgemeinen

4. Regel für electrocyclische Reaktionen (4, 11 a, 14)



m	4q	4q + 2	
conrotatorisch	Δ	$h\nu$	$q = 0, 1, 2, 3, \dots$
disrotatorisch	$h\nu$	Δ	

III. Beispiele für electrocyclische Reaktionen

Cyclobuten $\rightleftharpoons$ Butadien

Zur Erläuterung folgen einige Beispiele, die die „Befehlsgewalt“ der Orbitalsymmetrienerhaltung und damit der Regeln demonstrieren, und die zum Teil vor der experimentellen Verifizierung von *Woodward* und *Hoffmann* vorhergesagt (4) worden waren.

Der Ablauf des ($m = 4$)-Prozesses der Valenzisomerisierung von und zu Cyclobutenen ist durch die Symmetriebetrachtungen noch nicht absolut festgelegt. Beim cis-Tetramethyl-cyclobuten spielt der absolute Drehsinn für die Struktur des entstehenden Butadiens keine Rolle (Gl. (7)), die Striche an den Formeln sollen hier und im folgenden Methylgruppen darstellen).

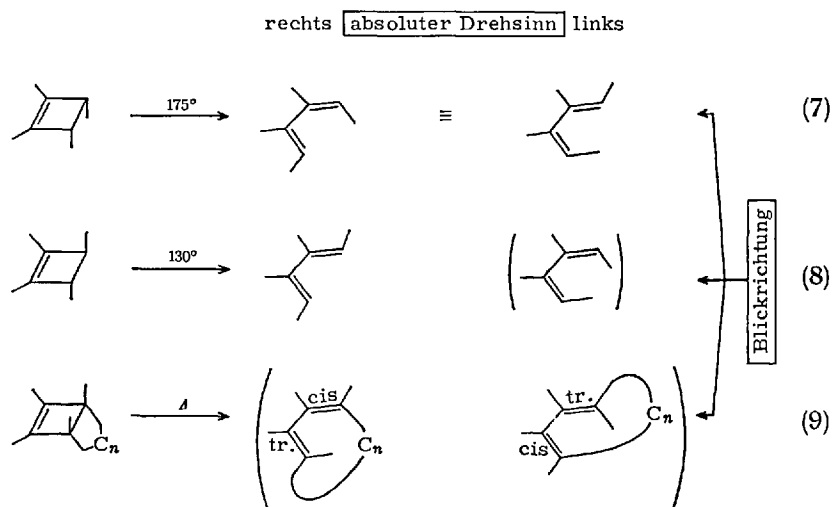
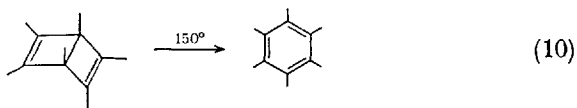


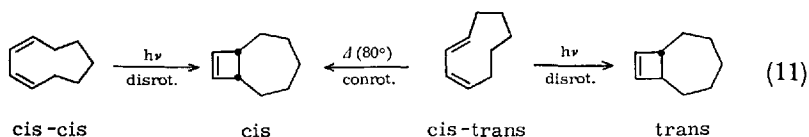
Tabelle 3.

n	6	5	4	3	2	1
T [°C] (5, 19)	180	335	350	>380	195	<100 (20)

Am Beispiel der *trans*-Verbindung, die ausschließlich *trans-trans*-3,4-Dimethylhexadien-2,4 liefert (Gl. (8)) sieht man, daß der absolute Drehsinn von rein sterischen Faktoren bestimmt wird. Die aus der angegebenen Temperatur (Halbwertszeit *ca.* 2 Std.) ersichtliche erschwerte



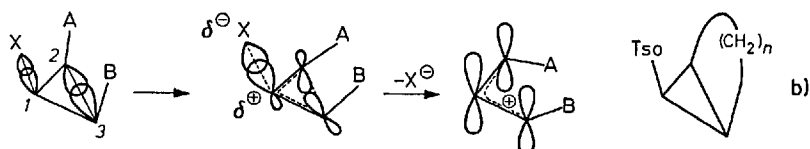
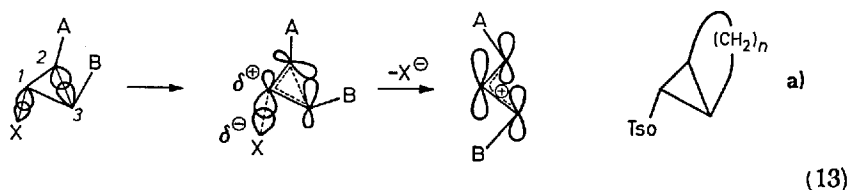
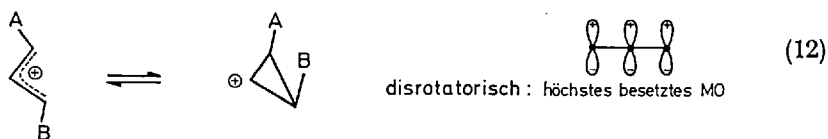
Öffnung des *cis*-Isomeren ist durch die im Übergangszustand notwendige Annäherung einer CH_3 -Gruppe an ein Proton bedingt (5). Sind die *cis*-ständigen Substituenten miteinander verbunden, so müßte bei conrotatorischem Ablauf (Gl. (9)) ein *cis-trans*-Cyclodien entstehen. Die Öffnung ist daher um so schwerer möglich, je weniger Ringglieder der Monocyclus enthält. Die in Tabelle 3 angegebene charakteristische Temperatur ($\tau^{1/2} \sim 2$ Std.) erreicht bei ankondensiertem Fünfring ein Maximum. Beim [2.2.0]- und [2.1.0]-System fällt sie wegen der hohen Spannung dieser Bicyclen wieder ab; ja, man muß die unerwartete große Stabilität solcher hochgespannter Systeme (27), z.B. auch des Hexamethyldewarbenzols (22a) (Gl. (10)), der Prismane (22b) und des Cubans (22c), auf das Symmetrieverbot ihrer Umwandlung in weniger gespannte Moleküle zurückführen.



Gl. (11) gibt die beobachteten (23) Verhältnisse beim Ringschluß von Cyclononadienen wieder.

Cyclopropyl $\rightleftharpoons$ Allyl

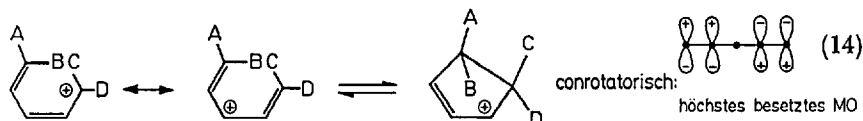
Der thermische ($m=2$)-Prozeß Cyclopropylkation $\rightleftharpoons$ Allylkation muß disrotatorisch verlaufen (Gl. (12)) (s. Symmetrie des obersten und einzigen besetzten MO, Tabelle 1, C, 1). Ein freies Cyclopropylkation tritt bei dieser Isomerisierung aber normalerweise nicht auf; Ionisierung und Ringöffnung laufen synchron ab (24b), weshalb der absolute Drehsinn hier von der Stereochemie des austretenden Anions abhängt (4). Während der Entfernung der Gruppe X^- von C_1 (Gl. (13)) „wächst der leere Orbitallappen“ (Gl. (13)) an der Rückseite (Umhybridisierung). Dies ist nur dann ein günstiger Prozeß, wenn sich die an C_2 und C_3 entstehenden p-Orbitale synchron in umgekehrter Richtung „entwickeln“.



Die beiden Substituenten an C_2 und C_3 in trans-Stellung zu X-drehen sich somit stets nach außen. Dies steht in allen untersuchten Fällen in vollkommenem Einklang mit dem Experiment (24a): Bei [n.1.0]-Bicyclen mit exoständigem X müßten — zumindest im Übergangszustand — zwei „trans-Beziehungen“ im Ring entstehen. Das Verhältnis der Acetolysegeschwindigkeiten der in Gl. (13a) und (13b) angegebenen Cyclopropanoltosylate beträgt etwa 10^{-4} bei $n=4$ und ist $\ll 10^{-7}$ bei $n=3^5$). Dieses „dramatische“ Ergebnis unterstreicht eindrucksvoll obige Überlegungen.

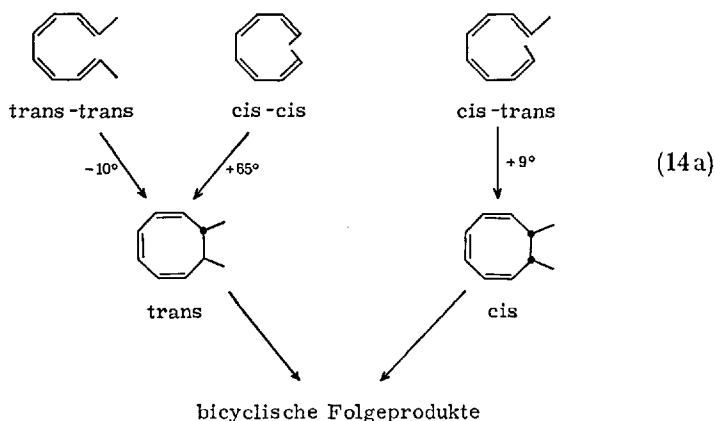
Der ($m=4$)-Vorgang *Cyclopropylanion* $\rightleftharpoons$ *Allylanion* ist thermisch durch eine conrotatorische, photochemisch durch eine disrotatorische Bewegung gekennzeichnet (s. MO, Tabelle 1, C, 1). Auch diese Vorhersage (4) wurde — am isoelektronischen Aziridin-System — vollauf bestätigt (25a).

Ebenso wurde das Postulat der MO-Symmetrienerhaltung, nach dem das mit Butadien und dem Allylanion isoelektronische *Pentadienylkation* (Tabelle 1, C, 2) mit dem *Cyclopentenylkation* in conrotatorischer Beziehung stehen muß (Gl. (14)), experimentell realisiert (26).



⁵) Das exo-Tosylat, $n=3$, läßt sich praktisch auch unter drastischen Bedingungen nicht solvolysieren. U. Schöllkopf, vorgetragen am 16.6.67 in Heidelberg; U. Schöllkopf, K. Fellenberger, M. Patsch, P. v. R. Schleyer, T. Su, and G. W. van Dine: Tetrahedron Letters 1967, 3639.

Der „höchste“ bisher verwirklichte Fall einer electrocyclischen Reaktion ist der Ringschluß von Octatetraenen-1.3.5.7 zu Cyclooctatrienen-1.3.5 (Gl. (14a)) (25b). Diese Cyclisierung zu einem Achtring, ein conrotatorischer, thermischer ($m=8$)-Vorgang, gehorcht mit allen sterischen Konsequenzen auf die Ringschlußgeschwindigkeit der Regel für electrocyclische Reaktionen. Wie bei der Ringöffnung der Cyclobutene bewirkt auch hier die im Übergangszustand erforderliche gegenseitige Annäherung größerer Gruppen eine Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit, d.h. Erhöhung der zur Valenzisomerisierung notwendigen Temperatur; das System kann nicht in den sterisch weniger behinderten disrotatorischen Prozeß ausweichen: die trans-trans-Dimethylverbindung (Behinderung zweier Wasserstoffatome) reagiert bereits bei -10° , die cis-trans-Dimethylverbindung bei $+9^\circ$, das cis-cis-Isomere (Behinderung zweier Methylgruppen) erst bei $+65^\circ$.



IV. Cycloadditionen und ihre Umkehr

1. Diagramme der $[2+2]$ - und $[4+2]$ -Additionen; endo-, exo-Addition

Zur Ableitung der Regeln für die Cycloadditionen werden hier nur die Diagramme für die zwei einfachsten Prozesse besprochen werden (11a,b): die Cycloaddition zum Vierring und zum Sechsering (Diels-Alder-Reaktion). Aus Abb. 5 ist ersichtlich, daß erstere ein photochemischer Prozeß und damit der Zerfall eines Cyclobutans in zwei Moleküle Olefin ein thermisch verbotener Vorgang ist. (Dieser Zerfall kann normalerweise photochemisch nicht bewerkstelligt werden, weil die gesättigten C-C-Einfachbindungen des Cyclobutans in einem schwer zugänglichen Wellenbereich

absorbieren). Für die Ableitung dieses Ergebnisses wählt man die beiden Symmetrieebenen Σ_1 und Σ_2 (11a). In bezug auf beide Ebenen stehen sämtliche beteiligten Orbitale entlang der Reaktionskoordinate im Verhältnis der Symmetrie bzw. der Antisymmetrie. Trifft man die entsprechenden Zuordnungen (SS, SA, AS, AA) für die bindenden und antibindenden MO-Niveaus von Ausgangs- und Endzustand, so ist ersichtlich, daß nicht alle beteiligten Elektronen im Grundzustand „passieren“ können.

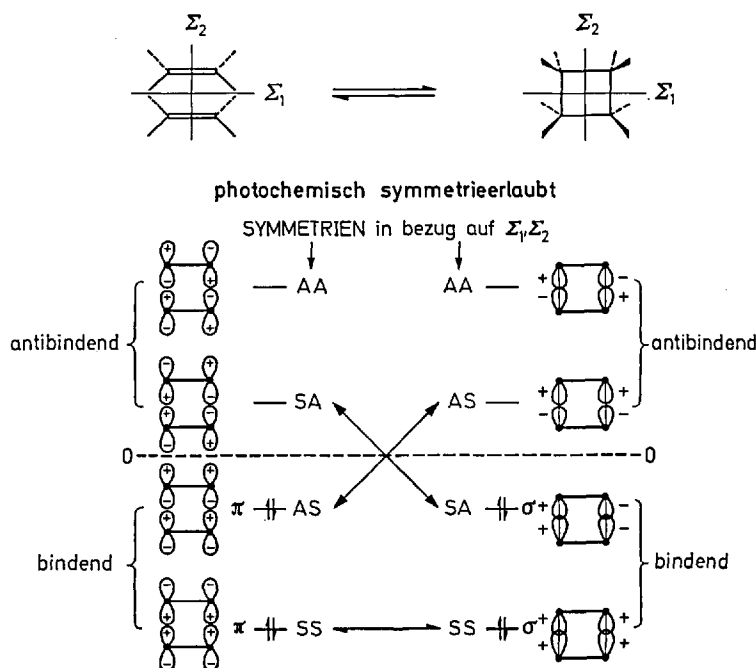


Abb. 5. Diagramm der MO und Korrelation für die photochemische $[2+2]$ -Addition (11a)

Im Falle der Diels-Alder-Reaktion und ihrer Umkehr dagegen tritt keine Korrelation zwischen bindenden und antibindenden Orbitalen auf (Abb. 6, oben) (11a).

Im Diagramm für diese Reaktion der Abb. 6 sind die antibindenden Niveaus nicht mit eingezeichnet. Sie sind für die Entscheidung, ob es sich um einen thermischen oder photochemischen Prozeß handelt, prinzipiell nicht notwendig. Es genügt die Feststellung, ob die MO-Symmetrien im Grundzustand auf beiden Seiten gleich sind (thermischer Vorgang) oder nicht (photochemischer Vorgang); in allen folgenden Diagrammen sind daher die antibindenden Zustände ausgelassen.

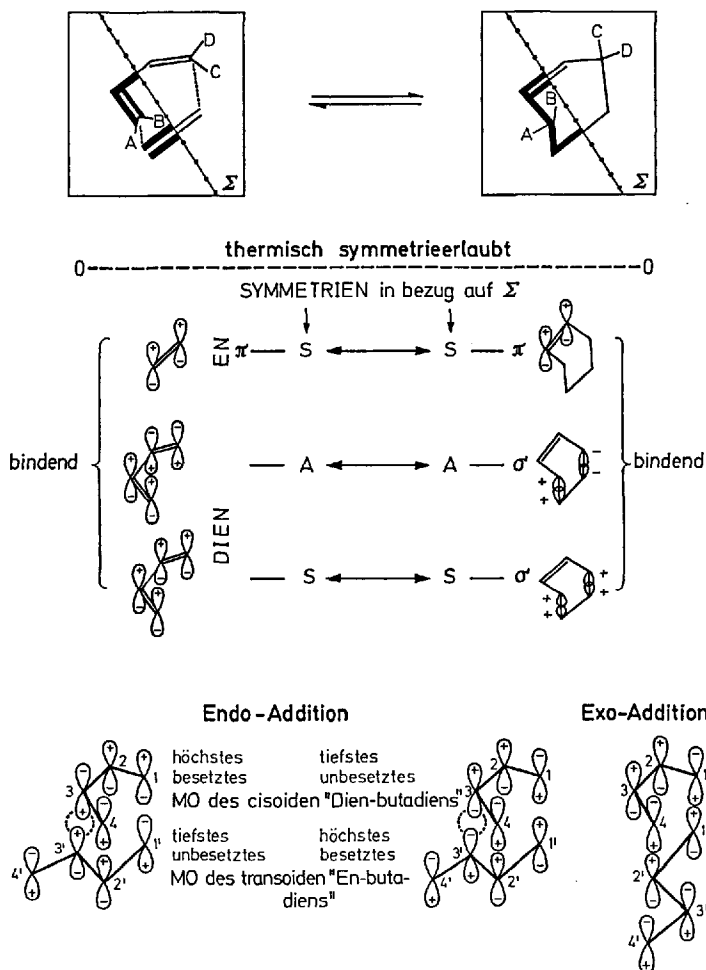
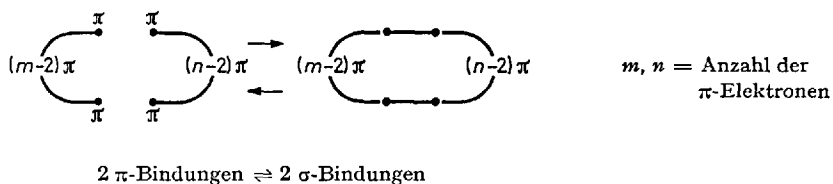


Abb. 6. MO-Korrelation der thermischen $[4 + 2]$ -Addition (Diels-Alder) und Orbitalsymmetriebegründung für endo-Stereochemie (11 a, b)

Mit der „Bestätigung“, daß die Diels-Alder-Reaktion einen thermisch erlaubten Prozeß darstellt, ist die Aussagekraft der Symmetriebetrachtungen für diesen Vorgang noch nicht erschöpft. Auch die wohlbekannte Aldersche endo-Regel (maximale Anhäufung von Doppelbindungen im Übergangszustand) findet eine zwangslose Erklärung (11 b, 27): „Mischt“ man, wie in Abb. 6 unten gezeigt, höchste besetzte und tiefste unbesetzte Molekülorbitale (vgl. Tabelle 1, B, 2) der reagierenden Partner, so resultiert im Falle der Dimerisierung von Butadien nicht nur zwischen den

Atomen, die bei der Additionsreaktion miteinander verknüpft werden (1—1', 4—2') sondern auch zwischen den Atomen 3 und 3' eine bindende Wechselwirkung. Da diese bei einer exo-Addition nicht zum Zuge kommen kann, muß der Übergangszustand der endo-Verknüpfung energetisch begünstigt sein. So erklärt sich, warum der sterisch ungünstigere und thermodynamisch weniger stabilen Produkt führende endo-Übergangszustand durchlaufen wird und nicht der sterisch weniger anspruchsvolle exo-Übergangszustand.

2. Regel für die Cycloaddition zweier Polyene (11a)

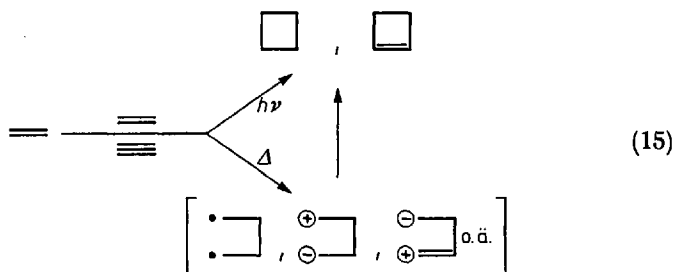


$m + n$	thermisch	photochemisch	$q = 0, 1, 2, \dots$
$4q$	verboten	erlaubt	
$4q + 2$	erlaubt	verboten	

Entsprechende Regeln wurden für die synchrone Addition von drei und vier Polyensystemen aufgestellt (11a). Im folgenden sind einige Leistungen und Folgerungen obiger Regel erläutert.

[2+2]-Addition

Die $(m+n=4)$ - oder $(m=2, n=2)$ -Cycloaddition, kurz [2+2]-Addition genannt (11d), bei der zwei Verbindungen mit C-C-Doppel- oder Drei-



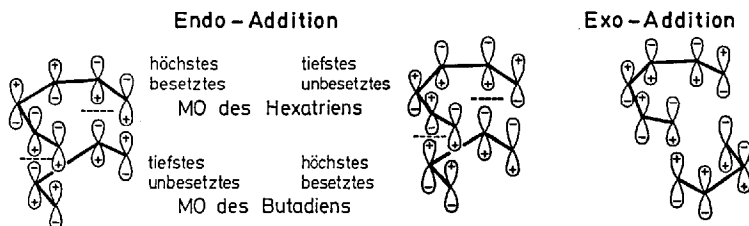
fachbindung⁶⁾ miteinander reagieren (Gl. (15)), ist heute wohl die am häufigsten angewandte Methode zur Herstellung von Cyclobutanen und Cyclobutenen (28).

In der Literatur finden sich jedoch ebenso viele photochemisch (29a–c) wie thermisch (29d) durchgeführte Reaktionen dieser Art, was anscheinend im Widerspruch zu den Orbitalsymmetriebetrachtungen steht. Wie schon erwähnt, gelten diese Betrachtungen aber *nur* für Synchronprozesse, ja sie erlauben die Aufstellung folgenden Postulates (11a): läuft ein nach den Regeln verbotener Prozeß dennoch ab, so *muß* er stufenweise über radikalische oder ionische Zwischenprodukte verlaufen. Genau das wurde beim Studium des Mechanismus thermisch erfolgreicher Vierringbildung (29d) (z. B. mit Tetracyanäthylen oder Polyhalogenolefinen) und anderer verbotener Additionen höherer Ordnung (30) bewiesen.

Bemerkungen über die am besten untersuchte [4+2]-Addition nach Diels-Alder erübrigen sich hier (31), die photochemisch erlaubte [4+4]-Addition wurde schon eingangs erwähnt.

[6+4]-Addition

Diese thermische Reaktion ($m+n=10=4q+2$ mit $q=2$) ist besonders interessant, weil sie zur Zeit der Aufstellung der Regel (11a) nicht bekannt war. Noch aufregender wurde die Situation, als vorhergesagt wurde⁷⁾ (11b), daß im Gegensatz zur endo-[4+2]-Addition hier ein exo-Übergangszustand begünstigt sein sollte:

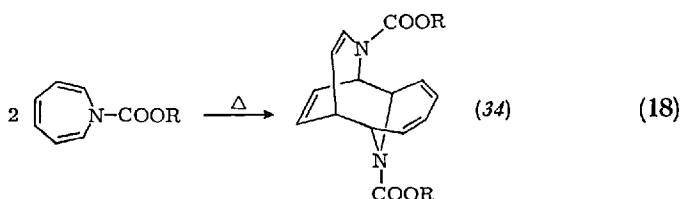
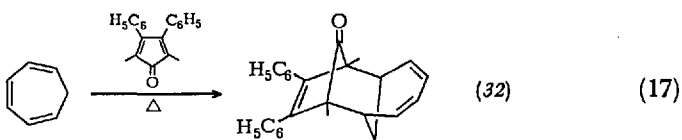
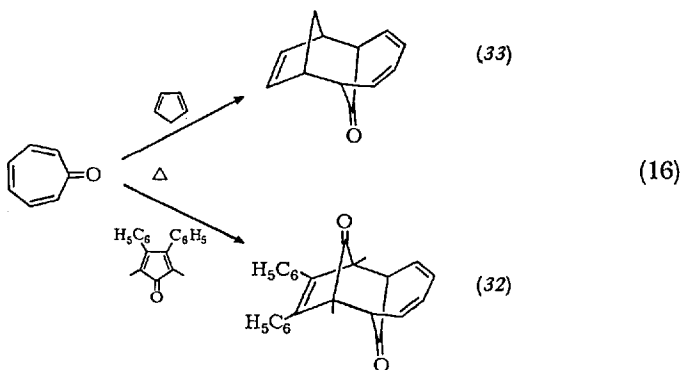


Mischen der obersten besetzten und untersten unbesetzten Zustände der Reaktanten ergibt nämlich antibindende Wechselwirkung zwischen den nicht direkt an der Reaktion beteiligten Orbitallappen (vgl. Tabelle 1, B, 2 und 3).

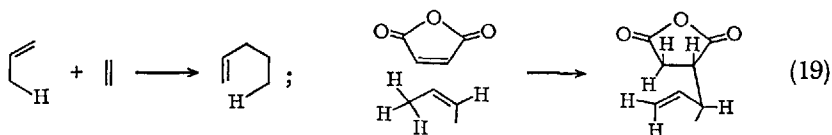
Nach kürzester Zeit (32–34) war sowohl die neue Cycloaddition entdeckt, als auch ihre vorhergesagte exo-Stereochemie bestätigt. Die Bei-

⁶⁾ Die Einbeziehung einer Dreifachbindung ändert nichts an obigen Symmetriebetrachtungen, da vom Acetylen nur eine der beiden π -Bindungen beteiligt ist, deren Symmetrie genau der eines Äthylens entspricht.

spiele sind in den Gl. (16)–(18) wiedergegeben. Sie unterstreichen die überragende Bedeutung der „Regeln“ für die präparative organische Chemie auf eindrucksvolle Weise.



Auch auf die in Gl. (19) skizzierte En-Synthese, die im eigentlichen Sinne keine Cycloaddition ist, lassen sich Orbitalsymmetriebetrachtungen anstellen, die mit der gefundenen (35) endo-„Addition“ (im angegebenen Beispiel etwa 80% stereospezifisch) im Einklang stehen.



cis-trans-Cycloaddition

Neben dem Ablauf einer Cycloaddition über Zwischenstufen ist eine weitere Situation möglich, in der die aufgestellten Regeln nicht gelten,

genauer gesagt, umgekehrt werden. Dieser Fall stellt aber keine Einschränkung der Orbitalsymmetriebetrachtungen dar, sondern eine Erweiterung. Wie aus dem Diagramm der Abb. 6 für die Diels-Alder-Reaktion ersichtlich, addieren sich die beiden endständigen C-Atome des Diens bei der normalen cis -[4 + 2]-Addition von derselben Seite an die Enden des Dienophils. Vor allem bei höheren Polyenen sind noch drei weitere Möglichkeiten denkbar (36).

Verdreht man in einem Cyclopolyen genügend großer Gliederzahl die Ebene der p-Orbitale der π -Bindungen jeweils um einen kleinen Winkelbetrag gegeneinander, so bleibt immer noch eine wirksame Überlappung benachbarter Orbitale und damit durchgehende Konjugation erhalten; die Möglichkeit einer auf diese Weise entstehenden molekularen Möbiusschleife (Abb. 7 (A)) hat Heilbronner diskutiert (36c).

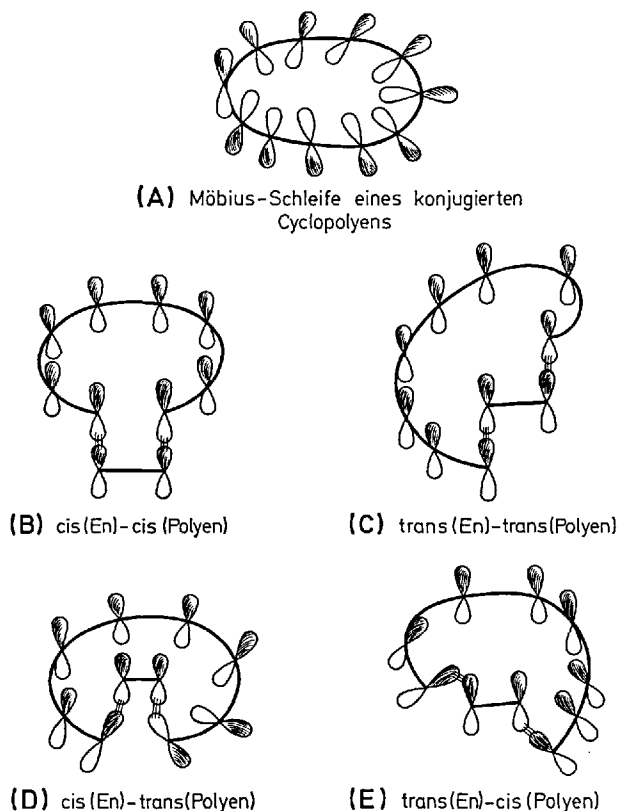


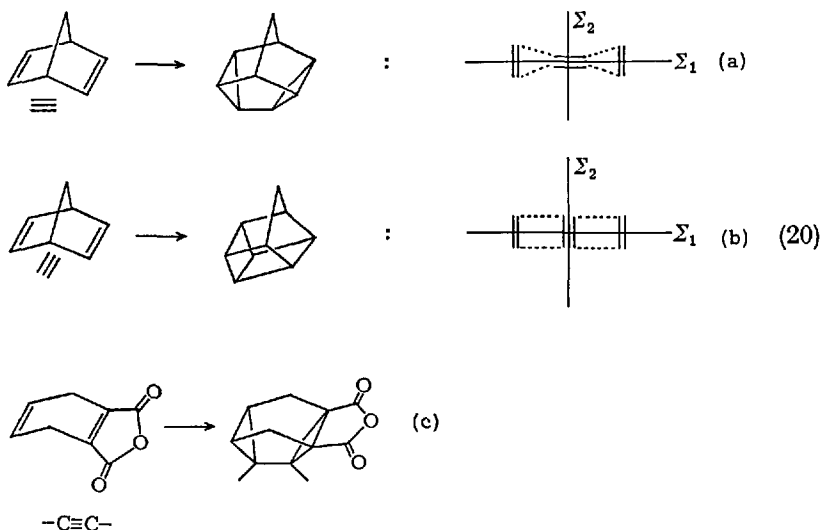
Abb. 7. cis - cis -, $trans$ - $trans$ -, cis - $trans$ - und $trans$ - cis -[8 + 2]-Addition

Entsprechend sollte sich ein offenkettiges Polyen nicht nur — wie in der Diensynthese — in einer cis-cis-Cycloaddition (Abb. 7 (B)), sondern auch in einer trans-trans-, trans-cis- oder cis-trans-Cycloaddition (Abb. 7, (C), (D), bzw. (E)) mit einer olefinischen Doppelbindung vereinigen können. Der Fall (C), in dem die Art der Addition in bezug auf *beide* Partner umgekehrt ist, gehorcht den Regeln der cis-cis-Cycloaddition. In den beiden anderen Fällen dagegen muß das Polyenmolekül nach Art einer Möbius-Schleife angeordnet sein. Durch diese Änderung der Symmetrie wird die Regel der Cycloadditionen umgedreht: thermische Prozesse werden zu photochemischen Umwandlungen, photochemisch erlaubte Übergänge sind thermisch erlaubt.

Es gibt Reaktionen, die wahrscheinlich nach diesem Schema ablaufen (11d,f).

3. Cycloaddition von Acetylen an Norbornadien

Die Anwendung der MO-Symmetriebetrachtungen auf einen nicht durch die Regeln der Cycloaddition (11a) spezifizierten Fall ist in den beiden Diagrammen der Abb. 8 für die „rechtwinklige“ und „parallele“ Cycloaddition von Acetylen an Norbornadien (Gl. (20) a und b) demonstriert (36b).



Zur Vereinfachung kann man — wie in Abb. 8 geschehen — nur die beiden Doppelbindungen des Bicyclus mit in die Betrachtung einbeziehen. In beiden Fällen sind die konstanten Symmetrieelemente zwei aufeinander senkrecht stehende

Ebenen Σ_1 und Σ_2 (vgl. Abb. 5). Ihre Lage in bezug auf die beteiligten Mehrfachbindungen geht aus den Diagrammen und den Gl. (20) a und b hervor. Die Symmetrien sämtlicher bindender MO von Ausgangs- und Endzuständen in bezug auf die beiden Symmetrieebenen sind in Abb. 8 angegeben. Beim Korrelieren stellt man fest, daß die „rechtwinklige“ Addition *einen* Übergang in ein antibindendes Niveau (nicht mit eingezeichnet) erfordert, also ein photochemisch symmetrieerlaubter Synchronprozeß ist. Tatsächlich wurde bei der Photolyse eines Cyclohexadiens-1.4 in Butin-2 (Gl. (20c)) ein Produkt isoliert, für das die angegebene Struktur wahrscheinlich gemacht werden konnte (29c). Die synchrone „parallele“ Addition sollte dagegen nach dem Diagramm sowohl thermisch als auch photochemisch ein höchst unwahrscheinlicher Vorgang sein, da *zwei* Übergänge in den antibindenden Zustand erforderlich wären (Abb. 8b), um dem Prinzip der MO-Symmetrieerhaltung zu genügen.

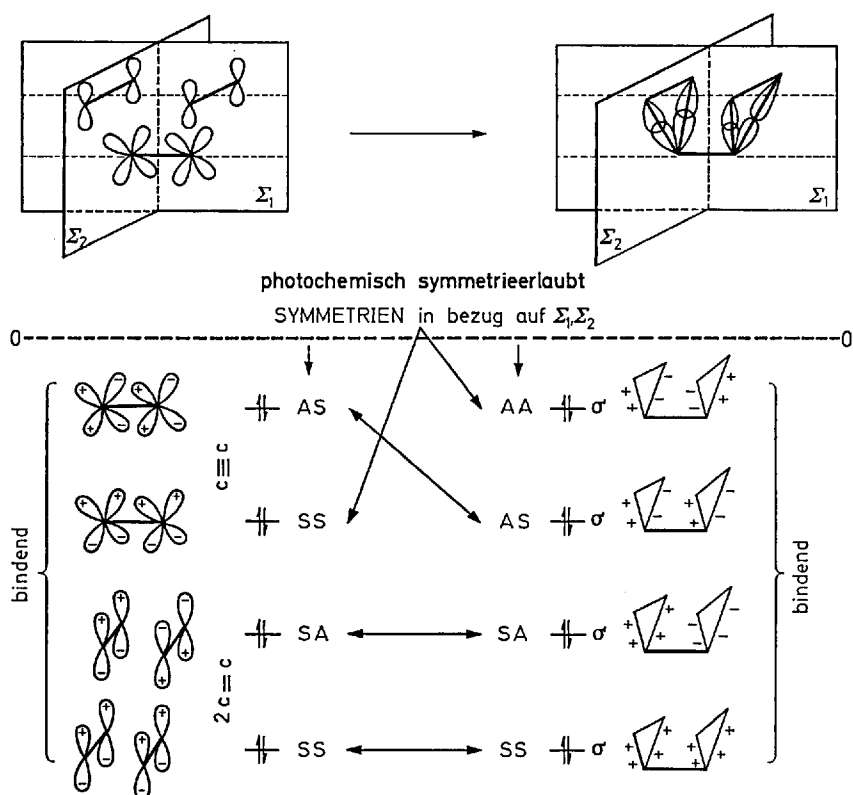


Abb. 8a

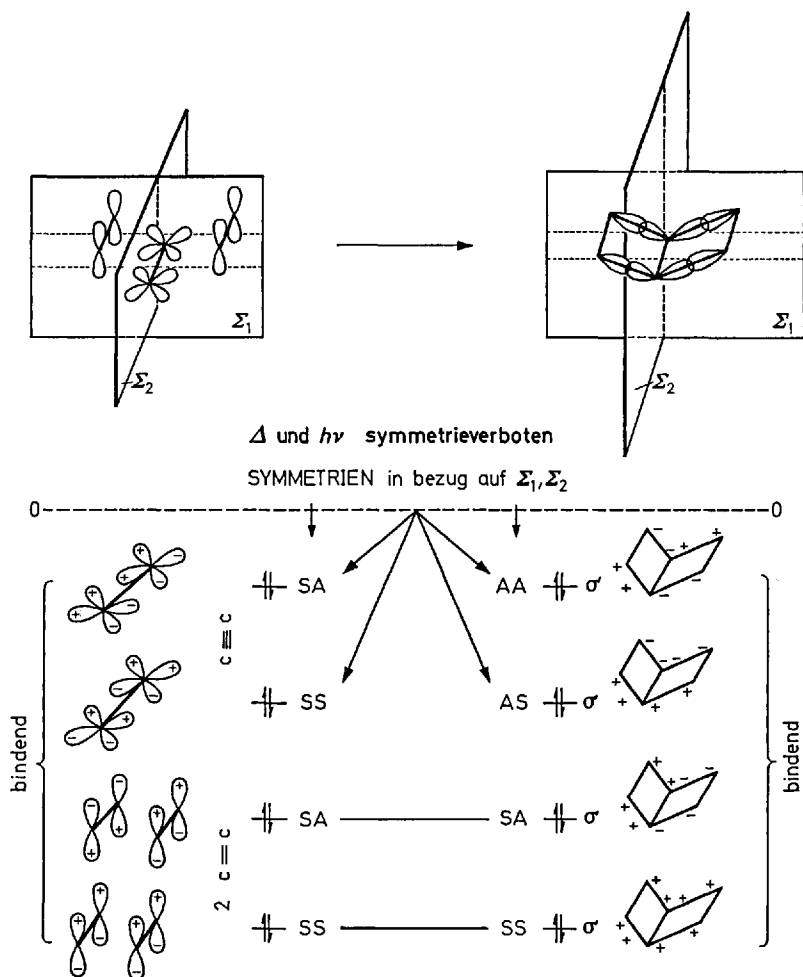
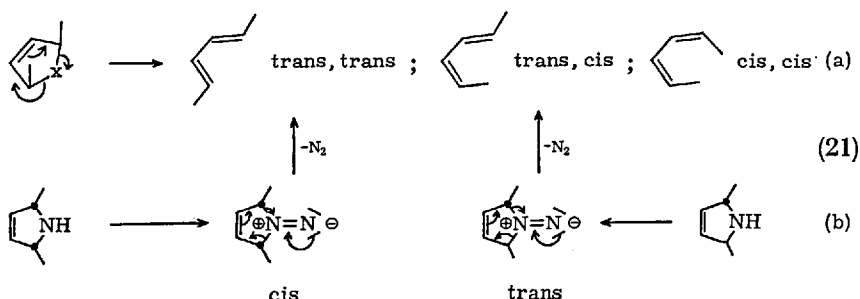


Abb. 8b

Abb. 8a u. b. Diagramme für „rechtwinklige“ und „parallele“ synchrone Addition zweier Doppelbindungen und einer Dreifachbindung

4. Fragmentierungen

Die Umkehr der Vierringbildung (Abb. 5) und die Retrodienspaltung (Abb. 6) kann man als Fragmentierungen betrachten. Wie in Abb. 6 angedeutet, ist es dabei selbstverständlich, daß die Substituenten A, B, C, D beim Übergang eine Drehung in einem Sinne erfahren, den man nach den bei den elektrocyclischen Reaktionen getroffenen Festlegungen (4)



als disrotatorisch bezeichnen muß. Bei der synchronen Fragmentierung eines Cyclopentenons (Gl. (21a), $X = \text{CO}$), Sulfolens (37) ($X = \text{SO}_2$) oder Diazens (38) ($X = \text{N}_2$), also von Molekülen, die man sich als eben vorzustellen hat, ist der sterische Verlauf (conrotatorisch, disrotatorisch⁷⁾, oder überhaupt nicht „drehspezifisch“ nicht mehr evident. Die Aufstellung von Diagrammen (11c,e, 38) gibt auch hier eine Antwort, was für den disrotatorischen Zerfall (Gl. (21b)) des Diazens über einen planaren Übergangszustand in Abb. 9 gezeigt ist. Das im ebenen Fünfring gebundene Stickstoffatom (N^1) ist sp^2 -hybridisiert, das äußere (N^2) sei sp -hybridisiert (Annahme einer andersartigen Hybridisierung ändert das Ergebnis nicht (38)). Beim disrotatorischen Übergang zu Butadien und Stickstoff entsteht dann an N^1 ein sp -Orbital (nichtbindend, doppelt besetzt) und ein p -Orbital, während an N^2 keine Umhybridisierung erforderlich ist. Das neu entstehende p -Orbital an N^1 bildet mit dem vorher nichtbindenden, doppelt besetzten p -Orbital an N^2 eine π -Bindung aus. Die senkrecht dazu stehende zweite π -Bindung, die schon im Diazen vorhanden war, wird vom Übergang ebenso wenig berührt wie das doppelt besetzte (einsame Elektronenpaar) nichtbindende sp -Orbital an N^2 . Das Symmetrieelement, welches entlang der Reaktionskoordinate erhalten bleibt, ist die Ebene Σ (bei conrotatorischer Öffnung wäre es C_2), das Symmetrieverhältnis aller acht beteiligten Orbitale von Ausgangs- und Endprodukt ist im Diagramm der Abb. 9 angegeben. Der resultierende Übergang im Grundzustand stimmt mit dem Experiment (38) überein, bei welchem man ausgehend von cis- bzw. trans-2.5-Dimethyl-2.5-dihydro-pyrrol über die Diazene in vollkommen ($> 99.9\%$) stereospezifischer Reaktion trans-trans- bzw. cis-trans-Hexadien-2.4 erhält. Genau das gleiche Ergebnis mit ebenso hoher Stereospezifität wurde bei der thermischen Fragmentierung und Bildung (37a) von 3-Sulfolenen beobachtet. Ähnlich wie im oben zitierten Falle der conrotatorischen

⁷⁾ Lemal und McGregor verwenden statt dessen die neuen Bezeichnungen „axisymmetric“ und „sigmasymmetric“ (38).

Öffnung von cis-Tetramethylcyclobuten (Gl. (7)) wurde hierbei festgestellt, daß das trans-2.5-Dimethyl-3-sulfolen sich bei gleicher Temperatur langsamer bildet und bei höherer Temperatur fragmentiert als das cis-Isomere. Die disrotatorische Reaktion ist hier durch gegenseitige Abstoßung einer Methylgruppe und eines Protons im Übergangszustand erschwert.

Es sei nochmals betont, daß das Diagramm der Abb. 9 nur dann eine nicht triviale Tatsache erklärt, wenn die Planarität des Systems im Übergangszustand erhalten bleibt. Das Gleiche gilt für die anderen Fragmentierungen dieses Typs (Gl. (21 a)). Geht der Fünfring vor oder während der Fragmentierung in die sogenannte „envelope-Form“ — mit aus der Ebene der vier C-Atome herausgeklapptem Heteroatom — über, dann ist der disrotatorische Ablauf der $(5 \rightarrow 4 + 1)$ -Fragmentierung wie der der Diels-Alder-Reaktion und ihrer Umkehr (Abb. 6) „selbstverständlich“, d.h. von rein sterischen und nicht von stereoelektronischen Faktoren bestimmt. Eine Entscheidung zwischen diesen Alternativen ist bisher

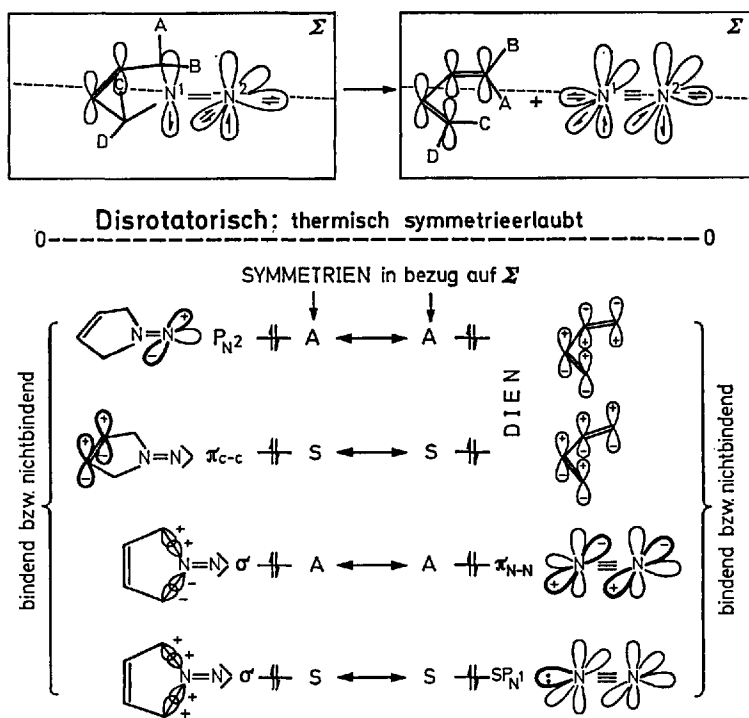
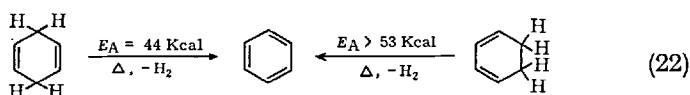


Abb. 9. MO-Diagramm für die Fragmentierung eines ebenen Diazens (thermischer Prozeß) (38)

nicht möglich (37a). Die Symmetriebetrachtungen erlauben also lediglich die Feststellung, daß das experimentelle Ergebnis *auch* für einen planaren Übergang zu erwarten wäre. Bei größeren Ringsystemen sollte eine der „trans-Cycloaddition“ der Abb. 7 (B) entsprechende conrotatorische Fragmentierung möglich sein (38).

Gl. (22) zeigt die Dehydrierung von Cyclohexadien-1.4 und von Cyclohexadien-1.3 zu Benzol und Wasserstoff, ebenfalls eine Fragmentierung (Umkehr der 1.4- bzw. 1.2-Addition von H_2 an Benzol).



Der überraschend große Unterschied der Leichtigkeit, mit der die beiden Isomeren Wasserstoff abspalten (39) kann durch Orbitalsymmetriebetrachtungen (11d,e) erklärt werden: Die synchrone Abspaltung von H_2 aus der 1.4-Verbindung ist ein thermisch erlaubter Prozeß, während die entsprechende Reaktion der 1.3-Verbindung symmetrieverboten ist.

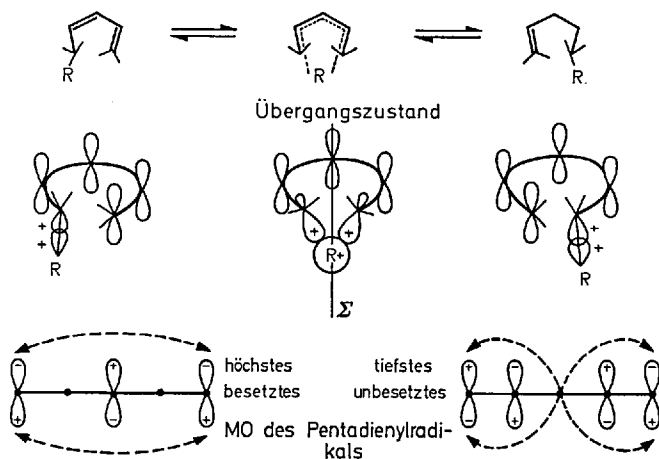
V. Sigmatrope Reaktionen⁸⁾

Das Vorgehen (8) der MO-Symmetriebetrachtungen zur anschaulichen Erklärung der bei sigmatropen Reaktionen beobachteten Stereospezifitäten unterscheidet sich etwas von der bisher angewandten Methode (74, 77a). Berechnungen nach der erweiterten Hückel-Methode stützten auch hier die aus einfachen Symmetrieargumenten gezogenen Schlüsse (8, 12). Nach Woodward und Hoffmann (8a) kann man sich die symmetrieeerlaubte Wanderung einer σ -gebundenen Gruppe R vom C-Atom j zum C-Atom 1 in einem 1.3 (j-2)-Polyen (j ungerade) zusammengesetzt denken aus einem Polyenylylradikal und einem Radikal $R^\cdot$, die entlang der Reaktionskoordinate in ständiger bindender Wechselwirkung miteinander stehen müssen. Dies bedeutet wiederum nicht, daß dabei freie Radikale auftreten; stereoelektronisch kontrollierter Reaktionsablauf und Anwendung von Symmetriebetrachtungen wären dann nämlich, wie schon mehrfach betont, ausgeschlossen. Die supraseitige Isomerisierung — in Abb. 10 (A) für ein Pentadien-1.3 dargestellt — ist durch einen Übergangszustand mit Symmetrieebene Σ gekennzeichnet, während bei antiraseitiger Wanderung — in Abb. 10 (B) für ein Heptatrien-1.3.5 skizziert

⁸⁾ Neuere Zusammenfassung: J. A. Berson, Accounts of Chemical Research 1, 152 (1968)

— im Zustand gleicher Bindung von R an die beiden Enden des Heptatrienylsystems eine zweizählige Symmetrieachse C_2 vorhanden ist. Die Orbitale von Ausgangs- und Endzustand besitzen diese Symmetrieelemente nicht, jedoch lassen sie sich durch die von diesen Symmetrieele-

(A) 1,5-Verschiebung : thermisch supraseitig



(B) 1,7-Verschiebung : thermisch antarseitig

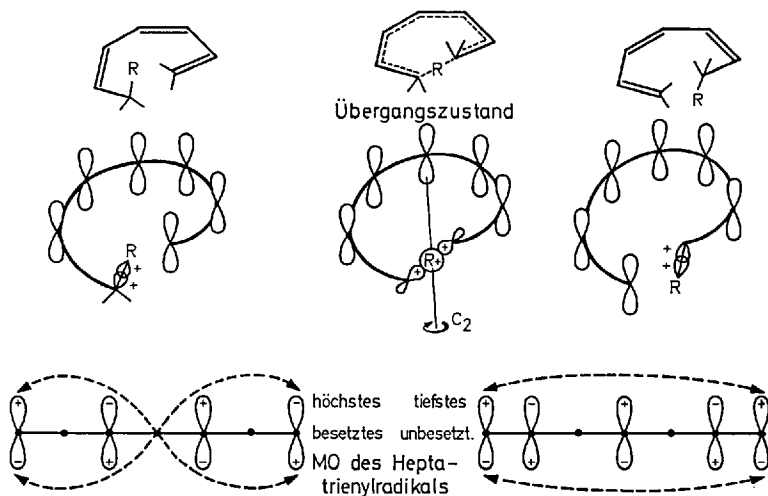


Abb. 10. Sigmatrope Reaktionen im Pentadien- und Heptatrienylsystem; reaktionsbestimmende MO-Symmetrien für supraseitige und antarseitige Wanderung

menten vorgegebenen Symmetrioperationen ineinander überführen. Der supraseitige Übergang ist mit der cis-Cycloaddition verwandt (vgl. Abb. 6), der antarseitige mit der trans-Cycloaddition (vgl. Abb. 7): Dort stehen im Übergangszustand die vier Enden zweier ungesättigter Systeme miteinander in Wechselwirkung, hier ein Radikal mit den beiden Enden eines Polyenylradikals. Für die hier betrachteten Reaktionen und die gezogenen Folgerungen ist wichtig, daß ein σ -Orbital der wandernden Gruppe $R\cdot$ mit dem π -System in Wechselwirkung bleibt, was bei Wasserstoffverschiebungen stets erfüllt ist (41b).

Die Argumentation (8a) zur Erklärung der experimentell beobachteten Phänomene (40) geht nun so:

Die Forderung der ununterbrochenen bindenden Wechselwirkung zwischen $R\cdot$ und dem Polyenylradikal ist für thermische Prozesse nur dann erfüllt, wenn $R\cdot$ seinen Platz zwischen Orbitallappen gleichen Vorzeichens im höchsten besetzten MO des Polyenylradikals wechselt; für photochemische Verschiebungen ist die Symmetrie des tiefsten unbesetzten MO des Polyenylradikals ausschlaggebend (vgl. Tabelle 2 für elektrocyclische Reaktionen).

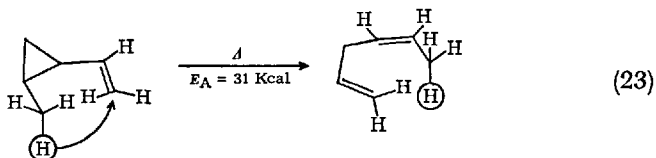
Aus den Symmetrien der entsprechenden MO (Tabelle 1, C) von Pentadienyl- (Abb. 10 (A)) und Heptatrienylradikal (Abb. 10 (B)) ergibt sich die mit dem Experiment übereinstimmende Folgerung: 1.5-Verschiebungen verlaufen thermisch supraseitig, photochemisch antarseitig; bei 1.7-Verschiebungen liegen die Verhältnisse genau umgekehrt. Diese Forderungen der MO-Symmetrien sind in Tabelle 4 unter Einbeziehung der 1.3-Verschiebung zusammengefaßt.

Tabelle 4. Regel für [1.j]-sigmatrope Reaktionen, $j = 3, 5$ und 7

Verschiebung	1.3	1.5	1.7
supraseitig	h ν	Δ	h ν
antarseitig	Δ	h ν	Δ

Es ist klar, daß für die rein thermische, nur antarseitig erlaubte 1.3-Wasserstoffverschiebung eine unmöglich starke Verdrillung des Allylgerüsts notwendig wäre. Man hat tatsächlich nur photochemische 1.3-Verschiebungen beobachtet (41). Für weitere Beispiele der eindrucksvollen Übereinstimmung zwischen dem Experiment (s. o.) und den Postulaten der Tabelle 4 muß auf die Literatur verwiesen werden (10, 40, 41).

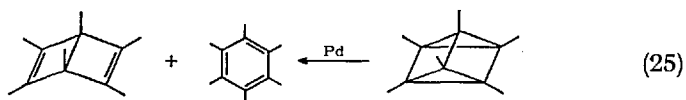
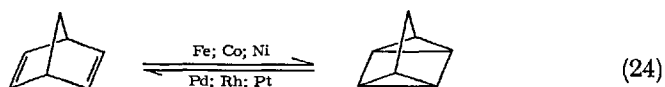
Es sei nur noch erwähnt, daß bei solchen Verschiebungen — wie übrigens auch bei Valenzisomerisierungen ohne σ -Wanderung — eine Doppelbindung durch einen Dreiring ersetzt sein kann (42) (Gl. (23)).



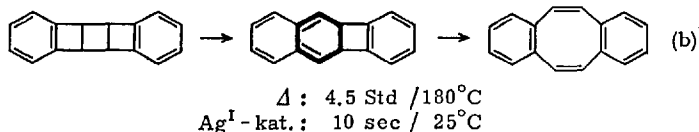
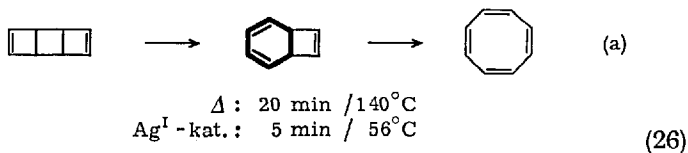
Bei der Cope-Umlagerung (thermische supraseitige 1.3-Verschiebung einer Allylgruppe) sind die Verhältnisse dadurch verändert, daß die wandernde Gruppe selbst ein „Polyenylradikal“ ist. Spezielle Ansätze sind notwendig (8b, 11d, 15, 17), um zu zeigen, daß diese Umlagerung thermisch erlaubt ist und — wie gefunden (9) — bevorzugt über einen sesselförmigen Übergangszustand verlaufen muß.

VI. Änderung der MO-Symmetrien durch Komplexbildung

Es wurden mehrere Beispiele dafür angegeben, daß das Prinzip der Orbitalsymmetrienerhaltung in schrittweise ablaufenden Reaktionen aufgehoben ist. Die aufgrund der MO-Symmetrien abgeleiteten Regeln werden aber auch immer dann ungültig, wenn diese Symmetrien irgendwie verändert werden. Bildet etwa ein Olefin mit einem Übergangsmetall einen Komplex, dann dienen dabei nicht nur die π -Elektronen der Doppelbindung zur Auffüllung nicht besetzter Orbitale des Metallatoms, sondern es treten auch besetzte Niveaus des Metalls in Wechselwirkung mit unbesetzten MO des Olefins (43). Durch diese Donatorwirkung des Übergangselementes werden somit Orbitale besetzt, deren Symmetrie von der des Olefingrundzustandes abweicht. Man könnte dies mit der photochemischen Anregung vergleichen. Die Zusammenhänge lassen sich durch Mischen der Orbitale von Metall und Olefin „simulieren“. Die Darstellung der veränderten Verhältnisse in Diagrammen zeigt z. B., daß die [2 + 2]-Addition zu einem Vierring und ihre Umkehr im Grundzustand von Olefin-Metall-Komplexen, also thermisch erlaubt ist (44). So sind die im nicht komplexierten Zustand strikt verbotenen und erst bei höherer Temperatur bzw. nur photochemisch durchführbaren Übergänge Norbornadien $\rightleftharpoons$ Quadricyclen (Gl. (24)) unter sehr milden Bedingungen metallkatalysiert möglich (44, 45a). Der Ablauf der Valenzisomerisierung von Hexamethylprisman (Gl. (25)) wird durch Metallspuren stark beeinflusst (22, 45d, e).



Die nach Schrauzers Synchronmechanismus am Nickelkomplex erfolgende Reppesche $[2+2+2+2]$ -Cycloaddition von vier Molekülen Acetylen zu Cyclooctatetraen (ein rein thermisch verbotener (11a) Prozeß) ist symmetrieerlaubt (44). Der erste Schritt der Valenzisomerisierung von Tricyclo-[4.2.0.0^{2,5}]-octadienen-3.7 zu Cyclooctatetraenen (21) (Gl. (26) a und b) stellt einen thermisch verbotenen disrotatorischen Cyclobuten $\rightleftharpoons$ Butadien-Übergang dar, während die zweite Stufe eine Symmetrieerlaubte disrotatorische Cyclohexadien-1.3 $\rightarrow$ Hexatrien-1.3.5-Öffnung des als Zwischenprodukt auftretenden und mit Dienophilen abfangbaren Bicyclo-[4.2.0]-octatriens-2.4.7 ist. Wegen des Verbots der ersten Isomerisierung sind die stark gespannten Tricyclen thermisch relativ stabil. Aus den in Gl. (26) a und b angegebenen Daten (45b) ist zu ersehen, daß in Gegenwart von Ag^{I} -Ionen die disrotatorische Cyclobuten-Ringöffnung möglich ist. MO-Symmetriebetrachtungen zeigen auch hier, daß Ag^{I} - oder $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-}\pi$ -Komplex-gebundenes Cyclobuten sich disrotatorisch öffnen „darf“ (45b).



Diese erfolgreiche Erweiterung der Methode der MO-Symmetriehaltung auf Übergangsmetallkomplexe (44) unterstreicht noch einmal die fundamentale und weitreichende Bedeutung des Woodward-Hoffmann-Konzepts, das, wie wir gesehen haben, so grundverschiedene

Prozesse wie thermische, photochemische und Übergangsmetall katalysierte Reaktionen zu erfassen vermag, auch dann, wenn es sich um synchrone Elektronenübergänge in kationischen, radikalischen oder anionischen Molekülen handelt.

Ich danke Herrn Professor *Roald Hoffmann* für zahlreiche anregende Diskussionen während unserer gemeinsamen Tätigkeit an der Harvard-Universität im Jahre 1965 sowie für die kritische Durchsicht des Manuskriptes. Herrn Professor *Criegee* gilt mein besonderer Dank für sein Interesse an dieser Arbeit und für wertvolle Hinweise und Diskussionen.

VII. Literatur

1. *Applequist, D. E.*, and *R. Searle*: J. Am. Chem. Soc. **86**, 1389 (1964).
2. a) *Nenitzescu, C. D.*, *M. Avram*, *E. Marica*, *I. G. Dinulescu* u. *G. Mateescu*: Angew. Chem. **75**, 88 (1963). — *Avram, M.*, *I. Dinulescu*, *M. Elian*, *M. Farcasiu*, *E. Marica*, *G. Mateescu* u. *C. D. Nenitzescu*: Chem. Ber. **97**, 372 (1964). — *Avram, M.*, *I. G. Dinulescu*, *E. Marica*, *G. Mateescu*, *E. Sliam* u. *C. D. Nenitzescu*: Chem. Ber. **97**, 382 (1964);
b) *Genaux, C. T.*, *F. Kern*, and *W. D. Walters*: J. Am. Chem. Soc. **75**, 6196 (1953). — *Gerberich, H. R.*, and *W. D. Walters*: J. Am. Chem. Soc. **83**, 4884 (1961). — *Zupan, M.*, and *W. D. Walters*: J. Am. Chem. Soc. **86**, 173 (1964). — *Carr, R. W., jr.*, and *W. D. Walters*: J. Am. Chem. Soc. **88**, 884 (1966).
3. *Turner, R. B.*, *P. Goebel*, *W. v. E. Doering*, and *J. F. Coburn jr.*: Tetrahedron Letters **1965**, 997 und dort zit. Lit.
4. *Woodward, R. B.*, and *R. Hoffmann*: J. Am. Chem. Soc. **87**, 395 (1965).
5. *Criegee, R.*, *D. Seebach*, *R. E. Winter*, *B. Börretzen* u. *H.-A. Brune*: Chem. Ber. **98**, 2339 (1965) und dort zit. Lit.
6. *Dauben, W. G.*, *R. L. Cargill*, *R. M. Coates*, and *J. Saltiel*: J. Am. Chem. Soc. **88**, 2742 (1966). — *Criegee, R.* u. *H.-G. Reinhardt*: Chem. Ber. **101**, 102 (1968).
7. *Havinga, E.*, and *J. L. M. A. Schlatman*: Tetrahedron **16**, 146 (1961) und dort zit. Lit.
8. a) *Woodward, R. B.*, and *R. Hoffmann*: J. Am. Chem. Soc. **87**, 2511 (1965);
b) *Hoffmann, R.*, and *R. B. Woodward*: ibid. **87**, 4389 (1965); vgl. auch *R. Hoffmann, A. Imamura* und *G. D. Zeiss*, ibid. **89**, 5215 (1967).
9. a) *Doering, W. v. E.*, u. *W. R. Roth*: Angew. Chem. **75**, 27 (1963);
b) *Berson, J. A.*, and *M. R. Wilkott, III*: J. Am. Chem. Soc. **88**, 2494 (1966).
10. *Roth, W. R.*: Tetrahedron Letters **1964**, 1009. — *McLean, S.*, and *R. Haynes*: ibid. 2385. — *terBorg, A. P.*, *H. Kloosterziel*, and *N. van Meurs*: Rec. Trav. Chim. **82**, 717, 741, 1189 (1963). — *Weth, E.*, and *A. S. Dreiding*: Proc. Chem. Soc. **1964**, 59. — *Wolinski, J.*, *B. Chollar*, and *M. D. Baird*: J. Am. Chem. Soc. **84**, 2775 (1962). — *Srinivasan, R.*: ibid. **84**, 3982 (1962). — *Crowley, K. J.*: Proc. Chem. Soc. **1964**, 17. — *Murray, R. W.*, and *M. L. Kaplan*: J. Am. Chem. Soc. **88**, 3527 (1966).
11. a) *Hoffmann, R.*, and *R. B. Woodward*: J. Am. Chem. Soc. **87**, 2046 (1965);
b) — — ibid. **87**, 4388 (1965),
c) — — Abstr. 150th Nat. Meeting of the Am. Chem. Soc., Atlantic City, N. J., Sept. 1965, S. 8 S;

- d) Woodward, R. B.: Special Publication No. 21, Chem. Soc. (London) 217 (1967);
- e) Hoffmann, R.: Trans. New York Acad. Sci. 1966, 475;
- f) —, and R. B. Woodward: Accounts Chem. Research 7, 17 (1968);
- g) Woodward, R. B., u. R. Hoffmann: Angew. Chem. 80 (1968) in Vorbereitung.
12. Hoffmann, R.: J. Chem. Phys. 39, 1397 (1963).
13. Hoffmann, R., and R. A. Olofson: J. Am. Chem. Soc. 88, 943 (1966).
14. Longuet-Higgins, H. C., and E. W. Abrahamson: ibid. 87, 2045 (1965).
15. Fukui, K.: Tetrahedron Letters 1965, 2009, 2427; ibid. 1966, 251.
16. Zimmermann, H. E.: J. Am. Chem. Soc. 88, 1564, 1566 (1966).
17. Dewar, M. J. S.: Tetrahedron, Suppl. 8, 75 (1966); Special Publication Nr. 21, Chem. Soc. (London) 177 (1967).
18. Hine, J.: Physical Organic Chemistry, p. 21—26. New York, McGraw-Hill: 1962. — Streitwieser, A.: MO-Theory for Organic Chemists, p. 3—62. New York: J. Wiley 1962.
19. Criegee, R., u. G. Bolz: Dissertation G. Bolz, Universität Karlsruhe (TH) 1967.
20. Brauman, J. I., L. E. Ellis, and E. E. van Tamelen (J. Am. Chem. Soc. 88, 846 (1966)) synthetisierten die unsubstituierte Verbindung, aus deren Stabilität der in der Tabelle angegebene Wert abgeschätzt werden kann.
21. Seebach, D.: Angew. Chem. 77, 119 (1965); Angew. Chem. Internat. Ed. Engl. 4, 121 (1965).
22. a) Schäfer, W., u. H. Hellmann: Angew. Chem. 79, 566 (1967); Angew. Chem. Intern. Ed. Engl. 6, 518 (1967) und dort zit. Lit.;
- b) Schäfer, W., R. Criegee, R. Askani, and H. Gruner: ibid. 79, 54 (1967); Angew. Chem. Intern. Ed. Engl. 6, 78 (1967) und dort zit. Lit.;
- c) Eaton, Ph. E., and W. T. Cole: J. Am. Chem. Soc. 86, 3157 (1964).
23. Shumante, K. M., and G. J. Fonken: J. Am. Chem. Soc. 87, 3996 (1965); ibid. 88, 1073 (1966).
24. a) DePuy, C. H., L. G. Schnack, J. W. Hauser, and W. Wiedemann: J. Am. Chem. Soc. 87, 4006 (1965). — Cristol, S. J., R. M. Sequeira, and C. H. DePuy: J. Am. Chem. Soc. 87, 4007 (1965). — DePuy, C. H., L. G. Schnack, and J. W. Hauser: J. Am. Chem. Soc. 88, 3343 (1966). — Schleyer, P. v. R., G. W. Van Dine, U. Schöllkopf, and J. Paust: J. Am. Chem. Soc. 88, 2868 (1966); s.a. L. Ghosez, Habilitationsschrift, Universität Löwen (1966). — Ghosez, L., P. Laroche, and G. Slinckx: Tetrahedron Letters 1967, 2767. — Hausser, J. W., and N. J. Pinkowski: J. Am. Chem. Soc. 89, 6981 (1967).
- b) Kutzelnigg, W.: Tetrahedron Letters 1967, 4965.
25. a) Huisgen, R., W. Scheer, and H. Huber: J. Am. Chem. Soc. 89, 1753 (1967).
- b) —, A. Dahmen, and H. Huber: J. Am. Chem. Soc. 89, 7130 (1967).
26. Woodward, R. B., R. Lehr, and J. Gougoutas: erwähnt in Lit. zit. (11d); vgl. a. D. W. Swatton and H. Hart: J. Am. Chem. Soc. 89, 5075 (1967).
27. Fukui, K.: In: Molecular Orbitals in Chemistry, Physics, and Biology. Herausgegeben von P.-O. Löwdin und B. Pullman. New York: Academic Press 1964.
28. Houben-Weyl, Bd. V/1a. In D. Seebach, Herstellung und Umwandlung isocyclischer Vierringverbindungen. In Vorbereitung.
29. a) Steinmetz, R.: Fortschr. Chem. Forsch. 7, 445 (1967);
- b) Criegee, R., U. Zirngibl, H. Furrer, D. Seebach u. G. Freund: Chem. Ber. 97, 2942 (1964). — Criegee, R., u. H. Furrer: Chem. Ber. 97, 2949 (1964). — Seebach, D.: Chem. Ber. 97, 2953 (1964). — Askani, R.: Chem. Ber. 98, 2322 (1965).
- c) Askani, R.: ibid. 98, 3618 (1965);

- d) *Bartlett, P. D., L. K. Montgomery, and B. Seidel*: J. Am. Chem. Soc. **86**, 616 (1964). — *Montgomery, L. K., K. Schueller, and P. D. Bartlett*: J. Am. Chem. Soc. **86**, 622 (1964). — *Bartlett, P. D., and L. K. Montgomery*: J. Am. Chem. Soc. **86**, 628 (1964). — *Turro, N. J., and P. D. Bartlett*: J. Org. Chem. **30**, 1849, 4396 (1965). — *Bartlett, P. D., G. E. H. Wallbillich, and L. K. Montgomery*: J. Org. Chem. **32**, 1290 (1967). — *Bartlett, P. D., G. E. H. Wallbillich, A. S. Wingrove, J. S. Swenton, L. K. Montgomery, and B. D. Kramer*: J. Am. Chem. Soc. **90**, 2049 (1968). — *Swenton, J. S., and P. D. Bartlett*: J. Am. Chem. Soc. **90**, 2056 (1968). — *Bartlett, P. D.*: Science **159**, 833 (1968). — *Williams, J. K.*: J. Am. Chem. Soc. **81**, 4013 (1959). — *Williams, J. K., D. W. Wiley, and B. C. McKusick*: J. Am. Chem. Soc. **84**, 2210, 2216 (1962). — *Proskow, S., H. E. Simmons jr., and T. L. Cairns*: J. Am. Chem. Soc. **88**, 5254 (1966). — *Roberts, J. D., and C. M. Sharts*: Org. Reactions, Bd. 12, S. 2–56. New York: J. Wiley 1962.
30. *Kende, A. S., and J. E. Lancaster*: J. Am. Chem. Soc. **89**, 5283 (1967). — *Tezuka, T., Y. Akasaki, and T. Mukai*: Tetrahedron Letters **1967**, 5003.
31. *Sauer, J.*: Angew. Chem. **78**, 233 (1966); Angew. Chem. Internat. Ed. Engl. **5**, 211 (1966); Angew. Chem. **79**, 76 (1967); Angew. Chem. Internat. Ed. Engl. **6**, 16 (1967).
32. *Woodward, R. B., and K. Houk*: erwähnt in Lit. zit. (11d).
33. *Cookson, R. C., B. V. Drake, J. Hudek, and A. Morrison*: Chem. Comm. **1966**, 15.
34. *Paquette, L. A., and J. H. Barrett*: J. Am. Chem. Soc. **88**, 2590 (1966).
35. *Berson, J. A., R. G. Wall, and H. D. Perlmutter*: *ibid.* **88**, 187 (1966).
36. a) vgl. Lit. zit. (11d, f, 13, 16, 30);
b) *Hoffmann, R.*: Privatmitteilung;
c) *Heilbronner, E.*: Tetrahedron Letters **1964**, 1923.
37. a) *Craig, D.*: J. Am. Chem. Soc. **65**, 1006 (1943). — *Mock, W. L.*: *ibid.* **88**, 2857 (1966). — *McGregor, S. D., and D. M. Lemal*: *ibid.* **88**, 2858 (1966);
b) *Saltiel, J., and L. Metts*: *ibid.* **89**, 2232 (1967).
38. *Lemal, D. M., and S. D. McGregor*: J. Am. Chem. Soc. **88**, 1335 (1966).
39. *Ellis, R. J., and H. M. Frey*: J. Chem. Soc. **1966**, 553. — *Benson, S. W., and R. Shaw*: Trans. Faraday Soc. **63**, 985 (1967); J. Am. Chem. Soc. **89**, 5351 (1967).
40. s. Lit. zit. in (8a).
41. a) *Dauben, W. G., and W. T. Wipke*: Pure Appl. Chem. **9**, 539 (1964);
b) *Berson, J. A., and G. L. Nelson*: J. Am. Chem. Soc. **89**, 5504 (1967).
42. *Ellis, R. J., and H. M. Frey*: Proc. Chem. Soc. **1964**, 221.
43. *Dewar, M. J. S.*: Bull. Soc. Chim. France **18**, C 79 (1951). — *Chatt, J., and L. A. Duncanson*: J. Chem. Soc. **1953**, 2939. — *Fischer, E. O., u. H. Werner*: (Zusammenfassung) Angew. Chem. **75**, 57 (1963).
44. *Mango, F. D., and J. H. Schachtschneider*: J. Am. Chem. Soc. **89**, 2486 (1967) und dort zit. Lit.
45. a) *Hogeveen, H., and H. C. Volger*: J. Am. Chem. Soc. **89**, 2486 (1967);
b) *Merk, W., and R. Pettit*: *ibid.* **89**, 4788 (1967); *Gheorghiu, M. D., and M. Avram*: Rev. Roumaine Chim. **12**, 1063 (1967);
c) *Heimbach, P., u. W. Brenner*: Angew. Chem. **79**, 813, 814 (1967);
d) *Lemal, D. M., and J. P. Lockensgard*: J. Am. Chem. Soc. **88**, 5934 (1966);
e) *Criegee, R., u. H. Gruner*: unveröffentlichte Versuche.

Eingegangen am 7. März 1968

Zur Photochemie von Olefinen in flüssiger Phase

Dr. H.-D. Scharf

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

Inhalt

Einleitung	216
A. 1,2-Photocyclodimerisierung [($2\pi \rightarrow 2\sigma$) Reaktionen]	218
1. Acyclische Olefine	218
a) Äthylen	218
b) Tetramethyläthylen	218
c) Trans-Stilben	219
2. Cyclische Olefine	219
a) Cyclopropene	219
b) Cyclobutene	223
c) Cyclopenten	225
d) Cyclohexene	227
3. Verbrückte Cycloalkene	228
a) Norbornene und Bicyclo(2.2.2.)octene	228
b) Deltacyclen	233
B. Photoreduktion und Photoaddition [($\pi\sigma \rightarrow 2\sigma$) Reaktionen]	234
C. Cis-trans-Photoisomerisierung [($\pi \xrightarrow{O} \pi$) Reaktionen] und Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen	236
Literatur	242

Einleitung

Diese Zusammenfassung behandelt das Verhalten einfacher Olefine bei der sensibilisierten Lichtanregung in Lösung unter besonderer Betonung der 1,2-Cyclodimerisierung.

In den letzten beiden Jahrzehnten erlangten die photochemischen (1) und thermischen (2) Synthesen von Cyclobutan-Derivaten durch 1,2-Cycloaddition ungesättigter Verbindungen immer größere Bedeutung gegenüber den klassischen Methoden (3). Nach den Symmetrie-Erhaltungsregeln von *Woodward* und *Hoffmann* (4) sind die 1,2-Cycloadditions-Reaktionen von Olefinen [($2\pi \rightarrow 2\sigma$) Reaktionen] photochemisch erlaubte Prozesse. Die thermisch induzierten Reaktionen dieses Typs verlaufen dagegen nicht-konzertiert über biradikalische oder bipolare Zwischenstufen, d.h. unter Aufwendung von Aktivierungsenergie¹⁾.

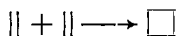
Die photochemischen Cycloadditionen konjugierter (5) oder nicht-konjugierter Diene, sowie die von Olefinen, die Carbonyl-, Nitril- etc.

¹⁾ Neuerdings differenzieren *Woodward* und *Hoffmann* zwischen photochemisch erlaubten ($\pi 2_s + \pi 2_s$)- und thermisch erlaubten ($\pi 2_s + \pi 2_a$) Prozessen dieses Typs (4a).

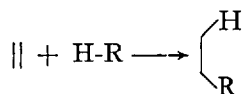
Chromophore in Konjugation zur Doppelbindung enthalten, sollen hier nicht behandelt werden, da es über sie bereits ausgezeichnete Übersichten gibt (1, 6). Eine Ausnahme sei der Phenylchromophor, da die Photochemie von Kleinring-Olefinen bisher hauptsächlich an phenyl-substituierten Derivaten untersucht worden ist. Ausgeklammert bleiben jene photochemischen Reaktionen von Olefinen, die durch die direkte Bestrahlung mit Licht des fernen Ultraviolettgebietes verursacht werden (z.B. Fragmentierung von σ -Bindungen). Es ist sinnvoller, sie zusammen mit Elektronenstoß-Zerfallsschemata und Effekten energiereicher Strahlung zu behandeln.

Unter diesen Umständen lassen sich die Befunde über angeregte Olefine in Lösung in *drei Reaktionstypen* (A bis C) unterteilen. Sie können allein oder, bis zu einem gewissen Grade, auch parallel zueinander ablaufen, abhängig jeweils von den experimentellen Bedingungen und strukturellen Eigenschaften der Partner:

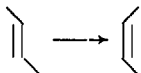
A: 1,2-Cycloaddition ($2\pi \rightarrow 2\sigma$) Typ (7)



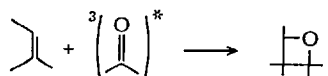
B: Photoreduktion und Photoaddition ($\pi\sigma \rightarrow 2\sigma$) Typ (7)



C: cis-trans-Isomerisierung ($\pi \xrightarrow{h\nu} \pi$) Typ



Die für die photosensibilisierte Anregung verwendeten *Sensibilisatoren* sind meist Ketone oder auch aromatische Kohlenwasserstoffe, die im Minimum eine Triplettenergie von 74 Kcal/Mol haben müssen. Ketone mit geringerer Triplettenergie wirken häufig nicht mehr als Sensibilisatoren sondern als Reaktionspartner unter Oxetanbildung (Paterno-Büchi-Reaktion) (8).



Hier soll versucht werden, die Mannigfaltigkeit der Reaktionsphänomene zu dem Typ und der Multiplizität der reagierenden angeregten Zustände der Reaktanden zu korrelieren.

A. 1,2-Photocyclodimerisierung [(2 $\pi \rightarrow 2\sigma$) Reaktionen]

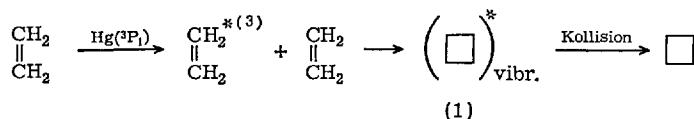
Bis auf wenige Ausnahmen sind bisher nur cyclische Olefine photochemisch dimerisiert worden.

1. Acyclische Olefine

a) Äthylen

Durch Photosensibilisierung in der Gasphase mit $\text{Hg}(^3\text{P}_1)$ als Sensibilisator gelang es, wenigstens teilweise, mit einer relativen Quantenausbeute von $3,8 \cdot 10^{-6}$ (9), Äthylen zu Cyclobuten zu dimerisieren.

Weiterhin entstehen Butan ($1,34 \cdot 10^{-4}$)²⁾, Buten-1 ($48 \cdot 10^{-6}$), Butadien ($46 \cdot 10^{-6}$), Hexen-1 ($2,3 \cdot 10^{-4}$) und Hexan ($1,3 \cdot 10^{-4}$) neben Wasserstoff und Acetylen.

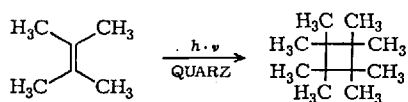


Es gibt Hinweise dafür, daß sich ein Triplett-diradikal von Äthylen (10) an ein Molekül im Grundzustand addiert, indem ein schwingungsangeregtes Cyclobutan-Molekül (1) gebildet wird, welches durch Stöße überschüssige Energie abgibt. Infolgedessen wächst die Quantenausbeute der Cyclobutan-Bildung linear mit dem Äthylen-Druck, die Quantenausbeute der übrigen Produkte dagegen sinkt unter diesen Bedingungen. Der gleiche Effekt wird durch Druckerhöhung mit einem Inertgas erreicht.

b) Tetramethyläthylen

Bei der Bestrahlung reinen Tetramethyläthylens im Quarzröhrchen mit einer 450 W Hannovia Quecksilberlampe für die Dauer von 3 Wochen konnten *Arnold* und *Abraitys* (11) etwa 30% Octamethylcyclobutan als eine flüchtige, kristalline Verbindung isolieren.

Da die sensibilisierte Anregung von Tetramethyläthylen mit Triplett-sensibilisatoren ($E_T = 70$ Kcal/Mol) kein Dimeres ergab, wird geschlossen, daß die Reaktion von einem $\pi\pi^*$ -Singulett-Anregungszustand des Olefins erfolgt.



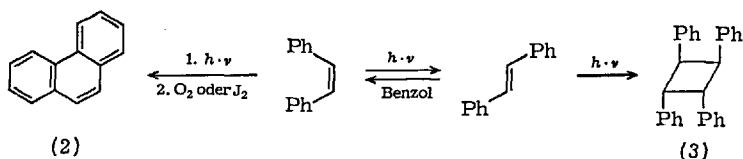
²⁾ Die Zahlen in Klammern bedeuten relative Quantenausbeuten.

c) *Trans-Stilben*

Ein weiterer interessanter Fall für die Photodimerisierung eines nicht-cyclischen Olefins ist das *trans*-Stilben (12, 13), das unter UV-Bestrahlung in konzentrierten³⁾ Benzol- oder Cyclohexan-Lösungen zu Tetraphenylcyclobutan (3) (14) dimerisiert.

Als Nebenprodukte werden *cis*-Stilben und Phenanthren (2) zusammen mit anderen Produkten erhalten.

Die Reaktion verläuft auch, wenn *trans*-Stilben in Benzol 13 Monate dem Sonnenlicht ausgesetzt wird.



Das sehr gut untersuchte photostationäre Gleichgewicht der *cis*- und *trans*-Stilbene (15) scheint photochemisch zwei Produktausgänge zu haben — in konz. Lösungen die Dimerisation aus der *trans*-Form und die Photocyclisierung zu einem *trans*-Dihydrophenanthren aus der *cis*-Form (16), das nachfolgend durch molekularen Sauerstoff oder Jod in einer Dunkelreaktion zu Phenanthren dehydriert wird. In beiden Fällen scheint die Multiplizität der reagierenden Spezies ein Singulett zu sein.

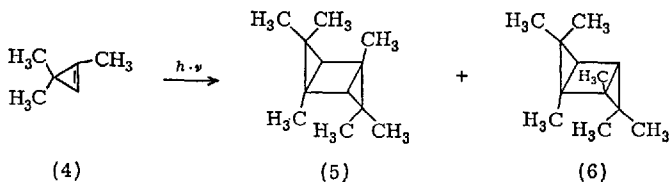
2. Cyclische Olefine

a) *Cyclopropene*

Eine Anzahl von Cyclopropen-Derivaten wurde zu Tricyclo [3.1.0.0^{2,4}]-hexan-Ringsystemen photodimerisiert. Es gibt jedoch noch keine Information über Cyclopropen selbst.

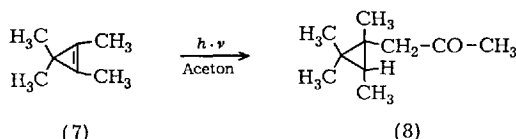
Methylcyclopropene

Bestrahlt man 1,3,3-Trimethyl-cyclopropen (4) in Aceton bei 16° C mit einer Quecksilberhochdrucklampe, so wird ein Gemisch der stereoisomeren Dimeren (5) und (6) im Verhältnis 4:1 gebildet. Der Gesamtumsatz beträgt nach 48 Std. 15%, mit Benzophenon als Sensibilisator (17).



³⁾ In verdünnten Lösungen, unter 10⁻² Mol, findet nur *cis-trans*-Isomerisierung statt.

Die Strukturen der Tricyclo [3.1.0.0^{2,4}]-hexan-Derivate (5) und (6) wurden durch spektroskopische Daten bestätigt. Aus sterischen Gründen wird in beiden Addukten die trans-Konfiguration des Cyclopropan-Teils in Bezug auf den Vierring angenommen.



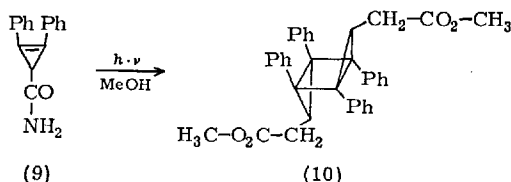
1,2,3,3-Tetramethyl-cyclopropan (7) dagegen dimerisiert unter den gleichen Bedingungen nicht, sondern liefert in ca. 10% Ausbeute das Aceton-Addukt (8) [$(\pi\sigma \rightarrow 2\sigma)$ Typ] (7). Die Struktur von (8) ist auf spektroskopische Daten gestützt, die Stereochemie ist jedoch nicht bekannt.

Die Phenyl-cyclopropene

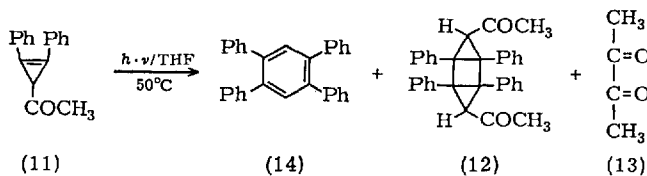
Bei der Bestrahlung von (9) in Äther als Lösungsmittel in Gegenwart von Benzophenon bildet sich Benzpinakol als einziges Reaktionsprodukt.

Das bedeutet, daß die Übertragung von Anregungsenergie von Benzophenon auf (9) unter diesen Bedingungen nicht abläuft.

Direkte Bestrahlung der methanolischen Lösung von (9) gibt dagegen, neben anderen Produkten, 20 bis 30% eines Dimeren (Fp. 236° C), dem ohne detaillierte Prüfung die Struktur (10) zugeschrieben wird (18).

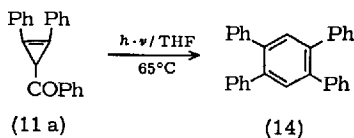


Über photochemische Reaktionen von 1,2-Diphenyl-3-acetylcyclopropan (11) und 1,2-Diphenyl-3-benzoyl-cyclopropan (11a) wurde ebenfalls berichtet (19).

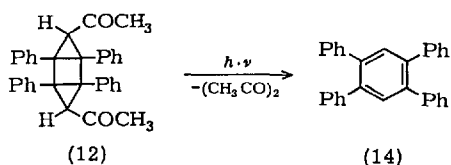


Während bei der Bestrahlung von (11a) in Tetrahydrofuran bei 65° C mit dem Licht einer Quecksilberhochdrucklampe Tetraphenyl-

benzol (14) in 25%iger Ausbeute erhalten wurde, ergibt (11) unter den gleichen Bedingungen neben Tetraphenylbenzol (14) das Dimere (12) und Diacetyl (13).

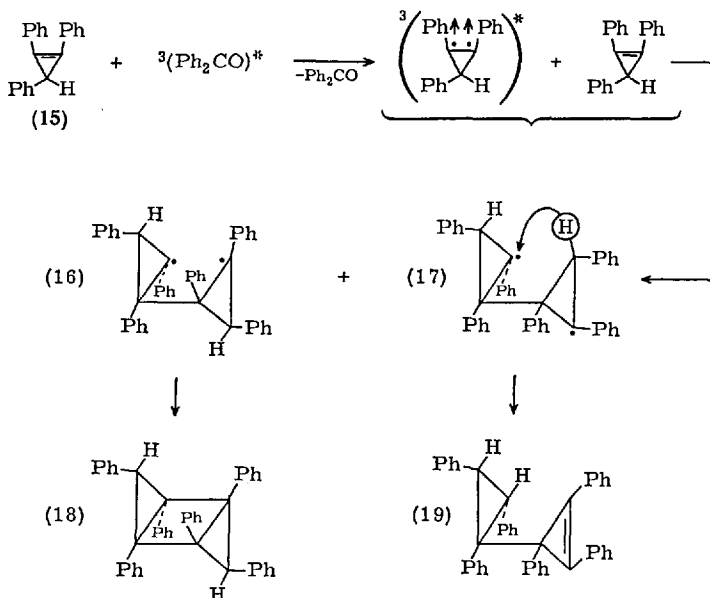


Es wird erwähnt, daß sich (12) unter fortgesetzter Bestrahlung zu 43% in (14) umwandelt.



Detailliertere photochemische Informationen über die Triphenylcyclopropene ergeben sich aus den Arbeiten von *Breslow* (20) und *Dürr* (21).

Wenn 1,2,3-Triphenylcyclopropen (15) in benzolischer Lösung mit Licht der Wellenlänge 366 mμ in Gegenwart von Benzophenon als Sensibilisator bestrahlt wird, werden die Produkte (18) (Typ A Reaktion)



und (19) (Typ B Reaktion) im Verhältnis 3:2 und einer Quantenausbeute von 0,5 gebildet (20).

Das Verhältnis der beiden Produkte ändert sich weder durch Verwendung von Sensibilisatoren verschiedener Struktur, noch ist es abhängig von der Menge des bereits umgewandelten Ausgangsmaterials. Es wird vermutet, daß beide Produkte durch Addition eines triplett-angeregten Cyclopropens an ein Molekül im Grundzustand, über die beiden stereoisomeren biradikalischen Zwischenprodukte (16) und (17) gebildet werden, von denen jedes nur eine Möglichkeit zur Abreaktion entweder zu (18) oder (19) hat.

Die intramolekulare Wasserstoff-Abstraktion in (17) zeigt keinen Isotopeneffekt, d.h. das Produkt wurde festgelegt, bevor der Wasserstoff-Transfer stattfindet. Die thermische Valenzisomerisierung von (18) führt zu Hexaphenyl-cyclohexadien-1,4, dessen Dehydrierung Hexaphenylbenzol ergibt.

Es konnten keine Kreuzungsprodukte zwischen den angeregten Cyclopropen-Derivaten und anderen Substraten festgestellt werden.

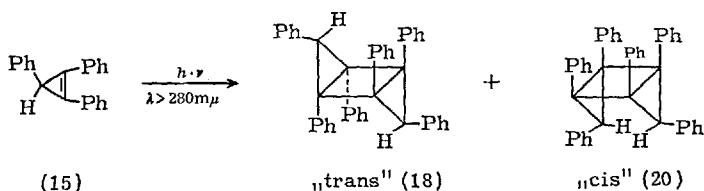
In Gegenwart von cis-Stilben verringert sich die Quantenausbeute für die Dimerisierung auf weniger als 10^{-2} . Es wird deshalb vermutet, daß die Triplettenenergie von (15) über der des cis-Stilbens liegt ($E_T = 57$ Kcal/Mol) (22). Phosphoreszenzmessungen an dem Cyclopropen (15) ergaben eine schwache Emission entsprechend einer Energie von $E_T = 72$ Kcal/Mol, von der angenommen wird, daß sie die Triplettenenergie von (15) ist.

Der Energietransferprozeß von den verschiedenen Sensibilisatoren auf (15) sollte deshalb endotherm sein.

Das 1,2,2,3-Tetraphenyl-cyclopropen ergab aus sterischen Gründen keinerlei Photoprodukt.

Die direkte Anregung von 1,2,3-Triphenyl-cyclopropen (15) ($\lambda_{1\max}: 334$ m μ , $\epsilon = 22800$; $\lambda_{2\max}: 318$ m μ , $\epsilon = 28800$) in Tetrahydrofuran, Cyclohexen und Aceton führt zu anderen Ergebnissen (27). In THF wird eine Verbindung (Fp.: 129–130° C) noch unbekannter Struktur gebildet.

In Cyclohexen entstehen 58% einer Mischung der beiden Dimeren (18) und (20), aber kein Produkt aus einer Typ-B-Reaktion.



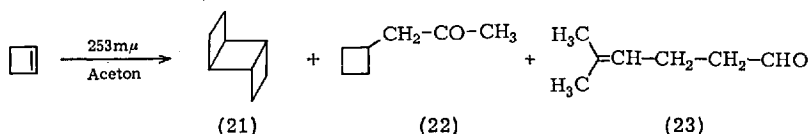
In Aceton wird eine Mischung aus 11% (18) und (20) gebildet und zusätzlich eine noch unbekannte Verbindung (Fp.: 129–130° C), die offensichtlich mit der aus THF identisch ist.

Alle Strukturen wurden durch spektroskopische Daten belegt.

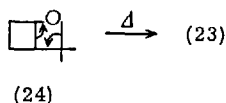
b) *Cyclobutene*

Cyclobuten und 1-Methylcyclobuten

Bestrahlung von Cyclobuten in Aceton als Sensibilisator ergab drei typische Produkte (23) (21 bis 23):



das trans-Tricyclo [4.2.0.0^{2,5}] octan (21) (Typ-A-Reaktion), Cyclobutyl-aceton (22) (Typ-B-Reaktion) und 5-Methyl-4-hexenal (23). Die letztere Verbindung ist sehr wahrscheinlich ein thermisches Umlagerungsprodukt des Oxetans (24), das in einer Paterno-Büchi-Reaktion primär gebildet werden könnte.

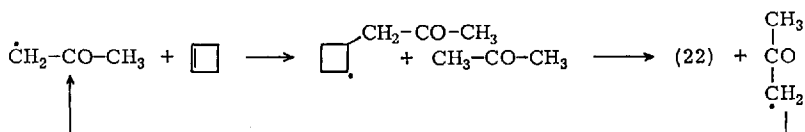


Die Quantenausbeute für die Kohlenwasserstoff-Bildung (21) vergrößert sich mit der Cyclobuten-Konzentration. (0,2 Mol Cyclobuten: $\Phi_K = 2 \cdot 10^{-2}$, 3,94 Mol Cyclobuten $\Phi_K = 0,1$). Wohingegen die Quantenausbeute des Cyclobutylacetons (22) verhältnismäßig schnell mit der Cyclobuten-Konzentration abnimmt (0,2 Mol Cyclobuten: $\Phi_K = 0,072$, 3,94 Mol Cyclobuten $\Phi_K:0,0$).

Der Kohlenwasserstoff (21) wird stereospezifisch gebildet. Kein syn-Isomeres von (21) wurde gefunden.

Zugabe von 0,1 Mol Biacetyl zu einer Lösung von 2,8 Mol Cyclobuten löscht die Bildung aller drei Produkte vollständig.

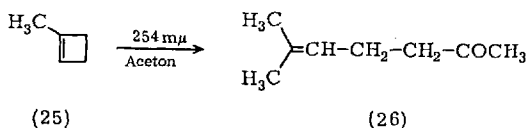
Es wird vermutet, daß (22) durch eine Radikalkettensequenz gebildet wird:



Allerdings ist die Abnahme der Quantenausbeute mit größerer Cyclobuten-Konzentration mit diesem Schema nicht in Übereinstimmung.

Die Befunde würden durch eine Addition eines Aceton-Moleküls im Grundzustand an ein triplettangeregtes Cyclobuten nach einer Typ-B-Reaktion (siehe Abschnitt B) ebenfalls erklärt werden.

Bei der Bestrahlung von 1-Methyl-cyclobuten (25) in Aceton mit Licht der Wellenlänge $\lambda = 254 \text{ m}\mu$ werden nur Carbonyl-Verbindungen isoliert, unter denen das 6-Methyl-5-hepten-2-on (26) das Hauptprodukt darstellt.



Die Cyclobuten-Reaktion wird vermutlich durch einen Triplet-energietransfer vom angeregten Aceton auf das Cyclobuten ausgelöst.

Aus kinetischen Daten wird geschlossen, daß es für jede Kollision eines triplettangeregten Aceton-Moleküls mit einem Cyclobuten, die zu einem Oxetan führt, etwa 11 Stöße gibt, wobei Triplettenenergie auf das Cyclobuten übertragen wird. Letzteres kann dann entweder nach Typ-A (bei hohen Konzentrationen) oder nach Typ-B (bei niedrigen Konzentrationen; siehe Abschnitt B) abreagieren.

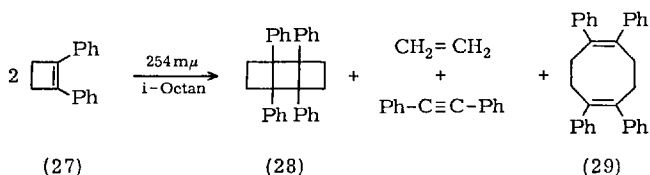
Der niedrigste Tripletzustand von Aceton liegt 70–73 Kcal/Mol über dem Grundzustand. Die Triplettenenergie von Cyclobuten ist bisher nicht bekannt, es wird jedoch geschätzt (23), daß sie im Bereich von 86–87 Kcal/Mol liegt.

Der Energietransferprozeß von dem Triplet-Aceton wäre somit endotherm, weil die Erniedrigung der Energie durch Verdrillung des angeregten Cyclobutens (siehe Abschnitt C) ohne Ringöffnung sehr eingeschränkt ist.

Es muß deshalb, solange keine besseren Erklärungen zugänglich sind, angenommen werden, daß triplettangeregtes Aceton noch zusätzlich Schwingungsenergie enthält, wenn es Cyclobuten sensibilisiert.

1,2-Diphenyl-cyclobuten

Die Photodimerisierung von 1,2-Diphenyl-cyclobuten (27) wurde zuerst von *White* und *Anhalt* (24) beschrieben. Das Dimere (28) (ohne stereochemische Angaben) wird neben Diphenyl-Acetylen, Äthylen und dem Cyclooctadien-Derivat (29) gebildet, wenn die i-Octan-Lösung von (27) mit Licht der Wellenlänge $254 \text{ m}\mu$ bestrahlt wird.



Kürzlich haben *De Boer* und *Schlessinger* (25) wahrscheinlich gemacht, daß die Dimerisierung aus einem Singulettzustand heraus erfolgt, wobei die Bildung eines Eximers zwischen einem singulett-angeregten und einem Grundzustands-Molekül Voraussetzung ist.

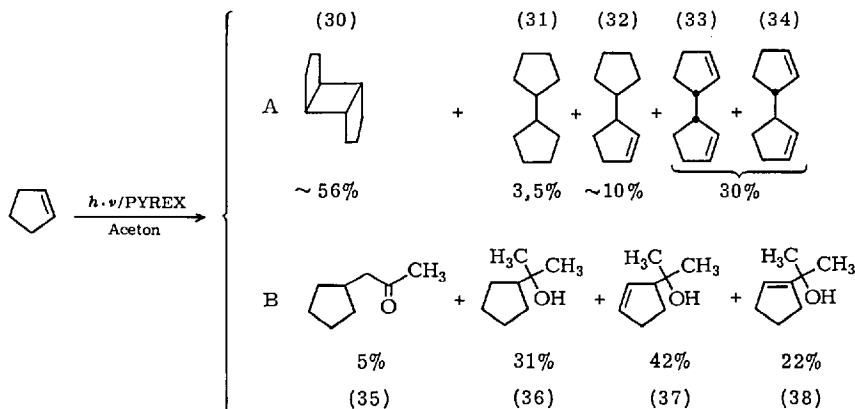
Außerdem fanden die Autoren, daß angeregtes (27) in Hexanlösung ausschließlich durch Fluoreszenz desaktiviert. Die Fluoreszenzquantenausbeute ist etwa 1. Die Effektivität des Spinumkehrprozesses (*intersystem crossing*) ist $< 10^{-2}$.

In Gegenwart von Triplettensensibilisatoren wurde keine Reaktion beobachtet.

Obwohl (27) ein cis-fixiertes Stilben darstellt, wurde die Bildung eines Phenanthren-Derivates nicht beobachtet, wie es beim cis-Stilben der Fall ist (16).

c) Cyclopenten

Neben trans-Tricyclo [5.3.0.0^{2,6}] decan (30) als Hauptprodukt werden noch eine Anzahl anderer Kohlenwasserstoffe (31–34) bei der Bestrahlung von Cyclopenten in Aceton-Lösung mit Licht der Wellenlänge $\lambda > 270 \text{ m}\mu$ gebildet (26):



Weiterhin konnten die drei tert. Alkohole (36–38) und Acetonyl-Cyclopentan (35) erhalten werden.

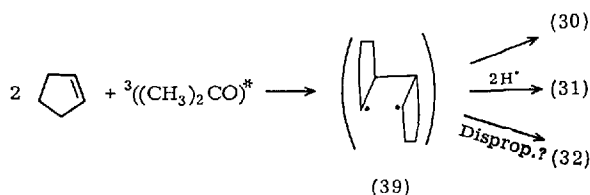
Die Produktbildung ist der Menge der eingestrahnten Quanten direkt proportional, so daß die Bildung eines Produktes durch eine Radikalkettenreaktion unwahrscheinlich ist.

Mischungen von Cyclopenten und Benzophenon ergeben unter identischen Bedingungen Benzpinakol und die Kohlenwasserstoffe (33) und (34). Es konnten dabei keine dimeren Cycloaddukte (30) gefunden werden.

Später wurde diese Reaktion von Gunning et. al. (27) dazu benutzt, die Kohlenwasserstoffe (33) und (34) präparativ herzustellen. (33) und (34) werden ebenfalls bei der Photolyse von Diert.-butyl-peroxyd in Cyclopenten gebildet. Daraus ist zu schließen, daß (33) und (34) aus Cyclopentenyl-Radikalen im Zuge einer Radikalrekombination gebildet werden. Ausgangsstufe ist die Abstraktion eines allylischen Wasserstoffatoms vom Cyclopenten durch photoangeregtes Aceton oder Benzophenon. Dies ist eine unspezifische Funktion des angeregten Ketons.

Eine spezifische Energieübertragungsreaktion, die offenbar die Bildung des Dimeren (30) zusammen mit den Kohlenwasserstoffen (31) und (32) verursacht, läuft der unspezifischen parallel.

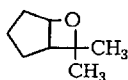
Ein triplett-angeregtes Aceton ($E_T > 73$ Kcal/Mol) überträgt Anregungsenergie auf Cyclopenten, welches dann mit einem Cyclopentenmolekül im Grundzustand die biradikalische Zwischenstufe (39) bildet.



Diese reagiert entweder unter Spinumkehr zu dem Dimeren (30) (Typ-A-Reaktion) oder durch Substratdehydrierung (Typ-B-Reaktion) zu den Kohlenwasserstoffen (31) oder (32).

Offensichtlich kann der Triplettenenergietransfer durch angeregtes Benzophenon ($E_T = 69$ Kcal/Mol) nicht vollzogen werden.

Ein sehr interessantes Ergebnis erzielten Gold und Ginsburg (28) in diesem Zusammenhang. Die Autoren fanden das Oxetan (40) in 28%iger



(40)

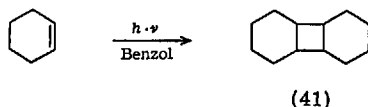
Ausbeute, wenn sie Cyclopenten in Aceton bei -78°C bestrahlten. Dieses Ergebnis würde die Annahmen rechtfertigen, daß triplett-angeregtes Aceton seine Energie auf Cyclopenten von einem angeregten Schwingungszustand aus überträgt.

Das Triplettmolekül im thermischen Gleichgewicht hat offensichtlich eine zu niedrige Energie und ist deshalb für eine Übertragung ungünstig, weshalb das Molekül in eine Paterno-Büchi-Reaktion ausweicht (8).

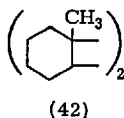
d) Cyclohexene

Cyclohexen und 1-Methylcyclohexen

Außer einer kürzlich mitgeteilten Triplettenenergieübertragung von Benzol ($E_{\text{T}} = 85 \text{ Kcal/Mol}$) auf Cyclohexen (29) und einem Hinweis von *Arnold, Trecker und Whipple* (30), daß Cyclohexen in Benzol photochemisch cyclodimerisiert werden kann, gibt es bis jetzt in der Literatur weder ausführliche Beschreibungen der Bedingungen noch sind Eigenschaften und Strukturen der entstehenden Tricyclo-(6.4.0.0^{2,7}) dodecane (41) bekannt.

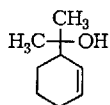


Kropp et. al. (31) erhielten bei der Bestrahlung von 1-Methylcyclohexen in Benzol, Toluol oder Xylol als Sensibilisatoren 46% einer Mischung von wenigstens sechs Dimeren (42).



Die Möglichkeit einer Singulettenergieübertragung unter diesen Bedingungen ist unwahrscheinlich, da die Energie des ersten angeregten Singulettzustandes von Benzol ($E_{\text{S1}} \sim 112 \text{ Kcal/Mol}$) erheblich unter der des Cycloalkens liegt ($E_{\text{S1}} \sim 125 \text{ Kcal/Mol}$). Während allerdings die Triplettenenergie des Acetons gerade noch groß genug war, Energie auf das Cyclopenten in einem wahrscheinlich endothermen Prozeß zu übertragen, findet der Übertragungsprozeß beim Cyclohexen nicht statt, wie am Fehlen von Typ-A- und Typ-B-Reaktionen abgelesen werden kann.

Statt dessen werden in einer Radikalreaktion 30% des Dimethyl-cyclohexyl-carbinols (43) gebildet.



(43)

Dies vollzieht sich durch Wasserstoff-Abstraktion des $n\pi^*$ -angeregten Triplett-Acetons von der Allylposition des Cyclohexens, gefolgt von der Rekombination des Semipinakol- und Cyclohexenyl-Radikals.

Für die Dominierung dieser Radikalreaktion sind zwei Erklärungen möglich:

1. Die Triplettenergie von Cyclohexen ist entweder erheblich höher als die des Acetons, so daß ein Energieübertragungsprozeß unergiebig ist, oder

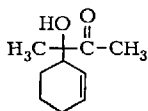
2. die Flexibilität des Ringsystems erlaubt die Einstellung einer verdrehten Konfiguration im Anregungszustand und somit eine schnelle strahlungslose Desaktivierung zum Grundzustand, verursacht durch die Überlappung der Energie-Hyperflächen vom angeregten Triplett- und Grundzustand (siehe Abschnitt C). Eine alternative Bildung eines trans-Cyclohexenmoleküls (Typ-C-Reaktion) wurde bisher nicht beobachtet.

Zwei Beobachtungen sprechen für den 2. Punkt (29):

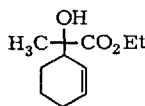
1. Energieübertragungsprozesse, an denen Olefintripletts als Donatoren beteiligt sind, wurden bisher nicht gefunden.

2. Die Lebensdauer von Olefin-Triplettzuständen ist außergewöhnlich kurz ($< 10^{-9}$ sec.).

Diacetyl ($E_T = 54$ Kcal/Mol) und Brenztraubensäure-äthylester ($E_T = 68$ Kcal/Mol) (32) mit sehr niedrigen Triplettenergien reagieren bei der Bestrahlung mit Cyclohexen in ähnlicher Weise wie Aceton unter Bildung der Allyl-Addukte (44) bzw. (45) (33).



(44)



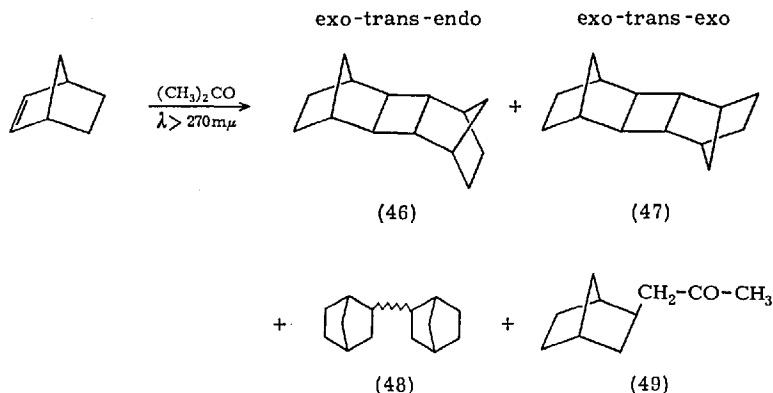
(45)

3. Verbrückte Cycloalkene

a) Norbornene und Bicyclo(2.2.2.)octene

Ogleich Norbornen das erste einfache Olefin war, welches intermolekular unter der sensibilisierenden Wirkung angeregten Acetons dimeri-

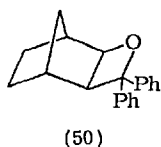
siert wurde (34), hatten *Schenck* und *Steinmetz* (35) schon vorher Aceton als Sensibilisator für die intramolekulare Cycloaddition von endo-Dicyclopentadienderivaten benutzt (6).



Aus Norbornen konnten nach dieser Methode zwei Dimere (46) und (47) in einem Verhältnis von 9:1 gewonnen werden. Daneben bilden sich eine Mischung der stereoisomeren 2,2'-Binorbornyl-Kohlenwasserstoffe (48) und 2-exo-Acetonynorbornan (49).

Die letztere Verbindung wurde vorher schon von *Reusch* gefunden (36).

Benzophenon als Sensibilisator ergibt keine dimeren Produkte, sondern addiert sich unter Bildung des Oxetans (50). Dies wurde später von *Arnold* et. al. (37) an einer Anzahl verwandter Verbindungen bestätigt.

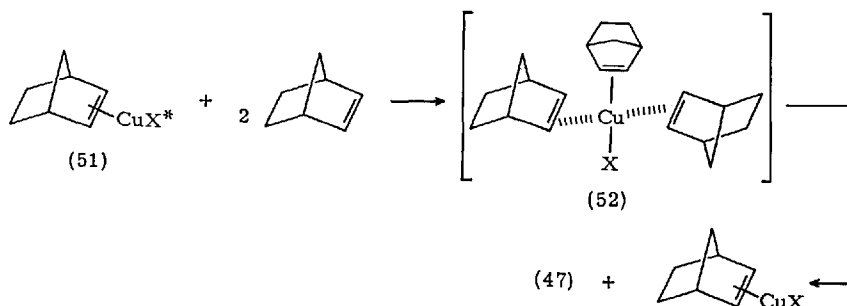


Es stellte sich heraus, daß Dicyclopentyl-keton ein brauchbarer Sensibilisator für die Dimerisierung von Norbornen zu den Dimeren (46) und (47) ist, da die Umsetzung bis zu 46% ohne Nebenproduktbildung abläuft (34).

Diese Resultate deuteten bereits darauf hin, daß die relative Höhe der Triplettenergie zwischen Donor und olefinischem Akzeptor die Reaktionsprodukte bestimmt, wie es später dann auch bei den Cyclobutenen (23) und Cyclopenten (26) bestätigt wurde.

Bestrahlungen von ätherischen Kupfer-(I)-Norbornen-Lösungen (z. B. CuX ; $\text{X} = \text{Halogen}$) (38, 39) mit Licht der Wellenlänge $254\text{ m}\mu$, welches

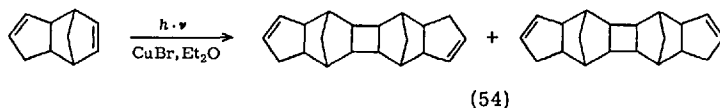
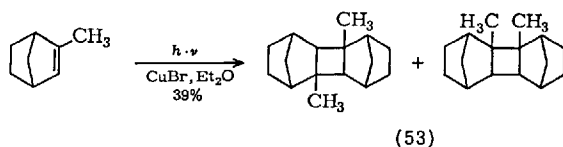
zu 99% von dem Komplex⁴⁾ absorbiert wird, ergibt sehr leicht eine Mischung von Dimeren, bestehend aus 97% (47) und nur 3% (46). Die Messung der Quantenausbeuten läßt folgenden Reaktionsmechanismus vermuten. Ein photoangeregter Norbornen-Kupferhalogenid-Komplex (51) greift an zwei nicht komplexgebundene Norbornen-Moleküle an, welche dann in einem intermediären 3:1 Olefin-CuX-Komplex (52) dimerisieren.



Die Strukturen der Norbornen-Dimeren wurden mit hydrierten Norbornadiendimeren verglichen, die auf organo-metallkatalytischem Wege erhalten wurden (40).

Die Allgemeingültigkeit dieser Reaktion wurde an verschiedenen Derivaten des Norbornens untersucht (39).

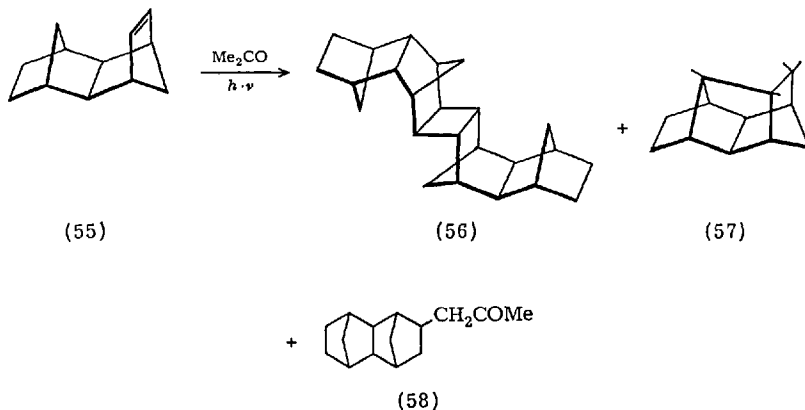
So ergab die Bestrahlung von 2-Methylnorbornen bzw. exo-Dicyclopentadien in Gegenwart von Kupfer-I-Halogeniden dimere Produkte, denen die vorläufigen Strukturen (53) und (54) zugeschrieben wurden.



⁴⁾ Mischungen von Norbornen und CuX haben eine intensive Absorptionsbande bei 239 m μ , die auf eine starke Wechselwirkung zwischen dem Metall und der olefinischen Bindung hinweist.

Andererseits konnte *Kropp* (41) bei der Bestrahlung von 2-Methylnorbornen in Toluol oder Xylol als Sensibilisatoren keine dimeren Produkte erhalten und nahm deshalb an, daß die Methylgruppe deren Bildung verhindert.

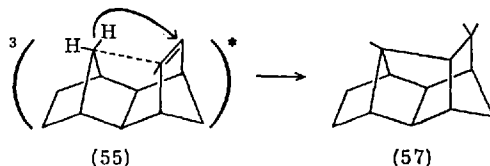
Bestrahlung von exo-endo-Tetracyclo [6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}] dodecen-4 (55) in Aceton ergibt wieder das zu erwartende Spektrum von Produkten (42):



Der Nonacyclo-hexacosan-Kohlenwasserstoff (56) und das Aceton-Addukt (58) korrespondieren direkt zu den Produkten (46), (47) und (49) des Norbornens.

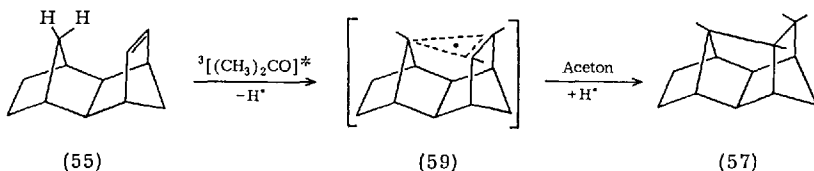
Hauptprodukt der Reaktion ist allerdings das Pentacyclo(6.4.0.-0^{2,10}.0^{3,7}.0^{5,9})dodecan (57), das aus mechanistischen Gründen interessant ist. Für seine Bildung können zwei Alternativen diskutiert werden:

1. (57) wird in einer intramolekularen ($\pi\sigma \rightarrow 2\sigma$) Reaktion gebildet, d. h. die durch Triplettenergieübertragung vom Aceton angeregte Doppelbindung in (55) abstrahiert das in der Nähe befindliche Wasserstoffatom der räumlich benachbarten Methylen-Brücke unter Aufrichtung einer verbrückenden C-C-Bindung (Ein (1,3)_s-sigmatroper Wasserstoffshift im weiteren Sinne).

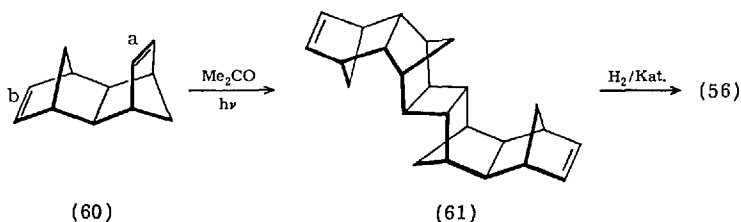


2. Das triplettangeregte Aceton abstrahiert ein Wasserstoffatom von der Methylen-Brücke eines Moleküls (55) im Grundzustand. Die so ge-

bildete Radikalstelle könnte sich in Form eines nichtklassischen Homoallyl-Radikals (59) stabilisieren, das dann nachfolgend durch Substratdehydrierung den Kohlenwasserstoff (57) bildet.

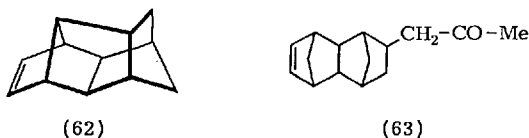


Der letztere Mechanismus würde bedeuten, daß Deuterium in das Molekül (57) inkorporiert werden müßte, wenn die Reaktion in Aceton- d_6 als Substrat ausgeführt würde. Dies ist aber nicht der Fall (43), folglich scheint der Verlauf nach 1. korrekt zu sein.



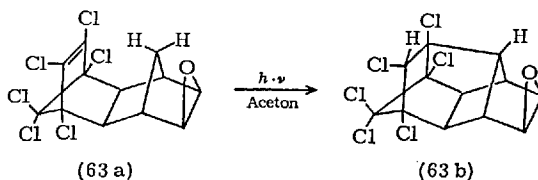
In dem zweifach ungesättigten Strukturisomeren exo-endo-Tetracyclo(6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7})dodecadien-4,9 (60) reagiert unter gleichen Bedingungen nur die mit „a“ bezeichnete Doppelbindung unter Bildung des Nonacyclo-tetracosan-9,19-diens (61), welches nach der Hydrierung mit dem Kohlenwasserstoff (56) identisch ist.

Auch bei dieser Reaktion kann wieder der verbrückte Kohlenwasserstoff (62) neben dem Aceton-Addukt (63) isoliert werden.

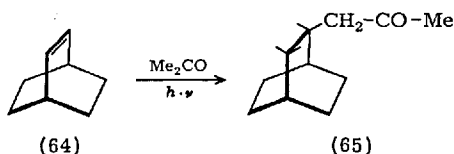


Dieser Typ von Valenzisomerisierung wurde später auch an dem strukturanalogen Hex-insektizid Dieldrin® (63a) (43a) beobachtet und

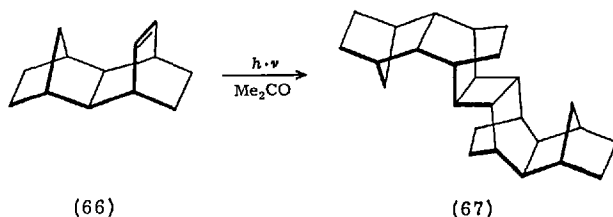
für die präparative Herstellung des „Photodioldrins“ (63b) ausgenutzt (43).



Bicyclo(2.2.2.)octen-2 (64) bildet unter gleichen Bedingungen allerdings keine dimeren Produkte. Das Hauptprodukt der Reaktion ist das Acetonaddukt (65) (Typ-B-Reaktion).



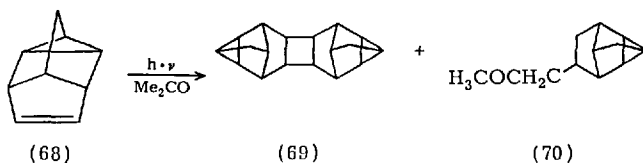
Die Dimerisierung findet allerdings statt, wenn man das Bicyclo-(2.2.2.)octen-2 Molekül in ein starres tetracyclisches Ringsystem, z.B. (66) spannt, wobei sich dann das Dimere (67) bildet.



Die Strukturen der verbrückten polycyclischen Kohlenwasserstoffe konnten durch massenspektrometrischen (44) und NMR-Vergleich (45) mit publizierten Daten erhärtet werden.

b) Deltacyclen

Auch das Deltacyclen (68) läßt sich in analoger Weise beim Bestrahlen in Aceton zu zwei stereoisomeren Dimeren (69) dimerisieren. Als Nebenprodukt bildet sich das Acetonaddukt (70) (46).

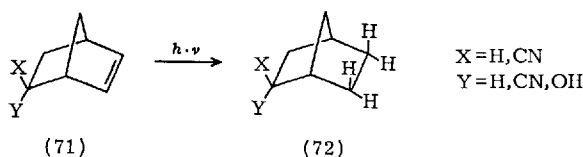


Für alle diese Reaktionen ist typisch, daß geringe Mengen photohydrierter Ausgangsstoffe in den Reaktionsmischungen gaschromatographisch nachweisbar sind.

B. Photoreduktion und Photoaddition [$(\pi\sigma \rightarrow 2\sigma)$ Reaktionen]

Erste Anzeichen von Photoreduktion verbrückter Olefine zeigten sich bereits bei der Bestrahlung von Norbornen in Aceton (34) und später bei den Kohlenwasserstoffen der Tetracyclo(6.2.1.1³,6⁰2,7)dodecen-4 (42)-Reihe.

Später demonstrierten *Sauers, Schinski und Mason* (47), daß direkte Anregung der verschiedensten Norbornen-Derivate (71) in verdünnten (0,1–2%) aprotischen Lösungsmitteln, wie Aceton, Äther, Cyclohexan und Trimethylpentan oder Mischungen dieser Substanzen, in 16–5%iger Ausbeute zu den korrespondierenden Norbornan-Derivaten (72) führt (Typ-B-Reaktion).



Höher molekulare Produkte, wie Dimere und 2,2-Binorbornyl (48) (Seite 229) konnten in den Reaktionsmischungen ebenfalls gefunden werden.

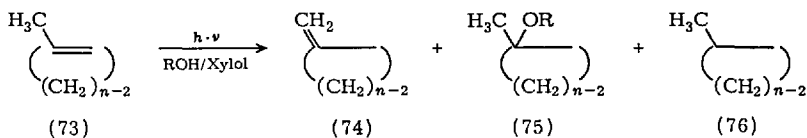
Offensichtlich ist die triplettangeregte Doppelbindung in der Lage, Wasserstoffatome von dem Substrat zu abstrahieren, wenn die Konzentration der Trägermoleküle klein genug ist, so daß die Dimerisierung nicht stattfinden kann.

In diesem Sinne scheint die Bildung des Kohlenwasserstoffes (57) (Seite 231) ein intramolekulares Beispiel für diese Reaktion zu sein.

In einer Reihe von Arbeiten beschrieben *Kropp* und Mitarbeiter (48) einen anderen Typ der Photoreduktion, Photoisomerisierung und Photoaddition bei Cycloalkenen.

Sie untersuchten das Verhalten von fünf-, sechs- und siebengliedrigen Cycloalkenen in protischen Lösungsmitteln (Alkohole) in Gegenwart von aromatischen Kohlenwasserstoffen als Sensibilisatoren (Toluol, Xylol). Diese Sensibilisatoren wurden ausgewählt, weil ihre Triplettenergien (81–84 Kcal/Mol) (49, 50) oberhalb derer der Cycloalkene (70–82 Kcal/Mol) (51) liegen, so daß Triplettenergietransfer erwartet werden kann.

Die Reaktionen verlaufen nach folgendem Schema:



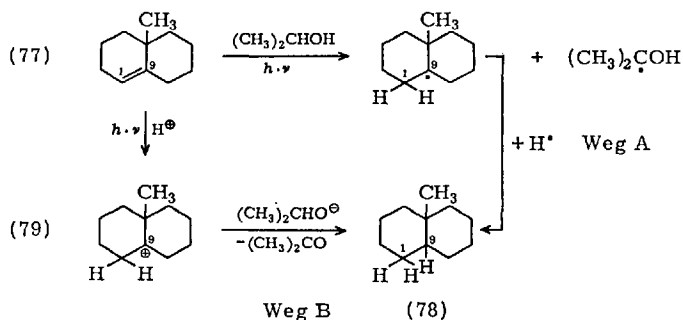
Die Autoren fanden, daß 1-Methylcyclohexen (73) ($n = 6$) und -hepten (73) ($n = 7$) leicht in eine Mischung ihrer exocyclischen Isomeren (74) und einem tert. Äther (75) übergehen, ohne daß die hydrierten Ausgangsmaterialien (76) gebildet werden.

Die relativen Mengen der Reaktionsprodukte hängen dabei von der Ringgröße und dem Lösungsmittel ab.

Die Reaktion konnte mit Erfolg auf eine Anzahl anderer 1-Alkylcyclohexene ausgedehnt werden.

1-Methyl-cyclopenten (73) ($n = 5$) ergibt dagegen unter gleichen Bedingungen hauptsächlich Methyl-cyclopentan (76) ($n = 5$) und ähnelt somit in seinem Verhalten dem Norbornen und 2-Methyl-Norbornen. Höhere ringhomologe Cycloalkene ($n > 7$) und acyclische Olefine zeigen diese Reaktionen nicht.

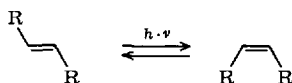
Über den sterischen Verlauf der Photoreduktion berichteten kürzlich *Marshall* und *Hochstetler* (52). Sie beobachteten, daß bei der Photoreduktion von 10-Methyl- $\Delta^{(9),10}$ -octalin (77) in Isopropanol/Xylol das cis-9-Methyldecalin (78) als einziges isolierbares Produkt gebildet wird. Bei der Ausführung der Experimente in 2-Deutero-propan-2-ol/Xylol konnten sie 9-Deutero-decalin (78) ($\text{C}_9\text{-D}$) isolieren, wodurch sie den Beweis liefern, daß die Photoreduktion in protischen Lösungsmitteln nicht über einen biradikalischen Zwischenzustand (Weg A), sondern über ein ionisches Zwischenprodukt (Weg B) verlaufen.



Das heißt, aus dem stereochemischen Verlauf (53) der photosensibilisierten Cycloalken-Hydrierung und verwandten Reaktionen in protischen Medien kann geschlossen werden, daß ein Reaktionsmechanismus vorliegt, der über ein definiertes protoniertes Zwischenprodukt (78) verläuft, das sehr wahrscheinlich ein protonierter Triplettzustand ist.

C. Cis-trans-Photoisomerisierung [$(\pi \xrightarrow{\text{h}\cdot\nu} \pi)$ Reaktionen] und Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen

Das allgemeine Verhalten acyclischer Olefine bei der photosensibilisierten Anregung in Lösung ist die cis-trans Isomerisierung (Typ-C-Reaktion)



Diese sehr gut untersuchte Eigenschaft (15, 54) soll hier nur insoweit wiedergegeben werden, wie dadurch Einsicht in den Mechanismus der Typ-A-Reaktion erlangt werden kann.

Cundall und Mitarbeiter (55) haben die sensibilisierte cis-trans-Isomerisierung von Buten-2 in der Gasphase und in Gegenwart von organischen Sensibilisatoren wie Benzol und Pyridin ausgearbeitet. Diese Isomerisierung verläuft über eine Triplettenergieübertragung vom angeregten Sensibilisator auf ein Triplettniveau des Butens. Man macht sich diese Eigenschaft häufig zu Nutze, wenn man erkennen will, ob eine Reaktion über einen Triplettzustand verläuft oder nicht, außerdem um die Triplettquantenausbeute zu bestimmen (56).

Später haben *Tanaka* und Mitarbeiter (57) diese Untersuchungen wiederholt indem sie neben Buten-2 auch Penten-2 verwendeten und damit ähnliche Ergebnisse erhielten.

Sie fanden bei beiden Olefinen mit Benzol als Sensibilisator ein sich schnell einstellendes photostationäres Gleichgewicht, mit ungefähr gleichen prozentualen Anteilen von cis- und trans-Isomeren.

Der niedrigste angeregte Singulettzustand von Benzol ($^1B_{2u}$) liegt etwa 4,7 eV = 108,2 Kcal/Mol (58, 59) über dem Grundzustand. Der niedrigste Triplettzustand ($^3B_{1u}$) hat eine Energie von 3,6 eV = 83 Kcal/Mol (59). Der Singulettzustand des Butens liegt bei etwa 6 eV = 138 Kcal/Mol (60) und der Triplettzustand wird von *Tanaka* (57) mit 4,2 eV = 97 Kcal/Mol angegeben.

Danach liegt das Triplettniveau des Donors (Benzol) beträchtlich tiefer als das des Akzeptors (Buten-2). Da außerdem bekannt ist, daß

bei vertikalen (64) Energieübertragungsprozessen, die in Lösung diffusionskontrolliert verlaufen, das besetzte Niveau des Donors gegenüber dem des Akzeptors eine um etwa 3–4 Kcal/Mol größere Energie haben sollte (61, 62), ist eine postulierte Triplettenergieübertragung im System Benzol→Buten-2 zunächst nicht verständlich.

Dieser Widerspruch läßt sich mit Hilfe von Modellvorstellungen klären, die die Beziehungen zwischen der Struktur und der Energie der elektronischen Zustände beschreiben.

Abb. 1 zeigt den Verlauf der potentiellen Energie eines Olefins in Abhängigkeit vom Verdrehungswinkel θ der Doppelbindung nach Mulliken und Roothaan (63), für den Grundzustand S_0 , für den angeregten Singulettzustand S_1 und den korrespondierenden Triplettzustand T_1 .

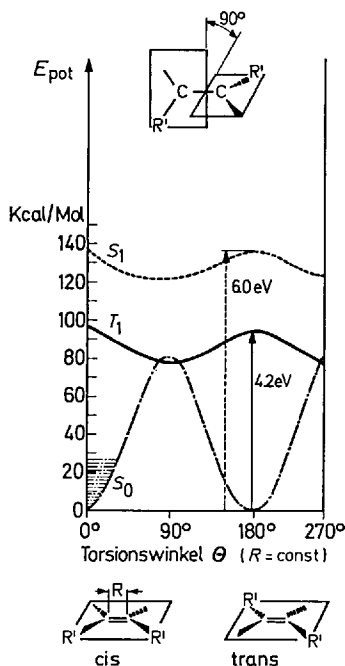


Abb. 1 Potential-Energie-Kurven von Buten-2 als Funktion des Torsionswinkels θ ($R = \text{konst.}$)

Der sog. vertikale oder spektroskopische Übergang (64) (im Sinne des Franck-Condon-Prinzips) vom Grundzustand des cis- oder trans-Isomeren (bei 0° oder 180°) führt zu instabilen Konfigurationen in beiden angeregten Zuständen.

Wenn nun ein vertikaler oder nichtvertikaler (64) Übergang entweder zum cis- oder trans $\pi\pi^*$ -Tripletts erfolgt⁵⁾, findet eine schnelle Energielaxation des Moleküls zu der orthogonalen Konfiguration statt, von der aus in einem Spinumkehrprozeß (intersystem crossing), $T_1 \rightarrow S_0$ entweder ein cis- oder trans-Grundzustand erreicht werden kann. Die Größenordnung der Torsionsfrequenzen für alkylsubstituierte Äthylene ist in den meisten Fällen unsicher.

Die von Potts (65) publizierten Werte liegen im Bereich von 264 cm^{-1} . Der dazu korrespondierende maximale Torsionswinkel ist $9,8^\circ$ für das erste angeregte Torsionsniveau und $5,7^\circ$ für das Torsionsgrundniveau.

Die Anwendung statistischer Verfahren hat gezeigt, daß sich etwa 28% der Moleküle bei Raumtemperatur im ersten angeregten Torsionsniveau befinden.

Allgemein folgt aus dem Modell, daß die Besetzung angeregter Torsionsniveaus um so größer ist, je mehr Alkylsubstituenten an der Doppelbindung vorhanden sind, und je höher die Temperatur ist.

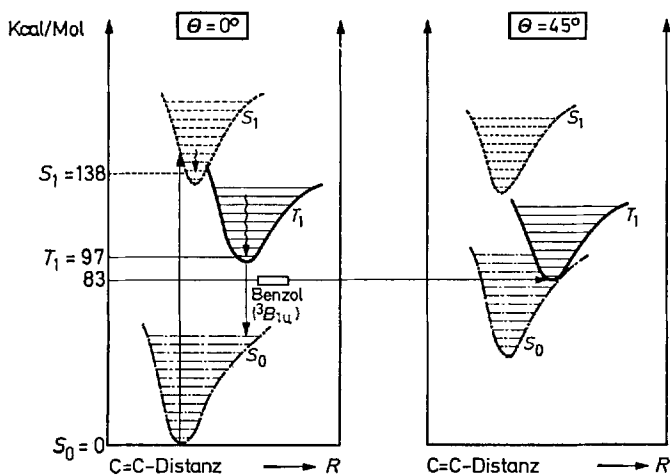


Abb. 2. Potential-Energie-Kurven von Buten-2 als Funktion von R für zwei verschiedene Werte der Torsionswinkel (schematisch)

Abb. 2 zeigt die Kurven der potentiellen Energie von Buten-2 als Funktion des C=C-Bindungsabstandes R für zwei verschiedene Werte des Torsionswinkels.

Die Morse-Kurven (66) wurden schematisch gezeichnet, da keine präzisen Parameter zugänglich sind.

⁵⁾ So ein Übergang ist beim Fehlen von Spin-Bahnkopplungseffekten spinverboten. Durch Triplettenergietransfer von einem geeigneten Sensibilisator ist eine Besetzung des olefinischen Triplettts jedoch meistens möglich.

Es ist zu erkennen, daß bei 0° Torsion die potentiellen Energiekurven voneinander separiert sind. Die horizontalen Linien sollen schematisch die Valenzschwingungsniveaus der C=C-Doppelbindung repräsentieren.

Bei einem Torsionswinkel von 45° wandert die Potentialkurve des Grundzustandes zu höherer Energie entsprechend Abb. 1, während die der angeregten Zustände in ihrer Energie absinken.

Eine Konsequenz daraus ist, daß das Benzol-Triplett-niveau jetzt Energie auf den T_1 -Zustand des Olefins übertragen kann, da beide energetisch auf vergleichbarer Höhe liegen. Diese Modellvorstellung ist dem Begriff einer nichtvertikalen Energieübertragung äquivalent.

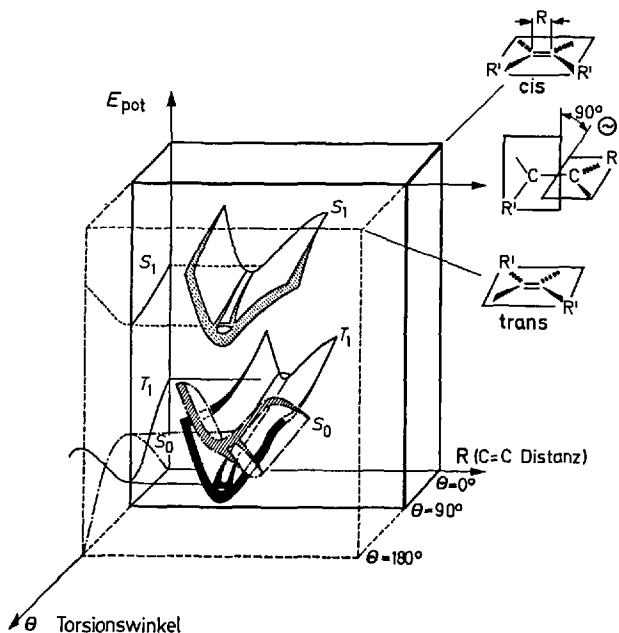


Abb. 3. Potential-Energie-Flächen eines acyclischen Olefins als eine Funktion von θ und R (schematisch)

Abb. 3 zeigt nun die Abhängigkeit der potentiellen Energie der Moleküle als Funktion beider Variablen θ und R in schematischer Form.

Die Hyperflächen der potentiellen Energie sind perspektivisch gezeichnet, für einen Torsionswinkel von 0° bis 90° .

Die Projektion des eingezeichneten 0-Schwingungsniveaus auf die E_{pot} ; θ -Ebene ergibt die *Mulliken-Roothaan* Funktionen der Abb. 1.

Schnitte parallel zur E_{pot} ; R -Ebene für die entsprechenden 0-Werte ergeben die Potentialkurven der Abb. 2.

Der Schnitt der Hyperflächen von Grundzustand und angeregtem Triplettzustand läßt sich so in klarer Weise schematisch demonstrieren.

Dieses Modell ist für die Fälle allgemein akzeptiert, in denen das cis- und trans-Isomere einen gemeinsamen angeregten Zustand haben, z.B. in einfachen aliphatischen Olefinen.

Aus diesem Modell lassen sich eine Reihe chemischer Konsequenzen ableiten:

1) Da die Potentialenergieflächen zwischen Grund- und angeregtem Triplettzustand sich schneiden, sollte man erwarten, daß die Triplettzustände acyclischer Olefine sehr kurzlebig sind im Gegensatz zu denen starrer aromatischer Kohlenwasserstoffe, die Lebensdauern von mehreren Sekunden zeigen, wie z.B. Triphenylen $\tau = 12$ sec. (77° K, EPA).

Dies ist eine Folge des verbotenen Spinumkehrprozesses $T_1 \rightarrow S_0$ als Konsequenz separierter Potentialflächen.

Diese Schlußfolgerungen werden durch die Ergebnisse von *Cundall* und Mitarb. (29) bestätigt. Sie fanden, daß die Triplettlebensdauer acyclischer Olefine $< 10^{-9}$ sec. ist und daß deshalb bis jetzt noch keine Energietransferprozesse beobachtet wurden, bei denen Olefintripletts als Donatoren fungieren. (Seite 228).

2) Wenn es überhaupt eine Chance gibt, ein solches acyclisches Olefin photochemisch zu cyclodimerisieren, so sollte es durch direkte Anregung des Singulettzustandes möglich sein, da dieser im allgemeinen keinen Schnittpunkt mit dem Grundzustand hat. Dies konnte durch *Arnold* und *Abraitys* (11) am Tetramethyläthylen gezeigt werden. (Siehe Seite 218).

3) Cyclische Olefine lassen sich in zwei Klassen einteilen:

a) Cyclische Olefine mit großer Ringgliederzahl, die eine genügende Ringflexibilität haben, sollten sich nach dem Modell wie acyclische Olefine verhalten.

So wurde gefunden, daß 1,5,9-Cyclododecatriene (67), 1,3-Cyclooctadien (68) und Cyclotetradecadien-1,8 (69) bei der photosensibilisierten Anregung in Lösung, cis- trans-Isomere ergeben.

Ebenso ist seit langem trans-Cycloocten als relativ stabile, isolierbare Verbindung bekannt (70).

Es gibt weiterhin chemische Hinweise für hoch reaktives trans-Cyclohepten (71).

In keinem der Fälle konnte eine photochemische Cyclodimerisierung festgestellt werden. Wenn sie beobachtet wurde, so vollzog sie sich in einer nachfolgenden Dunkelreaktion von dem gespannten trans-Isomeren aus (72) im Sinne eines thermisch erlaubten ($\pi 2_s + \pi 2_a$)-Prozesses (Seite 216, Fußnote 1).

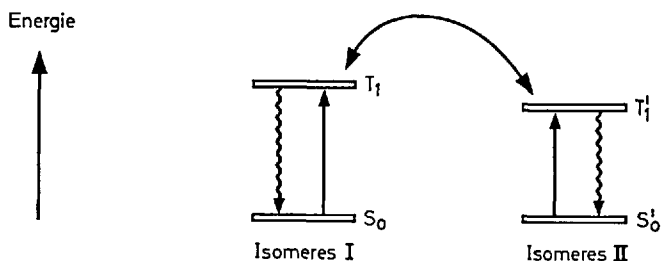
Cyclohexen ist, wie bereits erwähnt (Seite 227), ein Grenzfall.

b) Bei den kleineren Cycloalkenen vom Cyclopenten bis Cyclopropen wird eine Verdrillung im Anregungszustand wegen zu großer Ring-

spannung erschwert. Dadurch haben die Potential-Hyperflächen keine Schnittpunkte untereinander, woraus die Veränderung im photochemischen Verhalten gut verständlich wird.

Diese Olefine cyclodimerisieren bei der photosensibilisierten Anregung in Lösung in einer diffusionskontrollierten Reaktion, z.B.: Bei geringen Konzentrationen verhalten sich die angeregten Olefintripletts wie Biradikale, die durch Wasserstoffabstraktionen vom Substrat zu Typ-B-Produkten desaktivieren (siehe Seite 234). Bei größeren Konzentrationen erfolgt Cyclodimerisierung.

Es ist aber noch ein anderer Isomerisierungsmechanismus zu berücksichtigen. Reaktionen, denen dieser Mechanismus zugrunde liegt, haben verschiedene angeregte Zustände für die cis- und trans-Isomeren, die untereinander durch eine Aktivierungsschwelle getrennt sind (73).



Das Hauptmerkmal dieses Typs der Isomerisierungsreaktionen ist die Temperatur- und Lösungsmittelabhängigkeit des photostationären Gleichgewichts.

Die Stilbenes sind dafür ein bedeutendes Beispiel. Man sollte erwarten — und das ist bei den Stilbenen tatsächlich der Fall —, daß beide angeregten Spezies sich chemisch verschieden verhalten (siehe Seite 219).

Zusammenfassend ist zu sagen, daß man in der Lage ist, in erster Näherung das photochemische Verhalten einfacher Olefine von der Struktur der angeregten Spezies abzuleiten.

Dieses Konzept ist in Übereinstimmung mit den bisher beobachteten Erfahrungstatsachen und ist sicherlich nicht nur auf Olefine beschränkt. Es scheint für andere Photocyclophile, wie α , β -ungesättigte Ketone etc. zu gelten.

So ergeben Cyclopenten-2-on (74) und Cyclohexen-2-on (75), wenn sie in Lösung angeregt werden, Cyclobutanderivate.

Größere Ringhomologe zeigen trans-Isomerisierung als einzige photochemische Reaktion, aber keine 1,2-Cycloaddition (76), es sei denn in einer nachfolgenden Dunkelreaktion, wie z. B. beim Cycloocten-2-on (76a).

Entsprechend diesem Modell ist es nicht überraschend, daß cyclische Maleinsäurederivate Photocycloadditionen eingehen (1).

Weiterhin ist seit langem bekannt, daß Zimtsäure-Derivate bei der Anregung in Lösung nur zu einem photostationärem Gleichgewicht von cis-trans-Isomeren führen (80, 77).

Bei der Bestrahlung der Zimtsäuren in festem Zustand dagegen ergeben sich die Truxin- bzw. Truxillsäuren, entsprechend der Kristallmodifikation, von welcher ausgegangen wurde (78–84). Das Kristallgitter verhindert offensichtlich die Torsion um die angeregte Doppelbindung und somit Potentialschnittflächen. Weitere experimentelle Ergebnisse werden zeigen, ob die Bereitschaft einer ungesättigten Verbindung photochemische 1,2-Cycloadditionen einzugehen näherungsweise auf die Frage zurückzuführen ist, in welchem Maße die Torsion der angeregten Spezies verhindert werden kann oder nicht.

Literatur

1. Steinmetz, R.: Photochemische Carbocyclo-Additionen. Fortschr. chem. Forsch. 7, 445–527 (1967).
Narrener, R. N., and J. B. Bremner: Rev. Pure Appl. Chem. 16, 117 (1966).
2. Roberts, J. D., and C. M. Shorts: Übersicht der thermischen Reaktionen. Org. Reactions 12, 1–56 (1962).
3. Raphael, R. A.: In: Rodd. Chemistry of Carbon Compounds 2, 47–70 (1962).
Lukina, M. Yu.: Russ. Chem. Rev. Uspekhi Khimii 1963, 635–651.
4. Hoffmann, R., and R. B. Woodward: J. Am. Chem. Soc. 87, 2046 (1965). Acc. of Chem. Res. 1, 17 (1968).
- 4a. (Vorgetragen von R. B. Woodward auf dem IUPAC-Symposium für Valenzisomerisierung in Karlsruhe am 10. 9. 1968)
5. Srinivasan, R.: Photochemistry of Conjugated Dienes and Trienes. In: Adv. in Photochemistry 4, S. 113. Noyes-Hammond-Pitts: Interscience Publishers 1966.
6. Dilling, W. L.: Chem. Rev. 66, 373–393 (1966).
7. Mit dieser Bezeichnung sind die Bindungen gemeint, die während der Bruttoreaktion transformiert werden, was nicht notwendigerweise in einem konzentrierten Reaktionsschritt geschehen muß.
8. Yang, N. C.: In: „Organic Photochemistry“ IUPAC Symposium, Strasbourg 1964, S. 591, Butterworth (London), 1965.
—, M. Nussim, M. J. Jargenson, and S. Murov: Tetrahedron Letters (London), 3657 (1964).
9. Chesik, J. P.: J. Am. Chem. Soc. 85, 3718 (1963).
10. Setser, D. W., B. S. Rabinovitch, and D. W. Placzek: J. Am. Chem. Soc. 85, 862 (1963).
11. Arnold, D. R., and V. Y. Abravits: Chem. Commun. 1053 (1967).
12. Montaudo, G.: Gazz. Chim. Ital. 94, 127 (1964).
13. Stegemeyer, H.: Chimia 19, 536 (1965).
14. Fulron, J. D., u. J. D. Dunitz: Nature 160, 161 (1947). Die Struktur wurde durch Röntgenanalyse aufgeklärt.
15. Hammond, G. S., et.al.: J. Am. Chem. Soc. 86, 3197 (1964).
16. Hugelshofer, P., J. Kalvoda, and K. Schafner: Helv. Chim. Acta 43, 1322 (1960).
Mallory, F. B., C. S. Wood, J. T. Gordon, L. C. Lindquist, and M. L. Savitz: J. Am. Chem. Soc. 84, 4361 (1962), und ibid. 85, 828 (1963).

- Moore, W. M., D. P. Dorgan, and F. R. Sternitz: J. Am. Chem. Soc. 85, 829 (1963).
17. Stechl, H. H.: Angew. Chem. 75, 1176 (1963).
— Chem. Ber. 97, 2681 (1964).
 18. Trotter, J., C. S. Gibbons, N. Nakatsuka, and S. Dasamune: J. Am. Chem. Soc. 89, 2792 (1967).
 19. Obota, N., and I. Moritani: Tetrahedron Letters (London), 1503 (1966).
— Bull. Chem. Soc. Japan 39, 2250 (1966).
 20. De Boer, Ch., and R. Breslow: Tetrahedron Letters (London) 1033 (1967).
 21. Dürr, H.: Tetrahedron Letters (London) 1649 (1967).
 22. Hammond, G. S., et.al.: J. Am. Chem. Soc. 86, 3197 (1964).
 23. Srinivasan, R., and K. A. Hill: J. Am. Chem. Soc. 88, 3765 (1966).
 24. Nihil, E. H., and J. P. Anhalt: Tetrahedron Letters (London) 3937 (1965).
 25. De Boer, C. D., and R. H. Schlessinger: J. Am. Chem. Soc. 90, 803 (1968).
 26. Scharf, H.-D., u. F. Korte: Chem. Ber. 97, 2425 (1964).
 27. Sidhu, K. S., O. P. Strasz, and H. E. Gunning: Can. J. Chem. 44, 531 (1966).
 28. Gold, E. H., u. D. Ginsburg: Angew. Chem. 78, 207 (1966).
 29. Cundall, R. B., and P. A. Griffiths: Chem. Comm. 194 (1966).
 30. Arnold, D. R., D. J. Trecker, and E. B. Whipple: J. Am. Chem. Soc. 87, 2596 (1965).
 31. Kropp, P. J., u. H. J. Kraus: J. Am. Chem. Soc. 89, 5199 (dort 5204) (1967).
 32. Jolly, P. W., u. P. DeMayo: Can. J. Chem. 42, 170 (1964).
 33. Brenztraubensäure: O-O-Bande der Phosphoreszenzemission bei 4230 Å = 68 Kcal/Mol. J. Org. Chem. 28, 1161 (1963).
 34. Scharf, H.-D., u. F. Korte: Tetrahedron Letters (London), 821 (1963).
 35. Schenck, G. O., u. R. Steinmetz: Bull. Soc. Chim. Belges 71, 781 (1962).
— Chem. Ber. 96, 520 (1963).
 36. Reusch, W.: J. Org. Chem. 27, 1882 (1962).
 37. Arnold, D. R., R. L. Hinmann, and A. H. Glick: Tetrahedron Letters (London), 1425 (1964).
 38. Trecher, D. J., J. P. Henry, and J. E. McKeon: J. Am. Chem. Soc. 87, 3261 (1965).
 39. —, R. S. Foote, J. P. Henry, and J. E. McKeon: J. Am. Chem. Soc. 88, 3021 (1966).
 40. Arnold, D. R., D. J. Trecker, and E. B. Whipple: J. Am. Chem. Soc. 87, 2596 (1965).
 41. Kropp, P.: J. Am. Chem. Soc. 89, 3650 (1967).
 42. Scharf, H.-D.: Tetrahedron 23, 3057 (1967).
 43. Fischler, M.: Dissertation, Universität Bonn 1968. Auszugsweise Tetrahedron Letters (London) im Druck.
 - 43a. Rosen, J. D., D. J. Sutherland, and G. R. Lipton: Bull. Env. Cont. + Toxic. 1, No. 4, 133 (1966).
Pearsons, A. M., and D. J. Moore: J. Chem. Soc. (C), 2026 (1966).
Robinson, J., A. Richardson, B. Bush, and K. Elgar: Bull. Env. Cont. + Toxic. 1, No. 4, 127 (1966).
 44. Scharf, H.-D., u. G. Metzinger: Tetrahedron 23, 3067 (1967).
 45. Dauben, W. G., u. W. Todd Wipke: J. Org. Chem. 32, 2967 (1967).
Schaefer, T., W. F. Reynolds u. T. Yonemoto: Can. J. Chem. 41, 2969 (1963).
Batfiste, M. A., u. M. E. Brennen: Tetrahedron Letters (London), 5857 (1966).
 46. Scharf, H.-D., u. G. Weisgerber: Tetrahedron Letters (London), 1567 (1967).
 47. Sauers, R. R., W. Schinski, and M. M. Mason: Tetrahedron Letters (London), 4763 (1967).

48. *Kropp, P. J.*, et. al.: J. Am. Chem. Soc. *89*, 3650 (1967).
 — — *ibid.* *89*, 5199 (1967).
 — — J. Org. Chem. *32*, 3222 (1967).
49. *Evans, D. F.*: J. Chem. Soc. 2753 (1959).
50. *Kearns, D. R.*: J. Chem. Phys. *36*, 1608 (1962).
51. *Kropp, P. J.*, et. al.: J. Am. Chem. Soc. *89*, 5200 (1967), siehe Literaturziffer 10.
52. *Marshall, J. A.*, u. *A. R. Hochstetler*: Chem. Comm. 296 (1968).
53. —, u. *M. J. Wurth*: J. Am. Chem. Soc. *89*, 6788 (1967).
54. *Hammond, G. S.*, u. *J. Saltiel*: J. Am. Chem. Soc. *84*, 4938 (1962).
55. *Cundall, R. B.*, *F. J. Fletscher*, and *D. G. Milne*: Trans. Faraday Soc. *60*, 1149 (1964).
56. „Cundall Technique“ In: Advances in Photochemistry, *4*, Vol. 4, S. 64 (1966) Interscience Publishers.
57. *Tanaka, M.*, *T. Terao* u. *Sh. Sato*: Bull. Chem. Soc. Japan *38*, 1645 (1965).
 —, *M. Kato* u. *Sh. Sato*: Bull. Chem. Soc. Japan *39*, 1423 (1966).
58. *Göppert-Meyer, M.*, and *A. L. Sklar*: J. Chem. Phys. *6*, 645 (1938).
59. *Pariser, R.*: J. Chem. Phys. *24*, 250 (1956).
60. *Wilkinson, P. G.*, and *B. S. Mulliken*: J. Chem. Phys. *23*, 1895 (1955).
61. *Lamola, A. A.*, *W. G. Herkstroeter*, *J. C. Dalton*, and *G. S. Hammond*: J. Chem. Phys. *42*, 1715 (1965).
62. *Sandros, K.*, and *H. L. J. Bäckström*: Acta Chem. Scand. *16*, 958 (1962).
63. *Mulliken, R. S.*, and *C. C. J. Roothaan*: Chem. Rev. *41*, 219 (1947).
64. Diesen Terminus siehe: *N. J. Turro* „Molecular Photochemistry“ *W. A. Benjamin Inc.* 1965, Seite 183.
65. *Potts, W. J.*: J. Chem. Phys. *23*, 65 (1955).
66. *Morse, P. M.*: Phys. Rev. *34*, 57 (1929).
67. *Nozaki, H.*, *Y. Nisikawa*, *M. Kawanisi*, and *R. Noyori*: Tetrahedron *23*, 2173 (1967).
Crandall, J. K., and *C. F. Mayer*: J. Am. Chem. Soc. *89*, 4374 (1967).
68. *Liu, R. S. H.*: J. Am. Chem. Soc. *89*, 112 (1967).
69. *Dale, J.*, and *C. Moussebois*: J. Chem. Soc. (C), 264 (1966).
70. *Ziegler, K.*: Liebigs Ann. Chem. *567*, 1 (1950).
71. *Corey, E. J.*, *F. A. Cavay*, and *R. A. E. Wither*: J. Am. Chem. Soc. *87*, 934 (1965).
72. *Ziegler, K.*, *H. Sauer*, *L. Bruns*, *H. Froitzheim-Kühlborn* u. *J. Schneider*: Liebigs Ann. Chem. *589*, 122 (1954).
73. *Grabowski, Z. R.*, and *A. Bylina*: Trans. Faraday Soc. 1131 (dort 1134) (1964).
74. *Eaton, P. E.*: J. Am. Chem. Soc. *84*, 2344, 2454 (1962).
75. *Lam, E. Y. Y.*, *D. Valentine*, and *G. S. Hammond*: J. Am. Chem. Soc. *89*, 3482 (1967).
76. *Carlson, R. G.*, and *J. H. Bateman*: Tetrahedron Letters (London) *43*, 4151 (1967).
- 76a. *Eaton, P. E.*, and *K. Liu*: J. Am. Chem. Soc. *86*, 2088 (1964).
77. *Stoermer, R.*: Chem. Ber. *42*, 4869 (1909), *44*, 666 (1911).
78. *Stobbe, H.*: Ber. dtsh. Chem. Ges. *52*, 666 (1919).
79. *Stoermer, R.*, u. *G. Foerster*: Ber. dtsh. Chem. Ges. *52*, 1262 (1919).
80. *Stobbe, H.*, u. *K. F. Steinberger*: Ber. dtsh. Chem. Ges. *55*, 2225 (1922).
81. —, u. *A. Lohfeldt*: Ber. dtsh. Chem. Ges. *58*, 2415 (1925).
82. *Filippakis, E.*, and *G. M. J. Schmidt*: J. Chem. Soc. (London) (B), 229 (1967).
83. *Bloch, S.*, *S. E. Philippakis*, and *G. M. J. Schmidt*: J. Chem. Soc. (B), 233 (1967).
84. *Lahav, M.*, and *G. M. J. Schmidt*: J. Chem. Soc. (B), 239 (1967).

Eingegangen am 8. Juli 1968

Diensynthesen mit Nitroverbindungen

Prof. Dr. G. Kresze und Dr. J. Firl

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Hochschule, München

Inhalt

A. Diels-Alder-Reaktion von Nitroverbindungen	246
A.1. Anwendungsbreite der Reaktion	246
A.1.1. Diene	246
A.1.2. Nitroverbindungen	247
A.1.3. Reversibilität der Reaktion	249
A.2. Orientierung bei der Diensynthese mit Nitroverbindungen	249
A.3. Kinetik der Diensynthese mit Nitroverbindungen, Aussagen zum Mechanismus	263
B. Reaktionen der 3,6-Dihydrooxazine	268
C. Diels-Alder-Addukte von Nitroverbindungen als Zwischenstufen bei Synthesen	271
C.1. Aminosuckerderivate und Aminopolyole	271
C.2. Synthesen von Heterocyclen	279
C.3. Darstellung von Cyclobutanen	281
D. Literatur	282

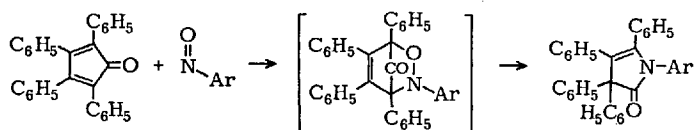
Die Diels-Alder-Reaktion unter Verwendung von Dienophilen, die Heteroatome enthalten, ist in den letzten Jahren viel bearbeitet worden, die Ergebnisse auf diesem Gebiet sind in einer Reihe von Artikeln zusammengestellt (1, 2, 3). Dabei wurden auch die Addukte aus Dienen und Nitroverbindungen behandelt. Diese Übersicht befaßt sich daher nur kurz mit der Darstellung solcher Addukte, eingehender aber mit den bisherigen Daten über die *Kinetik ihrer Bildung*, mit der *Orientierung der Reaktionspartner* bei der Addition sowie mit den *Eigenschaften der Addukte* und ihrer Verwendbarkeit als Zwischenprodukte bei *Synthesen*. Es wurde versucht, die Ergebnisse, die bis Ende 1967 bekannt geworden sind, zu erfassen.

A. Diels-Alder-Reaktion von Nitrosoverbindungen

A.1. Anwendungsbreite der Reaktion

A.1.1. Diene

Das erste Beispiel für die Umsetzung von Nitrosoverbindungen mit einem 1.3-Diensystem fanden *Dilthey* und Mitarbeiter (4, 5) bei der Reaktion von Nitrosobenzolen mit Phencyclon und Tetracyclon. Die Umsetzung verläuft komplex, die Struktur der Produkte wurde z. T. erst kürzlich geklärt (6). In der ersten Stufe kann jedoch die Bildung eines instabilen Diels-Alder-Addukts angenommen werden, z. B.



In der Folgezeit haben vor allem die Arbeitskreise von *Arbusow* (7–23), *Wichterle* (24–32), *Hamer* (33–36, 84, 85), *Klamann* (37–40, 86–88), *Kojima* (41–46) und *Kresze* (47–59, 70, 72–74, 76, 77, 80–82) die Allgemeingültigkeit der Diensynthese mit Nitrosoverbindungen nachgewiesen und die Struktur der Addukte als 3.6-Dihydro-1.2-oxazine sichergestellt:



Bei dieser Synthese können neben Butadien beliebig in 1- und 2-Stellung substituierte Butadien-Derivate eingesetzt werden, die meisten Reaktionen verlaufen bei Zimmertemperatur rasch und in guter Ausbeute in einer Vielzahl von Lösungsmitteln.

Langsamer addieren sich im allgemeinen — schon aus sterischen Gründen verständlich — die 1.4-substituierten Butadiene an die Nitrosokomponente, hier wie auch bei den 1-substituierten Verbindungen reagiert nur das trans-trans-Isomere. In Analogie zur Diensynthese mit C=C-Dienophilen (60, 61) wird die Reaktivität des Diens durch Substituenten beeinflusst (60, 61): Acceptorgruppen am Dien setzen allgemein die Additionsfreudigkeit merklich herab (vgl. auch Kap. A3). So reagiert Sorbinsäuremethylester mit Nitrosobenzol in Methylenchlorid (ca. 0,5 molare Lösung) bei Zimmertemperatur innerhalb 24 Stunden quantitativ, während unter vergleichbaren Bedingungen bei Muconsäuredimethylester auch in 3 Monaten erst ein 50 proz. Umsatz erzielt wird. 1.4-Diphe-

nylbutadien liefert mit p-Chlornitrosobenzol in Chlorbenzol bei 60°C ein Addukt, während 1,4-Bis-(p-chlorphenyl)- bzw. -(p-nitrophenyl)-butadien unter den gleichen Bedingungen keine Addukte geben.

2,3-substituierte Diene erweisen sich bei der Diensynthese mit Nitrosoverbindungen als sehr reaktiv, falls nicht wieder — wie bei 2,3-Diphenylbutadien und 1,2,3,4-Tetraphenylbutadien — die für die Reaktion erforderliche Einnahme der s-cis-Konformation durch die Substituenten verhindert wird.

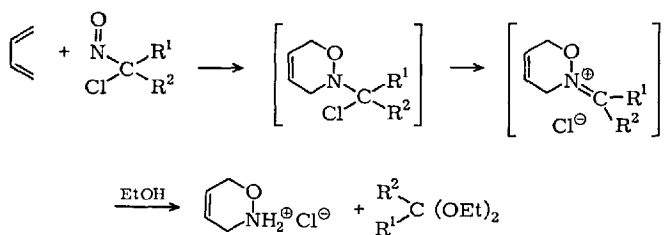
Auch cyclische Diene können mit Nitrosoverbindungen zu bicyclischen Addukten umgesetzt werden. Bisher sind Cyclopentadien, Cyclohexadien und einige ihrer Derivate sowie Cyclooctadien benutzt worden (15, 19, 47, 48, 53). Cycloheptadien gab unter den gleichen Bedingungen kein Addukt (48), während bei Cycloheptatrien — wahrscheinlich nach einem anderen Mechanismus — 1,6-Cycloaddition eintritt (62). Bei Furan konnte — anders als bei C=C-Diensynthesen — kein Addukt isoliert werden, jedoch liefert 1,3-Diphenylisobenzofuran mit Nitrosobenzol wie mit p-Dimethylamino-nitrosobenzol in warmem Äthanol bei Gegenwart von Piperidin Addukte (63). 1,3-Diphenyl-isobenzothiophen reagiert dagegen nicht mit Nitrosobenzol.

A.1.2. Nitrosoverbindungen

Als Dienophile mit einer Nitrosogruppe sind aromatische Nitrosoverbindungen am häufigsten benutzt worden, ihre Addition verläuft im allgemeinen glatter als die anderer Nitrosoderivate. Ihre Reaktivität ist vom polaren Charakter der Substituenten am aromatischen Kern abhängig: besonders leicht reagieren Verbindungen mit Elektronenacceptorgruppen (NO_2 , Halogen), schwer solche mit Elektronendonatorsubstituenten (CH_3O), aus p-Dimethylamino-nitrosobenzol und Cyclohexadien ist auch während langer Reaktionszeiten kein Addukt zu erhalten. Diese Reaktivitätsabstufung entspricht der bei der „normalen“ Diels-Alder-Reaktion mit C=C-Dienophilen (67), für die Möglichkeit einer inversen Diensynthese im Fall der Nitrosoverbindungen gibt es nur aus der Kinetik Anzeichen (vgl. auch Abschnitt A 3). Die begünstigende Wirkung eines Elektronenabzugs aus der Nitrosogruppe auf die Fähigkeit, als dienophile Bindung zu reagieren, zeigt sich auch bei aliphatischen Nitrosoverbindungen: Während 2-Methyl-2-nitrosopropan (31, 32) sowie 1-Methyl-1-nitrosocyclohexan (38) sich nicht mit 2,3-Dimethylbutadien bzw. Cyclopentadien umsetzen, geben Nitrosoaliphaten, die am α -C-Atom durch Elektronenacceptorgruppen substituiert sind, Diels-Alder-Addukte. Dabei genügt zur Aktivierung schon ein Phenylrest: 2-Nitroso-2-phenylpropan geht mit 2,3-Dimethylbutadien bei 50°C die Diensynthese ein, das sterisch stark gehinderte 9-Nitrosotryptycen erst bei 150°C (38). α -Nitrosoketone, -carbonsäureester (38) und -nitrile (31, 32, 87) reagieren

mit 2,3-Dimethylbutadien bei erhöhter Temperatur, allerdings wird bei α -Nitrosoketonen als Konkurrenzreaktion neben der Cycloaddition auch 1,4-Addition beobachtet (38). α -Halogenatome erhöhen gleichfalls die Eignung der Nitrosogruppe zur Teilnahme an Diels-Alder-Reaktionen. Am stärksten ist die Aktivierung bei Trifluor-nitrosomethan ausgeprägt, das schon bei -78°C mit Butadien rasch und fast quantitativ das Addukt liefert (64). CF_3NO ergibt im übrigen auch mit Perfluorcyclopentadien (65) und mit dem Dimeren von Tetrafluoralen, Perfluor-1,2-bis-methylen-cyclobutan, Cycloadditionsprodukte (66).

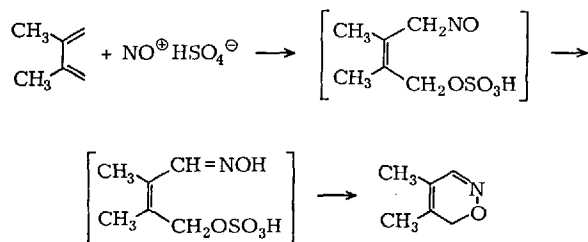
α -Chlor-nitrosoverbindungen sind häufig als Dienophile eingesetzt worden (15, 22, 24, 26, 27, 29, 30, 38, 57, 67), das dabei primär entstehende, leicht verharzende Immoniumsalz



wird durch Zugabe von Aethanol zum Hydrochlorid des N-unsubstituierten 3,6-Dihydrooxazins und zum Ketal des der α -Chlor-nitrosoverbindung entsprechenden Ketons gespalten. Trichlor-nitrosomethan ist dabei besonders reaktiv (38, 57).

Bei α -Nitro-nitrosoverbindungen nimmt wahrscheinlich ebenfalls Aethanol als Lösungsmittelkomponente an Folgereaktionen nach der Adduktbildung teil. Mit Butadien wird N-Nitroso-3,6-dihydro-1,2-oxazin erhalten (38, 86).

Nitrosylchlorid reagiert, soweit bisher bekannt, mit Dienen unter normaler Addition. Auch bei Nitrosylschwefelsäure und Dinitrosyldisulfat nimmt Klamann (39, 88) bei der Reaktion mit 2,3-Dimethylbutadien primär 1,4-Addition an, der dann — nach Isomerisierung des Additionsproduktes zum Oxim — Ringschluß zum 6H-1,2-Oxazin folgt



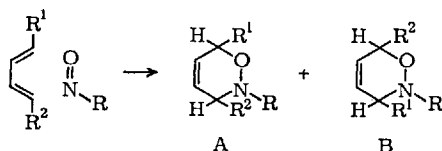
Die im allgemeinen geringere Reaktivität der aliphatischen Nitrosoverbindungen könnte neben elektronischen Effekten auf sterische Hinderung der Nitrosogruppe zurückgeführt werden: Anders als bei den Nitrosobenzolen gibt es in der aliphatischen Reihe keine Konformation, in der nicht die NO-Gruppe durch die α -ständigen Substituenten teilweise abgeschirmt ist. Diese Hinderung zeigt sich z. B. auch in der geringen Reaktivität des 9-Nitrosotryptycens im Vergleich zum 2-Nitroso-2-phenylpropan (38).

A.1.3. Reversibilität der Reaktion

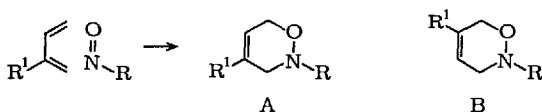
Die Diensynthese mit Nitrosoverbindungen ist ebenso wie die mit C=C-Dienophilen reversibel. Das Gleichgewicht liegt im Normalfall völlig auf seiten der Addukte, eine merkliche Rückspaltung findet erst bei Temperaturen über $100^{\circ}\text{--}150^{\circ}\text{C}$ statt. So läßt sich das Sorbinaldehyd-dimethylacetal-Nitrosobenzol-Addukt ohne merkliche Rückspaltung bei 111°C 0,3 mm destillieren. In Gegensatz dazu sind die Addukte mit cyclischen Dienen thermisch labil, vor allem das Cyclopentadien-Addukt zerfällt schon über 0°C merklich in die Komponenten (85). Bei den am N-Atom unsubstituierten Addukten wurde keine Rückspaltung beobachtet.

A.2. Orientierung bei der Diensynthese mit Nitrosoverbindungen

Setzt man bei der Diensynthese mit Nitrosoverbindungen unsymmetrisch substituierte Butadiene ein, so besteht prinzipiell die Möglichkeit zur Bildung zweier stellungsisomerer Addukte A und B, so bei $1-(\text{R}^2=\text{H}, \text{R}^1 \neq \text{H})$ und $1,4-(\text{R}^1 \neq \text{R}^2 \neq \text{H})$ substituierten Dienen



oder bei 2-substituierten Dienen



Bei Vinylverbindungen als Dienophilen haben *Onishchenko* (69), *Titow* (68) und *Sauer* (67) die zahlreichen Ergebnisse über die tatsächlich verwirklichte Orientierung der Komponenten bei der Reaktion zusammenfassend geschildert. Bei Diels-Alder-Reaktionen mit Dienophilen

der Struktur $\text{CH}_2=\text{CHX}$ entsteht danach mit 1-substituierten Butadienen vorwiegend das 1.2-substituierte, mit 2-substituierten Butadienen das 1.4-substituierte Addukt, in fast allen Fällen unabhängig von der Art des Substituenten. *Titow* kommt auf Grund dieser, zuerst von *Alder* aufgestellten Orientierungsregel zu dem Schluß, daß die *Polarität der Addenden nicht der entscheidende Faktor* für die Orientierung der Diensynthese ist.

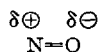
Die 2+4-Cycloaddition mit Nitrosoverbindungen bietet aus verschiedenen Gründen eine sehr gute Gelegenheit, vergleichbares Material über die Orientierungsregelmäßigkeiten zu sammeln und zu Aussagen über den Mechanismus der Diels-Alder-Reaktion zu verwenden:

Einmal verläuft die Reaktion glatt mit einer Vielzahl von Dienen, so daß Substituenteneinflüsse in einem breiten Rahmen untersucht werden können. In einer Reihe von Fällen werden dabei *beide* isomeren Addukte A und B gebildet, hier können durch Variation der Struktur der Komponenten feinere Effekte aufgedeckt werden.

Zum zweiten ist das Isomerenverhältnis im Reaktionsgemisch meist leicht und recht genau festzustellen (59):

Die NMR-Spektren der isomeren Addukte unterscheiden sich meist sowohl in den Signalen der in 3- und 6-Stellung stehenden H-Atome wie auch in den Resonanzen der Substituenten in diesen Stellungen. Die Auswertung der integralen Intensität der Signale, die den einzelnen Isomeren zugeordnet werden können, gibt dann direkt im Reaktionsgemisch das Isomerenverhältnis $(A)/(B)$ bei der Reaktion. Chemische Umwandlungen, die dies Verhältnis verändern könnten, und die bei der Diensynthese mit $\text{C}=\text{C}$ -Dienophilen meist angewandt worden sind, sind hier nicht notwendig. Darüber hinaus lassen sich in vielen Fällen die isomeren Addukte beim Vorliegen von Gemischen trennen, eine Konstitutionsermittlung durch chemischen Abbau ist gerade bei den 3.6-Dihydrooxazinen eindeutig möglich (vgl. Abschn. B).

Drittens sind Hypothesen über einen etwaigen Einfluß der Polarität der Komponenten auf die Orientierung bei der Diels-Alder-Reaktion bei Heteroatom-dienophilen leichter zu prüfen als bei $\text{C}=\text{C}$ -Dienophilen: Die inhärente Polarität der Nitrosogruppe,



sollte stärkeren Einfluß ausüben als die induzierte bei Vinylverbindungen.

Deswegen sind die Orientierungsregelmäßigkeiten bei der Diensynthese mit Nitrosoverbindungen in der letzten Zeit eingehend untersucht worden. Die bisherigen Ergebnisse sind für 1-substituierte Diene in Tabelle 1, für 2-substituierte in Tabelle 2, für 1.4-disubstituierte in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 1. Isomerenverhältnisse bei der Reaktion von 1-R¹-substituierten Butadienen mit Nitrosoverbindungen RNO

R ¹	R	Lösungs- mittel	Reaktions- temperatur	Gesamt- taus- beute %	% A	% B	Bestimmungs- methode	Lit.
a) aromatische Nitrosoverbindungen XC ₆ H ₄ NO (R=XC ₆ H ₄)								
1.1 CH ₃	X = H	M	Z. T. 0°	86	56.5	43.5	NMR	(73)
		Ac	0°	38	Gemisch über- wiegend B	—	—	(8)
		C	0°	72		Abbau	Abbau	(20)
	p-Cl	M	Z. T.	87	58	42	NMR	(56, 59)
	p-CH ₃	M	Z. T.		53.5	46.5	NMR	(73)
	p-CH ₃ O	M	Z. T.		51.5	48.5	NMR	(73)
1.2 (CH ₃) ₃ C-	p-Cl	M	Z. T.	76	> 95	—	NMR	(56, 59)
1.3 CH ₃ COO-	p-Cl	M	Z. T.	35	> 95	—	NMR + Abbau	(56, 59)
1.4 CH ₃ OOC-	p-Cl	M	Z. T.	83	> 95	—	Abbau	(56, 59)
1.5 C ₆ H ₅ -	H	A	0°	85	Konstitution nicht geklärt	—	—	(17)
	o-CH ₃	A	0°	80	Konstitution nicht geklärt	—	—	
		T	76°	54	> 95	—	NMR	(77)
	p-Cl	M	Z. T.	70	> 95	—	NMR + Abbau	(54)
1.6 p-NO ₂ C ₆ H ₄ -	p-Cl	M	Z. T.	70	> 95	—	NMR	(54)
	p-CH ₃	T	76°	72	> 95	—	NMR	(77)
1.7 p-ClC ₆ H ₄ -	p-Cl	M	Z. T.	77	> 95	—	NMR	(54)
	p-CH ₃	T	76°	46	> 95	—	NMR	(77)

Tabelle 1 (Fortsetzung)

R ¹	R	Lösungs- mittel	Reaktions- temperatur	Gesamtaus- beute %	% A	% B	Bestimmungs- methode	Lit.
1.8 p-CH ₃ C ₆ H ₄	p-Cl p-CH ₃	M T	Z. T. 76°	70 51	> 95 > 95	—	NMR NMR	(54) (77)
1.9 p-CH ₃ OC ₆ H ₄	p-Cl p-CH ₃	M T	Z. T. 76°	83 57	> 95 > 95	—	NMR NMR	(54) (77)
1.10 	H	Me	Z. T.	86	> 95	—	NMR + Abbau	(49)
1.11 	H	Me	Z. T.	93	> 95	—	NMR + Abbau	(49)
1.12 	H	Me	Z. T.	73	> 95	—	NMR + Abbau	(49)
b) aliphatische Nitrosoverbindungen								
1.13 CH ₃ OOC		Ae(4)/A(1)	Z. T.	85 ^{a)}	> 95	—	NMR	(73)
1.14 C ₆ H ₅		B(6)/A(1)	20–25°	74 ^{a)}	100	—	Abbau	(27)

Tabelle 2. Isomerenverhältnisse bei der Reaktion von 2-R₁-substituierten Butadienen mit Nitrosoverbindungen RNO

R ¹	R	Lösungs- mittel	Reaktions- temperatur	Gesamt- ausbeute %	% A	% B	Bestimmungs- methode	Lit.
a) aromatische Nitrosoverbindungen XC ₆ H ₄ NO (R = XC ₆ H ₄)								
2.1 CH ₃	X = H	C	0°	28	100	—	Abbau	(21, 23)
		B	5°	35	Konstitution nicht ermittelt	—	—	(42)
	p-Cl	M	Z. T.	33	> 95	—	NMR + Abbau	(57)
2.2 CF ₃	p-Cl	M	Z. T.	61	> 95	—	NMR + Abbau	(57)
2.3 Cl	H	B	12°	41	Konstitution nicht ermittelt	—	—	(29, 30)
	p-Cl	M	Z. T.	74	> 95	—	NMR + Abbau	(57)
2.4 CN	p-Cl	M	Z. T.	70	> 95	—	NMR + Abbau	(57)
2.5 CH ₃ O	H	C	Z. T.	51	Konstitution nicht ermittelt	—	—	(24, 23)
	p-Cl	M	Z. T.	56	> 90	—	NMR + Abbau	(57)
2.6 C ₆ H ₅	H	M	0°	83	> 90	—	NMR + Abbau	(57)
	p-Cl	M	0°	91	> 90	—	NMR + Abbau	(57)
	p-OCH ₃	M	0°	83	> 90	—	NMR + Abbau	(57)

Tabelle 2 (Fortsetzung)

R ¹	R	Lösungs- mittel	Reaktions- temperatur	Gesamtaus- beute %	% A	% B	Bestimmungs- methode	Lit.
2.7 p-CH ₃ C ₆ H ₄	p-Cl	M	0°	88	> 90	—	NMR	(57)
2.8 p-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	M	0°	75	> 90	—	NMR	(57)
	p-Cl	M	0°	87	> 90	—	NMR + Abbau	(57)
	p-CH ₃ O	M	0°	86	> 90	—	NMR + Abbau	(57)
2.9 m-ClC ₆ H ₄	p-Cl	M	0°	82	> 90	—	NMR	(57)
2.10 p-ClC ₆ H ₄	H	M	0°	75	> 90	—	NMR + Abbau	(57)
	p-Cl	M	0°	90	> 90	—	NMR	(57)
	p-CH ₃ O	M	0°	84	> 90	—	NMR	(57)
b) mit aliphatischen Nitrosoverbindungen RNO ^{b)}								
2.11 CH ₃	CCl ₃ ⁻ 	T + A ¹⁾	0°	52	40	60	NMR + Abbau	(74)
		T + A ²⁾	0°	45	20	80	NMR + Abbau	(74)
8.12 CF ₃	CCl ₃ ⁻ 	T + A ¹⁾	40°	40	—	95	NMR + Abbau	(74)
		T + A ²⁾	0°	36	—	> 95	NMR + Abbau	(74)

2.13 Cl	CCl_3^- 	T + A ¹⁾ T + A ²⁾ B + A ³⁾	0° 0° 10–20°	60 52 41 ⁴⁾	15 < 5 —	85 > 95 100	NMR + Abbau NMR + Abbau Abbau	(74) (74) (29, 30)
		B	10°	50	—	100	Abbau	(31, 32)
2.14 C ₆ H ₅	CCl_3 	T + A ¹⁾ T + A ²⁾	0° 0°	75 47	60 50	40 50	NMR + Abbau NMR + Abbau	(74)
2.15 p-ClC ₆ H ₄	CCl_3 	T + A ¹⁾ T + A ²⁾	0° 0°	73 66	55 40	45 60	NMR + Abbau NMR + Abbau	(74) (74)
2.16 p-CH ₃ OC ₆ H ₄	CCl_3 	T + A ¹⁾ T + A ²⁾	0° 0°	70 61	70 60	30 30	NMR + Abbau NMR + Abbau	(74) (74)

1) 4 Mol.

2) 2.2 Mol.

3) 1.4 Mol.

4) Hydrochlorid

5) Ausbeuten für freie Base angegeben, vgl. Tabelle 1.

Tabelle 3. Isomerenverhältnisse bei der Reaktion von 1-R¹-4-R²-substituierten Butadienen mit aromatischen Nitroverbindungen XC₆H₄NO

R ¹	R ²	X	Lösungs- mittel	Reaktions- temperatur	Gesamt- beute %	% A	% B	Bestimmungs- methode	Lit.
a) Sorbinolderivate									
3.1 CH ₂ OH	CH ₃	p-Cl	M	Z. T.	1)	61	39	NMR	(73)
3.2 CH ₂ OSi(CH ₃) ₃	CH ₃	p-Cl	M	Z. T.	1)	70.5	29.5	NMR	(73)
3.3 CH ₂ OCOCH ₃	CH ₃	p-Cl	M	Z. T.	1) (59% A)	79	21	NMR	(73)
		H	M	Z. T.	1)	80.5	19.5	NMR	(73)
		p-CH ₃	M	Z. T.	1)	80.5	19.5	NMR	(73)
		p-CH ₃ O	M	Z. T.	1)	82	18	NMR	(73)
3.4 CH ₂ OCOC ₆ H ₄ -NO ₂ (p)	CH ₃	p-Cl	M	Z. T.	1) (40% A)	84.5	15.5	NMR	(73)
3.5 CH ₂ OCOCF ₃	CH ₃	p-Cl	M	Z. T.	1)	88	12	NMR	(73)
b) Sorbinaldehydderivate									
3.6 CH(OCH ₃) ₂	CH ₃	H	Me	Z. T.	77	ca 80	ca 20	NMR	
3.7 CH=NOH	CH ₃	p-Cl	M/Ac	Z. T.	95 ²⁾	> 95	—	NMR	(73)
c) Sorbinsäurederivate									
3.8 CN	CH ₃	p-Cl	M	Z. T.	77	> 95	—	NMR	(73)
3.9 CONH ₂	CH ₃	p-Cl	M	Z. T.	92	> 95	—	NMR	(73)
3.10 COOCH ₃	CH ₃	p-Cl	M	Z. T.	93	> 95	—	NMR + Abbau	(73)

d) 4-Phenylbutadiencarbonsäurederivate

3.11	COOCH ₃	C ₆ H ₅	H	Me	Z. T.	76	83	17	NMR + Abbau	(72)
				M	Z. T.	81	80	20	NMR + Abbau	(70)
			p-Cl	B	Z. T.	1)	79	21	NMR	(72)
				M	Z. T.	87	82	18	NMR + Abbau	(73)
				Ac	Z. T.	79	73	27	NMR + Abbau	(70)
3.12	COOCH ₃	p-NO ₂ C ₆ H ₄	H	B	Z. T.	1)	54	46	NMR + Abbau	(72)
3.13	COOCH ₃	p-CNC ₆ H ₄	H	B	Z. T.	1)	61 ³⁾	39 ⁴⁾	NMR + Abbau	(72)
3.14	COOCH ₃	p-CH ₃ C ₆ H ₄	H	B	Z. T.	1)	81 ⁵⁾	19	NMR + Abbau	(72)
3.15	COOCH ₃	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	B	Z. T.	1)	76 ⁵⁾	24	NMR + Abbau	(72)
3.16	COOCH ₃	p-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	H	B	Z. T.	1)	66 ⁶⁾	34	NMR + Abbau	(72)

e) andere Butadiencarbonsäurederivate

3.17	COOCH ₃	1-Naphthyl	H	M	Z. T.	65	87	13	NMR + Abbau	(70)
3.18	COOCH ₃	2-Naphthyl	H	M	Z. T.	1)	74	26	NMR + Abbau	(70)
3.19	COOCH ₃	9-Anthryl	p-Cl H	M M	Z. T. Z. T.	59 1)	— —	> 95 > 95	NMR + Abbau NMR + Abbau	(70) (70)
3.20	COOCH ₃	Mesityl	H	M	Z. T.	1)	—	> 95	NMR + Abbau	(70)
3.21	COOCH ₃	2-Thienyl	H	M	Z. T.	46	44	56	NMR + Abbau	(70)
3.22	COOCH ₃	2-Furyl	H	M	Z. T.	1)	36	64	NMR + Abbau	(70)
3.23	COOCH ₃	3-Pyridyl	H	M	Z. T.	1)	70.5	29.5	NMR + Abbau	(70)

Tabelle 3 (Fortsetzung)

R ¹	R ²	X	Lösungs- mittel	Reaktions- temperatur	Gesamtaus- beute %	% A	% B	Bestimmungs- methode	Lit.
3.24 CH=CH-COOCH ₃	CH ₃	p-Cl	M	Z. T.	68	90	—	NMR + Abbau	(56) (59)
3.25 CN	C ₆ H ₅ ⁷⁾	p-Cl	Ac	Z. T.	(37)	> 95	—	NMR	(70)
3.26 NO ₂	C ₆ H ₅	p-Cl	M	Z. T.	70	> 95	—	NMR	(70)

1) Produktzusammensetzung am Reaktionsgemisch bestimmt.

2) Syn/Anti-Gemisch.

3) Bei 40°: 67%.

4) Bei 40°: 33%.

5) Bei 40° gleiche Werte.

6) Bei 40° 70% bzw. 30%.

7) cis-trans Isomerengemisch

Abkürzungen für die Lösungsmittel:

A = Äthanol,

Ac = Aceton,

Ae = Äther,

B = Benzol,

C = Chloroform,

M = Methylenchlorid,

Me = Methanol,

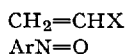
T = Tetrachlorkohlenstoff.

Vor einem Versuch zur Auswertung der gefundenen Isomerenverhältnisse ist zu fragen, ob diese kinetisch, also aufgrund verschiedener Reaktionsgeschwindigkeiten bei der Adduktbildung, oder thermodynamisch, als Folge einer Gleichgewichtseinstellung zwischen den Stellungsisomeren (über deren Rückspaltung zu den Addenden) bestimmt sind. Dies wurde in einigen Fällen (bei den Addukten der Struktur A aus 3.11, 3.17 und 3.1), in denen beide Isomeren A und B in vergleichbaren Mengen entstehen, nachgeprüft. Lösungen der reinen Isomeren A bzw. B oder von Adduktgemischen mit einem anderen Verhältnis (A)/(B), als es bei der Addition gefunden wurde, änderten unter den Bedingungen der Adduktbildung während mehrerer Reaktionshalbwertzeiten ihre Zusammensetzung nicht. Auch wurde im Verlauf der Adduktbildung kein anderes Isomerenverhältnis beobachtet als später im Reaktionsprodukt. Da, wie im Abschn. A.1.3. geschildert, eine Rückspaltung der Addukte aus acyclischen Dienen allgemein erst unter sehr viel schärferen Bedingungen erfolgt, als sie bei der Diensynthese angewandt werden, sollte eine kinetische Kontrolle des Isomerenverhältnisses, wie sie für die obigen Beispiele nachgewiesen ist, auch in den übrigen Fällen gelten. Unter dieser Voraussetzung ist eine vergleichende Auswertung der gefundenen Orientierungen möglich.

Für aromatische Nitrosoverbindungen ergeben sich folgende allgemeinen, empirischen Orientierungsregelmäßigkeiten:

Mit allen untersuchten 1-substituierten Butadienen außer Pentadien (Nr. 1.1) entsteht hauptsächlich das 6-substituierte 3,6-Dihydrooxazin, mit allen 2-substituierten Butadienen außer mit 2-Methoxybutadien allein das 4-substituierte Addukt. Während bei den 1-substituierten Dienen sterische Faktoren die Orientierung mitbestimmen können — das unterschiedliche Verhalten von Pentadien (Nr. 1.1) und tert.-Butylbutadien (Nr. 1.2) weist darauf hin — dürften bei den 2-substituierten Dienen sterische Faktoren keinen Einfluß auf die Orientierung besitzen. Aber auch polare Substituenteneffekte können hier in nicht einfacher Weise wirken: Gruppen, die als Donator oder als Acceptor durch Teilnahme an der Mesomerie (OCH_3 , Cl bzw. CN) oder durch ihren induktiven Effekt (CH_3 , CF_3) das Diensystem beeinflussen, führen alle zur gleichen Orientierung.

Die Orientierung bei der Diensynthese mit Nitrosoaromaten läßt eine Analogie zu der bei der Diels-Alder-Reaktion zu Carbocyclen erkennen, wenn man in dem Formelschema



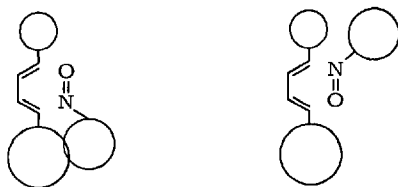
die untereinanderstehenden Atome bzw. Gruppen äquivalent setzt. Die Orientierungsspezifität ist für die Cycloaddition der Nitrosoaromaten dabei größer als für C=C-Dienophile. Empirisch kann auch eine Ähnlich-

keit zu dem Verlauf elektrophiler Additionen an substituierte Diene gesehen werden: Diejenige Doppelbindung des Diens, welche z.B. Brom unter kinetischen Bedingungen bevorzugt addiert, reagiert bei der Diensynthese mit Nitrosoaromaten bevorzugt mit dem N-Atom als dem elektrophileren Zentrum der N=O-Gruppe.

Bei 1,4-disubstituierten Butadienderivaten entstehen (Tabelle 3) bei den Diels-Alder-Reaktionen mit Nitrosoaromaten in den meisten Fällen Isomerengemische. Auch die Diels-Alder-Reaktion mit C=C-Dienophilen liefert oft Isomerengemische. Für diesen Fall hat Titow (68) aus der Produktanalyse empirische „Orientierungsstärken“-Folgen der Diensubstituenten abgeleitet: $\text{Cl, RO, C}_6\text{H}_5 > \text{COOH} > \text{CH}_3$. Soweit überprüfbar, stimmen diese Folgen nicht immer mit der bei der Diensynthese von Nitrosoaromaten (73) überein. Hier findet man vielmehr als Folge $\text{COOCH}_3 > \text{C}_6\text{H}_5 > \text{CH}_3$. Dies führt in manchen Fällen zu Abweichungen von dem oben formulierten Äquivalenzprinzip.

Im folgenden sollen zunächst die Resultate, die bei der Diensynthese von 1,4-disubstituierten Dienen mit Nitrosoaromaten erhalten wurden, für sich allein ausgewertet werden. Dabei lassen sich sterische und elektronische Einflüsse z.T. getrennt beobachten.

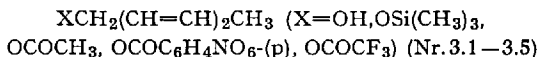
Sterische Faktoren. Diese sollten sich auf das Isomerenverhältnis bei der Diels-Alder-Reaktion von 1,4-disubstituierten Dienen dann auswirken, wenn die beiden Substituenten am Dien sich in ihrer Größe unterscheiden:



Bei der Diensynthese allgemein wird angenommen, daß im Übergangszustand beide Komponenten in parallelen Ebenen übereinander angeordnet sind. Der Unterschied im Energieinhalt der Übergangszustände sollte dann vor allem in den Fällen besonders groß werden, wenn der Diensubstituent nur Lagen einnehmen kann, in denen er eine Näherung der Nitrosokomponente von oben *und* unten behindert, also „dreidimensional sperrig“ ist. Daß diese Voraussage erfüllt ist, zeigt die Reihe der 4-Arylbutadien-carbonsäuremethylester als Dienkomponenten (7a): in der Folge Phenyl (Nr.3.11) β -Naphthyl (Nr.3.18) 9-Anthrylderivat (Nr.3.19) sinkt der Anteil an A-Isomeren, in dem der Arylrest und die N-Phenylgruppe an benachbarten Atomen stehen, von 80% auf < 5% ab. Im letzten Fall beweist das UV-Spektrum, daß (wegen der Überlappung der van der Waals-Sphären des 3-ständigen Protons am Dien und

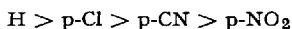
des Arylkerns) der Arylrest gegen die Ebene des Diensystems verdreht ist. Analoges gilt für den 4-Mesitylbutadiencarbonsäuremethylester (70), der ebenfalls nur < 5% A-Isomeres als Addukt liefert.

Polare Faktoren. Schwieriger als bei den sterischen Faktoren ist eine saubere Abtrennung der Wirkung polarer Einflüsse. In erster Näherung ist dies bei der Reaktion von Sorbinolderivaten

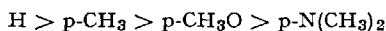


möglich: Der Substituent ist in diesem Fall nicht dreidimensional sperrig, wie oben gefordert, und die Variation seiner Größe erfolgt relativ weit entfernt vom Diensystem. Gefunden wird hier (56) eine Beziehung, die einen Einfluß polarer Effekte auf die Orientierung widerspiegelt: Trägt man den Logarithmus des Isomerenverhältnisses im Adduktgemisch (als Maß für die Differenz der freien Aktivierungsenergien) gegen die chemische Verschiebung der CH_2X -Protonen im NMR-Spektrum der Diene (als rohes Maß für die Elektronegativität der Gruppe X) auf, so erhält man angenähert eine Gerade: je stärker der Acceptorcharakter von X, desto mehr Addukt A wird gebildet, in dem das O-Atom an das Acceptorgruppen-substituierte C-Atom des Diens gebunden ist. Auch hier ist eine Analogie zu den Ergebnissen bei der elektrophilen Addition vorhanden: bei der Bromierung von Allylverbindungen $\text{XCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ gilt eine analoge freie-Energie-Beziehung für die Reaktionsgeschwindigkeit (77).

Daß der Einfluß polarer Effekte oft komplex ist, zeigen die Ergebnisse bei den p-substituierten Phenylbutadiencarbonsäuremethylestern (Nr. 3.11 bis 3.17), bei denen kein unterschiedlicher Einfluß sterischer Faktoren auf das Isomerenverhältnis auftreten sollte. Hier (72) nimmt das Isomerenverhältnis im Adduktgemisch (A)/(B) sowohl für Acceptorgruppen



als auch für Donatorgruppen als Substituenten



ab. Danach kann ein einfacher polarer Einfluß, z. B. eine lineare Abhängigkeit von $\log (A/B)$ von den Substituentenkonstanten σ oder σ^+ , *nicht* vorliegen, wenn auch angenähert eine solche Abhängigkeit für jede der beiden Substituentengruppen einzeln gefunden wird. Dies Ergebnis wird bei der Besprechung der Kinetik näher diskutiert werden.

Bei der Reaktion von Sorbinylacetat (Nr. 3.3) wurde der Einfluß der Substituenten der Nitrosokomponente auf das Isomerenverhältnis überprüft (73). Polare Effekte von p-Substituenten am Nitrosobenzol bewirken hier fast keine Änderung der Orientierung.

Weil die Wirkung polarer Effekte auf das Isomerenverhältnis bei 1,4-disubstituierten Butadien komplex sein kann und weil zudem hier im allgemeinen sterische und elektronische Faktoren *beider* Substituenten zusammen die Orientierung bestimmen, sind Vorhersagen über Isomerenverhältnisse nicht so sicher wie bei den 1- oder 2-monosubstituierten Dienen zu machen. Grobe Regeln, wie die oben zitierten „Orientierungsstärken“-Folgen, können aufgestellt werden. Dabei ist jedoch zu beachten, daß sich beim Übergang von Nitrosoverbindungen zu $C=C$ -Dienophilen als Komponente bei der Diels-Alder-Reaktion der relative Einfluß sterischer wie elektronischer Faktoren ändern kann, so daß eine völlige Übereinstimmung dieser Orientierungsstärkenfolgen in beiden Reihen nicht erwartet werden kann.

Noch nicht befriedigend geklärt sind die Verhältnisse bei den *aliphatischen Nitrosoverbindungen*. Die hier fast durchweg benutzten α -Chlor-nitrosoverbindungen sind thermisch unbeständig, sie setzen sich mit Dienen langsamer um als Nitrosoaromaten. Daher liegen über die Orientierung bei ihrer Diels-Alder-Reaktion mit 1-mono- bzw. 1,4-disubstituierten Butadienen kaum Ergebnisse vor. Systematisch untersucht wurde die glatter verlaufende Reaktion von Trichlor-nitrosomethan (T) und α -Chlor-nitrosocyclohexan (H) mit 2-substituierten Dienen (74, Tabelle 2b). Während mit Nitrosoaromaten in diesem Fall fast unabhängig von der Art der Substitution des Diens meist allein Addukte der Struktur A entstehen, liefert die Reaktion mit den α -Chlor-nitrosoverbindungen entweder Isomerengemische, in denen meist das Addukt B überwiegt, oder dieses Isomere als einziges nachweisbares Produkt. Es ist nicht bewiesen, ob die Reaktionsprodukte in diesem Fall unter thermodynamischer oder kinetischer Kontrolle entstehen, da aber die Primäraddukte nach Reaktionsschema S. 253 durch vermutlich rasche Folgereaktion in einer Weise umgewandelt werden, die eine Rückspaltung verhindert, erscheint das Vorliegen kinetischer Kontrolle wahrscheinlich. Die partielle oder völlige Umkehr der Orientierung beim Übergang von aromatischen zu aliphatischen Nitrosoverbindungen als dienophiler Komponente muß dann in der unterschiedlichen Struktur der Nitrosoverbindungen begründet sein. Mit den in Tabelle 2 angegebenen Isomerenverhältnissen und bei Berücksichtigung der qualitativen Aussage, daß α -Chlornitrosoderivate langsamer als Nitrosoaromaten reagieren, kann man leicht abschätzen, daß sich die unterschiedliche Struktur der Nitrosoverbindungen stärker auf die Bildungsgeschwindigkeit des Isomeren A als auf die des Isomeren B auswirkt. Weitere Untersuchungen sind notwendig, bei denen auch die bis jetzt beobachteten sekundären Effekte auf das Isomerenverhältnis: Zunahme des Anteils an Isomerem B mit steigendem Elektronenabzug durch den 2-ständigen Substituenten am Butadien (Folgen $CH_3 < Cl < CF_3$, $p-CH_3OC_6H_4 < C_6H_5 < p-ClC_6H_4$) und mit sinkendem Elektro-

nenabzug durch die α -Substituenten der Nitrosoverbindung ($H > T$) geprüft werden müssen.

A.3. Kinetik der Diensynthese mit Nitrosoverbindungen, Aussagen zum Mechanismus

Wegen der großen Variationsbreite in der Struktur der Komponenten, des glatten Verlaufs der Addition und der bequemen Möglichkeit zur spektrochemischen Untersuchung (Messung der Abnahme der Extinktion der $n \rightarrow \pi^*$ -Bande der Nitrosokomponente) ist die Diels-Alder-Reaktion von Nitrosoverbindungen besonders gut geeignet auch zur Untersuchung des Struktureinflusses auf die Kinetik von Diensynthesen. Die Reaktionen mit Nitrosoaromaten sind zweiter Ordnung (35, 36, 55, 57, 72), bis zu Umsätzen von 60–70%, im weiteren Verlauf machen sich Störungen vor allem durch Nebenreaktionen der Nitrosokomponente, die unter anderem zu Azoxybenzolen führen, bemerkbar. Die Reaktion von Nitrosobenzol mit Cyclopentadien führt zu einem Gleichgewicht, das — genau wie die Geschwindigkeit der Adduktbildung — praktisch lösungsmittelunabhängig ist (85). Bisher wurden folgende Struktureinflüsse untersucht:

Variation der Substituenten in Nitrosoaromaten. Die Reaktionsgeschwindigkeiten von Cyclohexadien mit substituierten Nitrosobenzolen lassen sich unter die Hammett'sche Gleichung

$$\log k_s/k_H = \rho \cdot \sigma$$

(k_s Geschwindigkeitskonstante der substituierten Verbindung, k_H die von Nitrosobenzol, ρ Reaktions-, σ -Substituentenkonstante nach Hammett) wiedergeben (55). Elektronenabziehende Substituenten am Benzolkern des Nitrosobenzols (NO_2 , Halogen) erhöhen die Geschwindigkeit, elektronenschiebende (CH_3 , OCH_3) erniedrigen sie im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung. Der Substituenteneinfluß ist recht stark, für die Reaktionskonstante ρ ergibt sich bei dieser Umsetzung und bei 10° der Wert +2.57, für die analoge Umsetzung mit 2.3-Dimethylbutadien Dimethylbutadien in Methylenchlorid bei 2° und 25°C $\rho = +2.51$ (35, 84).

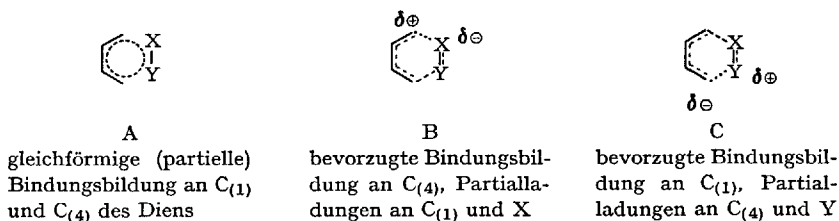
Variation der Arylsubstituenten in Aryl-substituierten Dienen. Hier wurden substituierte 1- (55) und 2-Phenylbutadiene (57) mit p-Chlornitrosobenzol in Benzol umgesetzt. Wieder ist die Hammett'sche Gleichung, allerdings mit dem σ^+ -Wert (−0.778) für die p-Methoxygruppe, erfüllt, die ρ -Werte betragen −0.25 bis −0.22 (15°C bis 35°C) bzw. −0.43 bis −0.33 (14°C bis 44°C). Der Einfluß von Substituenten am Dien ist danach bedeutend kleiner als bei der Nitrosokomponente, beschleunigend wirken Elektronendonatorgruppen.

Die Aktivierungsgrößen für die Reaktion der unsubstituierten Diene mit p-Chlornitrosobenzol betragen

Dien	$\Delta H^\ddagger$ (Kcal/Mol)	$\Delta S^\ddagger$ (cal/Grad.Mol)
2-Phenylbutadien	7.7	-38
1-Phenylbutadien	11.6	-31
1.4-Diphenylbutadien	11.4	-36

Stark negative Aktivierungsentropien werden auch bei der Diensynthese mit C=C-Dienophilen gefunden, die dort vor allem von *Sauer* (61) aufgezeigte Regel, daß Elektronenarmut im Dienophil und Elektronenreichtum im Dien die Diels-Alder-Reaktion begünstigt, gilt nach den ρ -Werten auch für die Diensynthese mit Nitrosoverbindungen.

Hier ist jedoch noch eine etwas tiefere Analyse möglich. Der Übergangszustand der Diels-Alder-Reaktion kann formuliert werden als ein System, in dem Dien und Dienophil in zwei parallelen Ebenen liegen, die Bindungsbildung erfolgt durch Wechselwirkung der bindenden π -Orbitale der Ausgangskomponenten (75). Das Ausmaß der Bindungsbildung an den einzelnen reagierenden Zentren ist nun von der speziellen Struktur der Komponenten abhängig, Störungen, wie Ersatz von C- durch Heteroatome oder Einführung von Substituenten können die Struktur des Übergangszustandes beeinflussen. Im Prinzip sind bei einer Polarität des Dienophils $X=Y$ wie $\delta^\ominus \delta^\oplus$ $X-Y$ drei Grenzfälle möglich

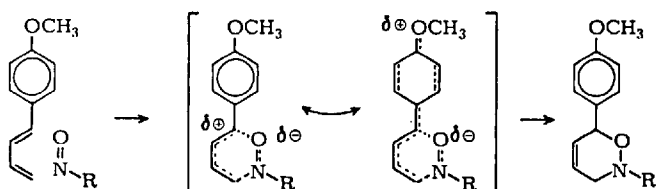


Fall C wäre eine Verwirklichungsform der „inversen Diensynthese“.

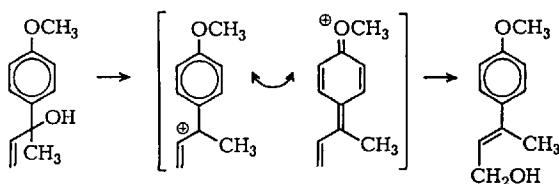
Bei den Nitrosoaromaten als Dienophilen ($X=O$, $Y=NR$) lassen sich nun die gefundenen Orientierungsregeln am primitivsten durch die Annahme erklären, daß polare Formen wie B an der Struktur des Übergangszustandes Anteil haben: gerade die Analogien zur Additionsstelle bei der elektrophilen Addition an Diene spricht für einen polaren Einfluß auch bei der Bestimmung der Richtung bei der Cycloaddition. Hiermit vereinbar ist der Effekt von Kernsubstituenten am Nitrosobenzol auf die Geschwindigkeit der Diels-Alder-Reaktion: Elektronenabzug wirkt

beschleunigend, seine Wirkung kann man — genauso gut wie eine „Verarmung“ der N=O-Doppelbindung an Elektronen — auch als Positivierung des N-Atoms der Nitrosogruppe auffassen. Je positiver aber das N-Atom ist, desto reaktiver sollte es als elektrophiles Reagens sein.

Daß andererseits der Anteil der Grenzstruktur B am Übergangszustand der Diensynthese in den betrachteten Fällen nicht sehr groß sein kann, geht aus den ρ -Werten hervor, die die Reaktionsgeschwindigkeiten bei 1- und 2-Arylbutadienen beschreiben: Zwar gilt, wie für Benzylkationen-artige Strukturen des Übergangszustandes zu fordern, die Hammettsche Gleichung nur bei Einsetzen der σ^+ -Konstanten, entsprechend einer Teilnahme der Donatorsubstituenten an der Mesomerie im Übergangszustand, z. B.

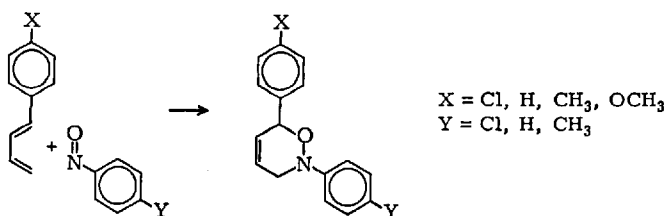


im Vergleich der ähnlichen, nach dem S_N1' -Mechanismus verlaufenden Allylumlagerung bei 1-Methyl-1-arylalkylalkoholen



für die $\rho = -3.0$ gefunden wurde (89), sind die ρ -Werte jedoch sehr klein: die positive Partialladung am $C_{(1)}$ im Übergangszustand der Diensynthese sollte danach nur relativ schwach ausgebildet sein.

Eine eingehendere Aussage hierüber ist durch Untersuchung des Substituenten (X)-Einflusses auf die Reaktionsgeschwindigkeit von 1-Arylbutadienen mit verschieden (Y) substituierten Nitrosobenzolen möglich.



Die Addukte werden alle mit der gleichen Orientierung gebildet, die ρ -Werte, bei Variation des Diensubstituenten X, hängen jedoch deutlich von der Art des Nitrosobenzol-Substituenten Y ab (76):

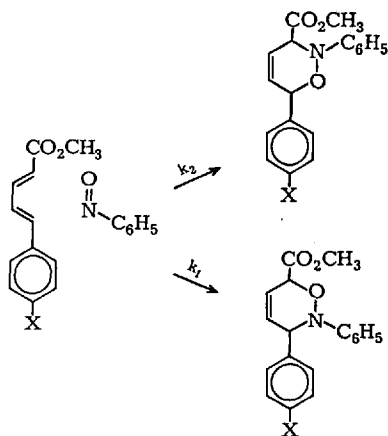
Y	20°C	30°C	40°C
Cl	-0.27 ± 0.07	-0.27 ± 0.05	-0.26 ± 0.04
H	-0.17 ± 0.01	-0.17 ± 0.01	-0.16 ± 0.01
CH ₃	-0.09 ± 0.05	-0.08 ± 0.04	-0.10 ± 0.03

Je mehr der elektrophile Angriff des N-Atoms durch den Nitrosobenzol-Substituenten Y begünstigt wird, desto größer ist der Einfluß des Aryl-Substituenten X der 1-Arylbutadiene auf die Reaktivität bei der Cycloaddition und desto (relativ) größer ist damit auch der Anteil der Grenzform B am Übergangszustand dieser Reaktion. Die absolute Größe der ρ -Werte zeigt, daß aber auch in den günstigen Fällen dieser Anteil gering (formal abzuschätzen: ca. 10%) ist, der Übergangszustand also in erster Näherung in allen Fällen gut durch die „unpolare“ Form A beschrieben wird. Mit dem steigenden Anteil der Form B in der Reihe der Y-Substituenten CH₃ < H < Cl stimmt auch die Vergrößerung der Mittelwerte (für verschiedene X) der Aktivierungsentropien in der gleichen Reihe überein:

Y = Cl	$\overline{\Delta S^\ddagger} - 36.5 \text{ cal/Mol.Grad}$
H	- 37.5
CH ₃	- 39.9

Für B ist eine weniger negative Aktivierungsentropie als für die starre A-Form des Übergangszustandes zu erwarten, bei steigendem B-Anteil sollte $\overline{\Delta S^\ddagger}$, wie gefunden, positiver werden.

Eine andere Erweiterung der Aussagen über den Mechanismus der Diensynthese mit Nitrosoverbindungen ist bei der Auswertung der Ergebnisse möglich, die bei der Untersuchung der Reaktion von 4-Arylbutadiencarbonsäureestern mit Nitrosobenzol erzielt wurden (72). Hier werden, wie oben (S. 261) geschildert, *beide* isomeren Addukte gebildet, das Isomerenverhältnis ist von der Natur des Substituenten X am Arylrest des Diens komplex abhängig. Dieses Isomerenverhältnis liefert das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten k_1/k_2 der beiden Parallelreaktionen zu A und B, aus der Verfolgung der Abnahme der Nitrosobenzolkonzentration ist andererseits die Summe $k_1 + k_2$ zu bestimmen, so daß die Geschwindigkeitskonstanten der Parallelreaktionen errechnet werden können.



Für die k_1 -Werte gilt nun, wenn auch mit relativ großer Streuung, die Hammettsche Beziehung, falls die „normalen“ σ -Werte für die Donatorsubstituenten eingesetzt werden, der ρ -Wert ist negativ und klein ($\rho = -0.28$). Die Wirkung der Arylsubstituenten sollte danach nur in einer Beeinflussung der Leichtigkeit des elektrophilen Angriffs auf die benachbarte Doppelbindung durch das N-Atom der Nitrosokomponente bestehen, der Übergangszustand ist wahrscheinlich wieder am besten durch die Form A zu beschreiben.

Anders müssen die k_2 -Werte ausgewertet werden. Hier ist die Hammett-Gleichung nicht für alle Substituenten X anwendbar, die p-Cyan- und etwas auch die p-Chlorverbindung reagieren zu schnell:

k_2 -Werte bei 40°C (1/Mol/sec)

p-N(CH₃)₂ 4.86 · 10⁻⁵

p-OCH₃ 3.05

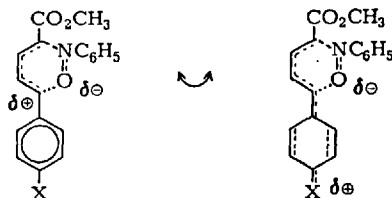
p-CH₃ 2.76

H 2.23

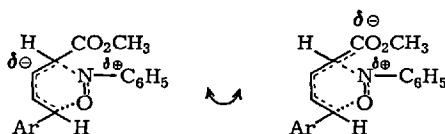
p-Cl 1.92

p-CN 3.57

Man muß daraus folgern, daß der Mechanismus sich bei Variation der Substituenten ändert: die Erhöhung der Reaktivität durch Donatorsubstituenten kann wie bei der Diensynthese der 1-Aryl-butadiene erklärt werden, der Übergangszustand gleicht weitgehend der Form A mit Anteilen der polaren, B-analogen Form



Die Beschleunigung durch den starken *Acceptorsubstituenten* CN ist bei diesem Mechanismus nicht verständlich. Hier muß vielmehr angenommen werden, daß die Struktur des Übergangszustandes Anteile der polaren Form C enthält,



deren Ausbildung durch die Erleichterung des nucleophilen Angriffs auf das Benzyl-C-Atom C₍₄₎ und die Stabilisierung des Carbanions am C₍₁₎ durch die Mesomerie mit der Carbonylgruppe begünstigt wird. Die Reaktion wäre danach einer inversen Diensynthese (67) ähnlich. Anzeichen für diese Reaktionsart finden sich auch bei der Diels-Alder-Reaktion der 1-Arylbutadiene mit Nitrosobenzolen: Auch hier ist die Reaktionsgeschwindigkeit der p-Nitroverbindung in allen 3 untersuchten Fällen etwas größer, als es der Hammett-Gleichung entspricht.

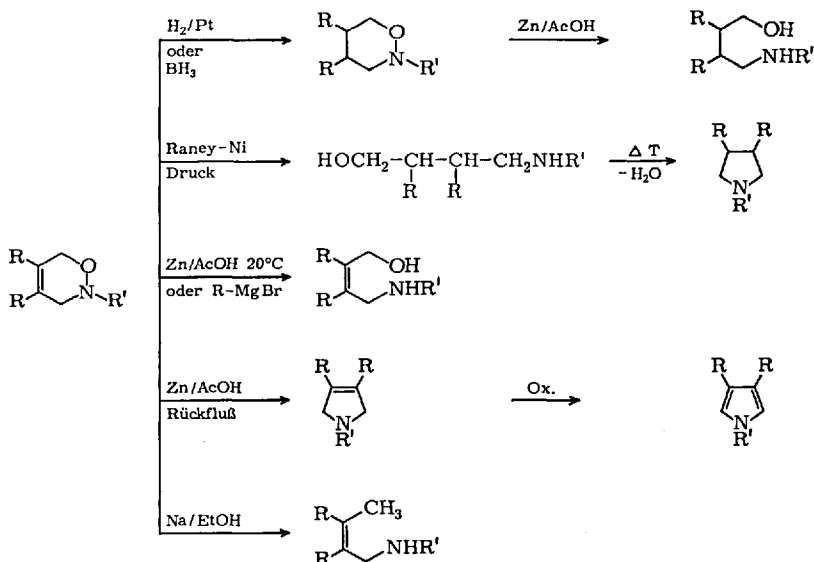
Die Diensynthese mit Nitrosoverbindungen hat sich als eine in Einzelheiten des Mechanismus leicht durch kleine Strukturänderungen in den Komponenten beeinflussbare Reaktion erwiesen. Viele Fragen — z. B. die differierende Orientierung bei der Reaktion von Nitrosoaromaten und Nitrosoaliphaten — sind noch ungeklärt, es ist zu hoffen, daß gerade wegen der Empfindlichkeit des Mechanismus im einzelnen die Untersuchung der Diels-Alder-Reaktion von Nitrosoverbindungen tiefere Aufschlüsse über den Verlauf der Umsetzung allgemein gewonnen werden können.

B. Reaktionen der 3,6-Dihydrooxazine

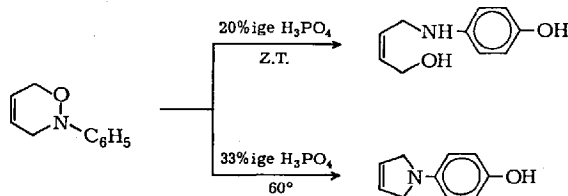
Die Addukte sind cyclische Hydroxylamin-Derivate, diese Struktur bestimmt in vielen Fällen ihre Reaktivität. Viele bisher bekannte Umsetzungen verlaufen unter Spaltung der N-O-Bindung. Bei dem am N-Atom unsubstituierten Verbindungen (3,6-Dihydrooxazin, 4-Chlor- und 6-Phenyl-3,6-dihydrooxazin) ist eine N-Alkylierung, Acetylierung sowie Nitrosierung möglich (15, 26, 27, 29, 30, 40); das quartäre N.N-Dimethylammoniumsalz des Grundkörpers ist auch in Lösung unbeständig und spaltet Dimethylamin ab (26).

Reduktionen bzw. Hydrierungen der 3,6-Dihydrooxazine führen je nach den angewendeten Reagentien zu verschiedenen Produkten: Bei

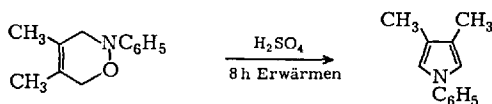
der Hydrierung in Gegenwart von Edelmetallkatalysatoren (PtO_2 , Pt-Tierkohle) bei Zimmertemperatur und normalem Druck wird meist nur die $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung des Ringsystems abgesättigt (13, 14, 19, 26, 27, 48, 64) bei der Druckhydrierung mit PtO_2 oder Pt (78) oder Raney-Nickel in Methanol (40) wird dagegen auch die NO -Bindung reduktiv aufgespalten. Dabei entsteht z. B. aus dem 2.3-Dimethylbutadienaddukt der gesättigte 1.4-Aminoalkohol. Dieser geht bei erhöhter Temperatur (130°) in Gegenwart von Raney-Nickel unter Wasserabspaltung in das 3.4-Dimethylpyrrolidin über (40). Reduktive Spaltung der NO -Bindung unter Erhaltung der Doppelbindung erfolgt bei der Reduktion der Addukte mit Zinkstaub in Eisessig (7, 9, 11, 12, 14, 17–21, 26, 27, 29, 30, 41, 42, 48). Auch in diesem Fall cyclisieren die entstehenden 1-Aminobuten-(2)ole-(4) bei erhöhter Reaktionstemperatur zu Pyrrolinderivaten (9, 11, 12, 18, 41, 42), die mit FeCl_3 , KMnO_4 (11, 18) oder Benzoylperoxid (46) zu Pyrrolen dehydriert werden können. Der gesättigte Oxazinring wird unter den gleichen Bedingungen ebenfalls an der NO -Bindung gespalten, man erhält so 1-Aminobutanole-(4). Eine weitergehende Reduktion der Addukte erfolgt mit Natrium in Alkohol (11, 12, 18, 19), hier werden als Endprodukte Buten-(2)-ylamine gefunden. Nach der Methode von H. C. Brown, mit BH_3 , wird bei mono- und bicyclischen 3.6-Dihydrooxazinen die $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung hydriert (79); Grignard-Reagentien spalten andererseits die N-O -Bindung der Addukte unter Bildung von 1-Amino-buten-(2)-ol-(4)-Derivaten (25).



Bei der Behandlung von N-Phenyl-3.6-dihydro-1.2-oxazin mit Phosphorsäure erfolgt Hydratation unter Ringspaltung und Orton-Umlagerung: bei Zimmertemperatur und mit 20%iger Säure entsteht N-p-Hydroxyphenyl-4-amino-buten-(2)-ol-(1), bei 60° mit 33%iger Säure cyclisiert dieses während der Reaktion zu N-p-Hydroxyphenyl- Δ^3 -pyrrolin (28).



Analog wird aus dem Addukt mit HCl bzw. HBr N-p-Halogenphenyl- Δ^3 -pyrrolin gebildet (45). Dagegen führt konzentrierte Schwefelsäure 2-Phenyl-4.5-dimethyl-3.6-dihydro-1.2-oxazin in 1-Phenyl-3.4-dimethylpyrrol über (45)

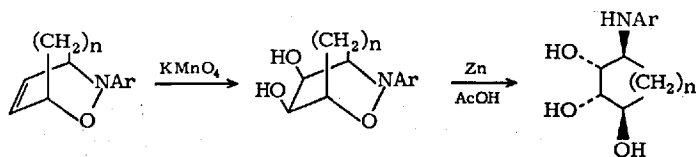


Die durch reduktive Spaltung entstehende Aminobutenole können bei der Strukturaufklärung der Addukte mit unsymmetrisch substituierten Dienen helfen: durch Identifizierung der Alkohole (21, 27) bzw. durch oxydativen Abbau ihrer Bisacetylderivate mit KMnO_4 zu α -Acetylaminosäuren konnte bei Addukten aus Isopren (21, 23), Pentadien (20) 1-(54) und 2-Arylbutadienen (57) sowie aus anderen 2-substituierten Dienen (29, 74) die Stellung des Substituenten bestimmt werden.

Bei der Umsetzung mit Brom erfolgt nur bei N-Trifluormethyl-3.6-dihydro-1.2-oxazin normale Addition an die C=C-Doppelbindung (64), bei den N-Arylverbindungen verläuft die Reaktion komplexer: Die Halogenierung des aromatischen Kerns ist — besonders bei unbesetzter p-Stellung — der bei weitem schnellste Vorgang, bei Chlorierung bzw. Bromierung der N-Phenyl-3.6-dihydro-1.2-oxazine (50, 80) werden daher in guter Ausbeute die p-Chlor- bzw. p-Bromphenylderivate isoliert. Auch mit überschüssigem Brom tritt hier *keine* Addition an die C=C-Doppelbindung ein, die Reaktivität dieser Bindung ist danach in dem 3.6-Dihydrooxazin-Ringsystem herabgesetzt. Bei Halogenierung in protischen

Lösungsmitteln kann intermediär tiefe Färbung auftreten, die auf eine (reversible?) Oxydation zurückgeführt werden muß: Lösungen von Addukten, die mit Cl_2 , Br_2 , $\text{HJO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ oder $\text{Pb}(\text{OCOCH}_3)_4$ behandelt werden, zeigen die gleichen Absorptionsmaxima im sichtbaren Gebiet. Bei den bicyclischen Addukten erfolgt die Bildung der Oxidationsprodukte erheblich leichter als bei den monocyclischen; bei jenen wird sie nur durch elektronenabziehende Substituenten am Phenylkern verhindert, bei diesen nur durch starke Elektronendonatorgruppen ermöglicht. Nach den Eigenschaften der Oxidationsprodukte kommt ihnen vermutlich die Struktur von Hydroxylaminiumsalzen zu (80).

Ein solcher Angriff auf das N-Atom als Primärstufe der Oxydation würde auch den Mißerfolg bei den meisten Versuchen zur Hydroxylierung der Doppelbindung in den 3,6-Dihydro-oxazinen erklären: Sowohl mit Persäuren als auch mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{OsO}_4$ konnten bisher keine definierten Verbindungen isoliert werden. Dagegen wird bei den bicyclischen Addukten mit KMnO_4 in äthanolisch-wässriger MgSO_4 -Lösung bei -30°C eine Hydroxylierung erreicht, das Diol beim Fünfring allerdings nur in sehr geringer Ausbeute erhalten.

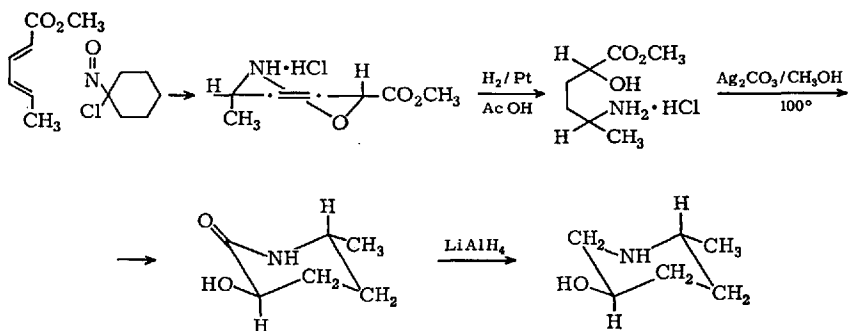


Bevorzugt treten dabei die Hydroxylgruppen in *exo*-Stellung ein (81, 82).

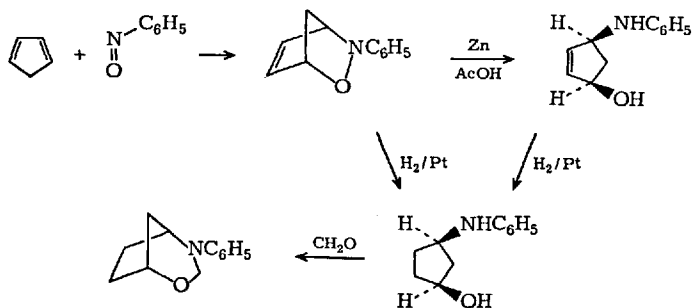
C. Diels-Alder-Addukte von Nitrosoverbindungen als Zwischenstufen bei Synthesen

C.1. Aminozuckerderivate und Aminopolyole

Die Reaktionsfolge: Diensynthese mit Nitrosoverbindungen — reduktive Ringöffnung zu 4-Amino-buten-(2)-ol-Derivaten ist gleichbedeutend mit einer stereospezifischen Einführung einer Amino- und einer Hydroxygruppe in 1,4-Stellung einer Kohlenstoffkette (48). Daß der erste Schritt, die Cycloaddition, wie die Diensynthese mit $\text{C}=\text{C}$ -Dienophilen unter Erhaltung der Stereochemie im Dien verläuft, haben *Belleau* und *Yum-kin Au Yang* (67) bei dem Addukt aus *trans-trans*-Sorbinsäuremethylester und α -Chlor-nitrosocyclohexan nachgewiesen:

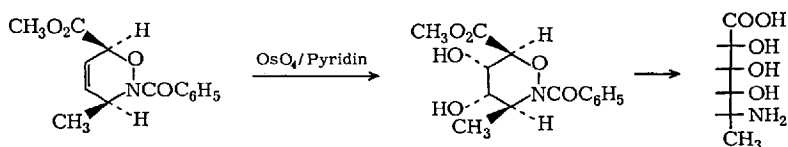


Druckhydrierung des Addukt-Hydrochlorids liefert das Salz einer α -Hydroxy-5-aminocapronsäure, die Säure selbst geht bei 100°C in ihr Lactam über, das mit LiAlH_4 zu einem 6-Methyl-piperidinol reduziert wird. Die Kopplungskonstanten im NMR-Spektrum dieser Verbindung zeigen, daß in ihr Hydroxyl- und Methylgruppe *trans*-ständig sind, was — bei stereospezifischem Verlauf der einzelnen Reaktionsschritte — auf eine *cis*-Stellung von CH_3 - und COOCH_3 -Gruppen im Addukt zurück-schließen läßt, wie sie nach der normalen Stereochemie der Diels-Alder-Reaktion zu erwarten ist. Daß die Reduktion der 3.6-Dihydro-1.2-oxazine ohne Änderung der Konfiguration am $\text{C}_{(3)}$ und $\text{C}_{(6)}$ erfolgt, erscheint plausibel, nachgewiesen ist dies bei dem Addukt aus Cyclopentadien und Nitrosobenzol, das nach Hydrierung oder nach Zink-Eisessig-Reduktion und anschließender Hydrierung ein 1-Phenylamino-3-hydroxy-cyclopentan liefert, bei dem mit Formaldehyd Ringschluß zu dem bicyclischen 1.3-Oxazinderivat erfolgt. Dieser ist nur bei *cis*-Stellung der Substituenten in dem Aminoalkohol möglich, diese wiederum ist nur bei Konfigurationserhaltung an $\text{C}_{(3)}$ und $\text{C}_{(6)}$ bei der Reduktion des Adduktes zu erwarten (48).



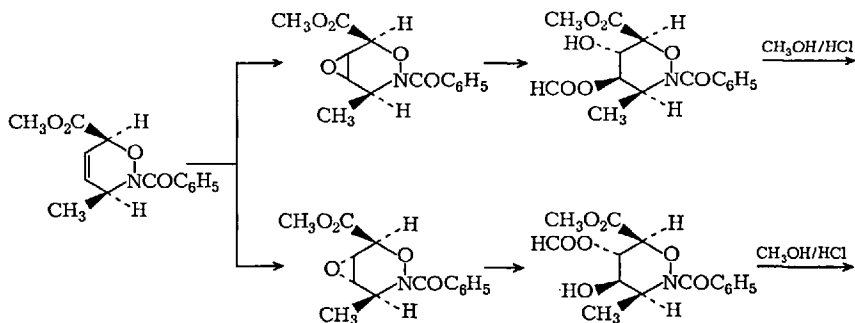
Die Addukte und ihre Reduktionsprodukte, die 4-Amino-buten-(2)-ol-(1)-Derivate, besitzen nun noch eine C=C-Doppelbindung. Stereoselektive Hydroxylierung dieser Bindung führt zu Polyhydroxyaminen und Aminosuckerderivaten mit bekannter Stereochemie, prinzipiell sollten so — je nach den Hydroxylierungsbedingungen 4 oder 8 mögliche Racemate der tetrasubstituierten Verbindungen selektiv darstellbar sein.

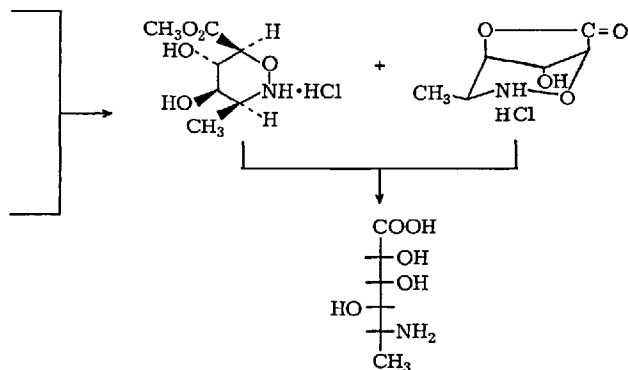
Zwei Wege in die Aminosuckerreihe zeigten *Belleau* und *Yum-kin Au Yang* (67): Durch OsO_4 /Pyridin-Oxydation des N-Benzoylderivats des Adduktes aus Sorbinsäuremethylester und α -Chlor-nitrosocyclohexan und nachfolgende Hydrierung der Diolcarbonsäure wurde 5-Amino-5.6-didesoxy-DL-allonsäure gewonnen, die Richtung der cis-Hydroxylierung (von der weniger gehinderten Seite des Oxazinringes her) wurde bei der Benennung der Stereochemie vorausgesetzt:



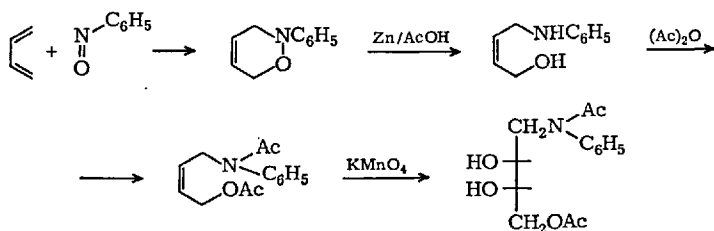
Andererseits ergab die Epoxydation des Addukts mit Trifluorperessigsäure ein 1 : 1-Gemisch von stereoisomeren Epoxiden, die durch Kristallisation gut getrennt werden konnten. Jedes der beiden Epoxide lieferte mit heißer Ameisensäure kristalline Mischungen von Diolmonoformiaten, die beide bei der Methanolyse zu dem gleichen Gemisch eines Lactons und des trans-Diols führten.

Die Bildung nur *eines* trans-Diols aus beiden Epoxiden wird erklärt durch eine unterschiedliche Art der Ringöffnung bei den beiden Isomeren, die Stereochemie des trans-Diols ist hierdurch sowie durch die Lactonbildung festgelegt. Durch Hydrierung des trans-Diollactongemisches wurde schließlich die 5-Amino-5.6-didesoxy-DL-gulonsäure gewonnen.

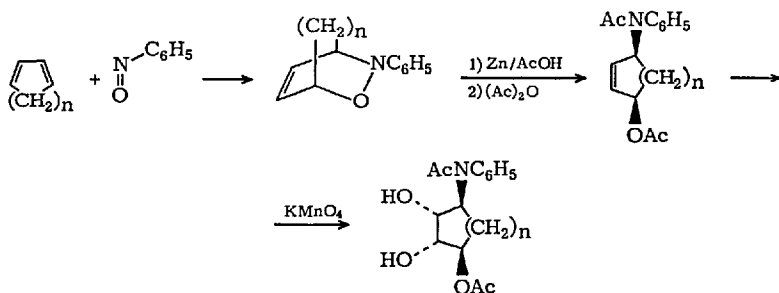




Andere Wege zu sterisch einheitlichen offenkettigen und cyclischen Polyhydroxyaminen führen über die Hydroxylierung der Reduktionsprodukte der 3,6-Dihydro-1,2-oxazine, der 4-Amino-buten-(2)-ol-Derivate (51, 52). So gibt das Diacetylderivat des 4-Phenylaminobuten-(2)-ols-(1) mit KMnO_4 in äthanolischer Lösung bei -20°C bis -30°C erythro-1-Acetanilido-4-acetoxycyclohexan-1,2,3-triol-(2,3),

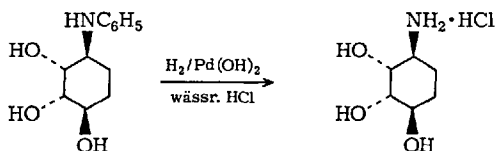


analog liefern die aus dem Cyclohexadien- bzw. Cyclopentadien-Nitrosobenzol-Addukt gewonnenen cis-1-Acetanilido-4-acetoxycyclene 1-Acetanilido-2(trans)-3(trans)-dihydroxy-4(cis)acetoxycyclohexan-1,2,3-triol-(2,3).



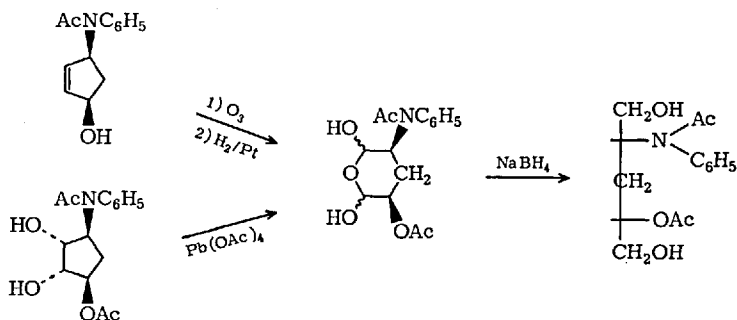
Die Stereochemie wurde hier durch Vergleich mit dem auf anderem Wege dargestellten (s. u.) prinzipiell noch möglichen zweiten, cis-2,3-Isomeren bewiesen.

Beide Verbindungen sind prinzipiell, wie in Kap. B schon erwähnt, auch durch Hydroxylierung der Addukte und nachfolgende Reduktion zugänglich. Das freie Aminotriol wurde

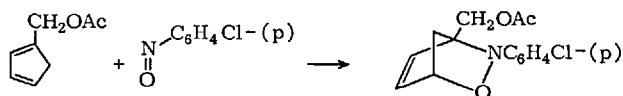


(52) in der Cyclohexanreihe durch Hydrierung der Anilino-Verbindung gewonnen.

In der Cyclopentanreihe können unter Benutzung dieser Reaktion offenkettige Aminopolyole dargestellt werden: Bleitetraacetatoxidation des Diols oder Ozonisierung des cis-Acetanilido-4-acetoxycyclopentens und reduktive Aufarbeitung führt zum erythro-2-Acetanilido-4-acetoxylglutardialdehydaminohydrat, aus dem durch Reduktion mit NaBH_4 erythro-2-Acetanilido-4-acetoxypentandiol-(1.5) (2.4-Diacetyl-2-anilido-2.3-didesoxyribose) gewonnen werden kann (51, 52)



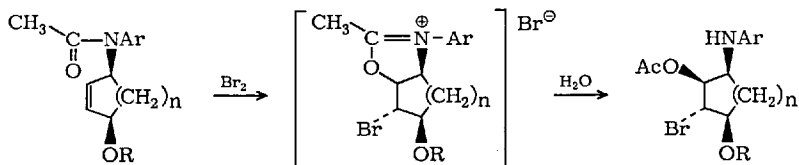
Da die Diels-Alder-Addition von Nitrosoverbindungen auch mit substituierten Cyclopentadienen gelingt (53),



sind so auch verzweigte Aminosuckerderivate zugänglich.

Zu stereoisomeren Inosamin-verwandten Verbindungen kann man außer durch die oben beschriebene Hydroxylierung der cis-1-Amino-4-hydroxycyclohexane auch auf einem anderen Wege gelangen, der — je nach den Reaktionsbedingungen — stereoselektiv Verbindungen mit trans-Hydroxygruppen in verschiedener Stellung am Ring liefert. Die Schlüsselverbindungen sind dabei die Bromide, die bei der Bromierung der

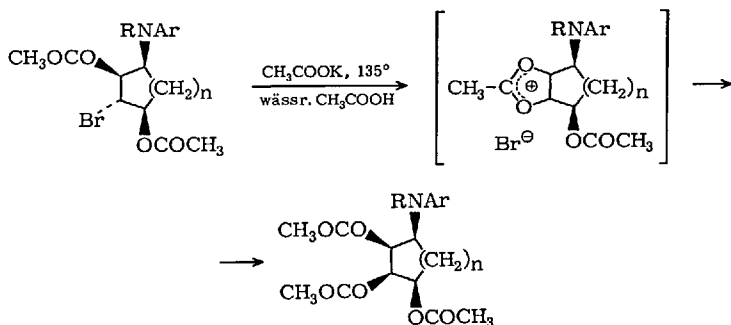
N-Acetylderivate der Aminocyclenole entstehen. Unter Nachbargruppenbeteiligung werden hierbei 1-Arylamino-2(cis)-acetoxy-3(trans)brom-4-hydroxy (bzw. -acetoxy)-cyclane als einzige Produkte gebildet (50),



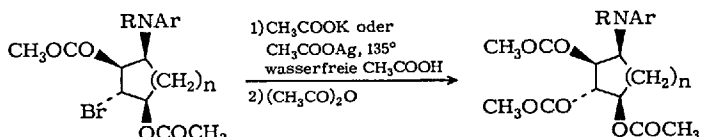
R = H, CH₃CO

die sich normal zu Triacetylderivaten acetylieren sowie mit Säure zu den Aminodihydroxybromiden hydrolysieren lassen. Alle bisher untersuchten Substitutionsreaktionen an diesen Bromiden verlaufen ausschließlich oder bevorzugt unter Beteiligung der benachbarten Acetoxy- bzw. Hydroxygruppen (87, 82). Dabei hängt die Art dieser Nachbargruppenbeteiligung und noch mehr das Angriffszentrum des Reagenses (2-, 3- oder 4-Stellung am Ring) von der Struktur der Ausgangsverbindung, von der Ringgröße und von den Reaktionsbedingungen ab. Aus der Produktzusammensetzung lassen sich gute Rückschlüsse auf Einzelheiten des Mechanismus von Substitutionen unter Nachbargruppenbeteiligung in polysubstituierten Ringsystemen ziehen, die wahrscheinlich auch bei gerichteten Synthesen in der Kohlenhydratchemie angewandt werden können. Für die präparative Darstellung von Inosamin-Analogen ist günstig, daß sich oft Reaktionsbedingungen finden lassen, unter denen nur *eine* stereoisomere 1-Anilino-2.3.4-trihydroxy-Verbindung als Hauptprodukt entsteht, daß also die Substitutionen stereoselektiv ausgeführt werden können.

So erhält man die all-cis-Isomeren fast quantitativ gemäß dem Winstein-Mechanismus für Substitutionen unter Nachbargruppenbeteiligung (über die Orthoestersäure) bei Reaktionen der Bromide mit Kaliumacetat in wässriger Essigsäure

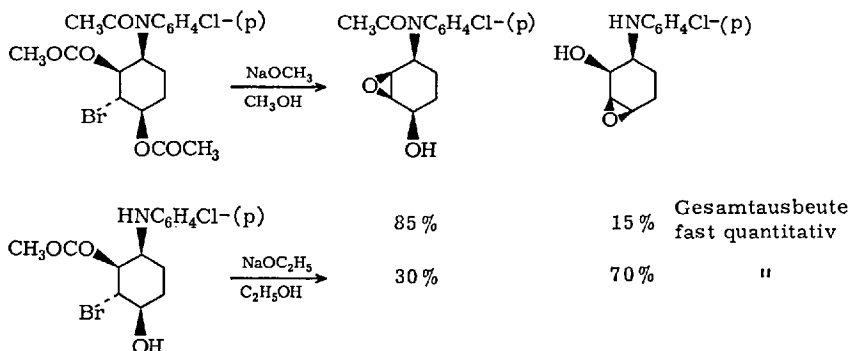


Bei Arbeiten in wasserfreier Essigsäure entsteht in der Cyclohexanreihe als mono-trans-Verbindung meist das 3-trans-Isomere. Nur die Umsetzung von 1-Anilido-2(cis)-acetoxy-3(trans)-brom-4(cis)-hydroxycyclohexan mit K-Acetat liefert Gemische ungefähr gleicher Teile an all-cis und 4-trans-Triolamin. Die 3-trans-Verbindung ist auch in der Cyclopentanreihe meist das Hauptprodukt (präparativ am ergiebigsten ist die Umsetzung des triacetylierten Bromids mit Ag-Acetat), daneben wird hier jedoch in wechselnden Mengen die 2-trans-Verbindung gefunden, das 4-trans-Isomere wird dagegen in der Cyclopentanreihe, wenn überhaupt, nur in Mengen < 10% gebildet.

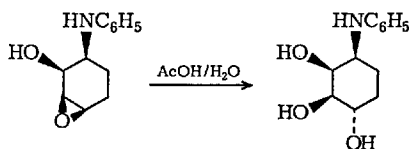


Ein Beweis für die Stereochemie dieses Produktes sowie gleichzeitig Darstellungsmöglichkeiten für die übrigen trans-Isomeren sind bei der Solvolyse der Epoxide gegeben, die aus den Bromiden mit Alkoholaten entstehen. In der Cyclopentanreihe erfolgt bei Umsetzung mit Natriumäthylat primär rasche Solvolyse der Acetoxygruppen, das dabei gebildete 2-Alkoholat schließt den Ring zum 1-Acetanilido-2.3-(cis)-epoxy-4(cis)-hydroxycyclopentan, dessen Konstitution durch sein NMR-Spektrum gesichert ist. Bei Verwendung eines sperrigen Alkohols ist dagegen die Solvolyse langsam, hier kann aus dem 4-Hydroxy-bromid (über das 4-Alkoholat) das isomere 3.4-Epoxid gewonnen werden.

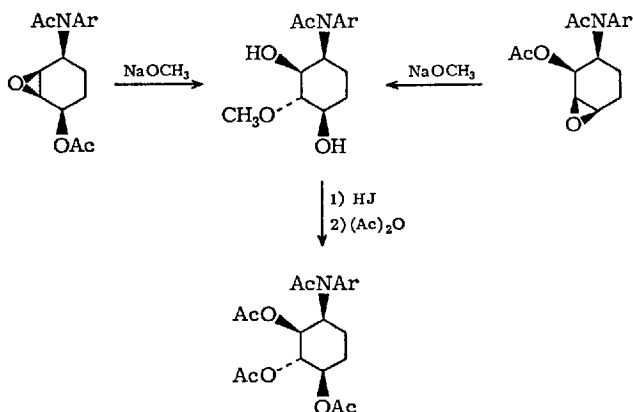
In der Cyclohexanreihe werden bei den analogen Reaktionen stets Gemische der beiden isomeren Epoxide erhalten, die Produktzusammensetzung hängt jedoch ebenfalls von dem eingesetzten Alkoholat und der Ausgangsverbindung ab. Präparativ am günstigsten sind folgende Verfahren:



Aus den 2.3-Epoxiden entstehen nun bei der Solvolyse mit verdünnter Essigsäure Gemische von 2- bzw. 3-trans-Triolamino-Derivaten, aus dem Cyclopentan-3.4-epoxid ein Gemisch von 3-trans- und 4-trans-Isomeren, durch seine Bildung aus *beiden* Epoxiden wird die Stereochemie des 3-trans-Isomeren und damit indirekt auch die der anderen trans-Verbindungen festgelegt. Bei dem 1-Anilino-2(cis)-hydroxycyclohexan-3.4-epoxid entsteht mit verdünnter Essigsäure als einziges Produkt das 4-trans-Triolamin, das auf diesem Wege günstig dargestellt werden kann.



Hier kann der Strukturbeweis für das 3-trans-Anilinotriol durch die basische Methanolyse der Epoxide geführt werden: aus beiden wird mit Natriumethylat beim Kochen dasselbe 3-Methoxyderivat gewonnen, das durch Ätherspaltung in das auch bei den Substitutionsreaktionen des Bromids mit Acetat gebildete Anilinotriol übergeht:

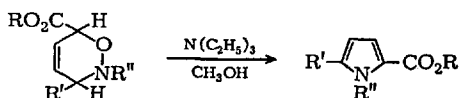


Wegen der Vielzahl der möglichen selektiven Umwandlungen stellen die Addukte aus Dienen und Nitrosoverbindungen wertvolle Ausgangsprodukte zu stereoselektiven Synthesen offenkettiger und cyclischer Polyhydroxyamine und Aminosuckerderivate dar.

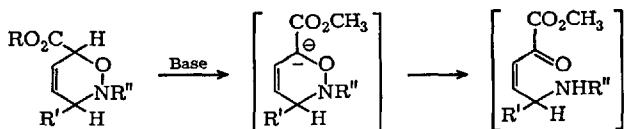
C.2. Synthesen von Heterocyclen

Es war schon oben mehrmals erwähnt worden, daß aus den 3,6-Dihydro-1,2-oxazinen leicht andere N-Heterocyclen gewonnen werden können. Einige Beispiele für die Synthese von Pyrrolinen bzw. auch Pyrrolen sind schon in Abschn. B beschrieben worden. Eine Einstufensynthese von Pyrrol beschreibt *Kosinski* (83): Er konnte aus 3,6-Dihydro-1,2-oxazin durch thermische Zersetzung an Al_2O_3 bei $170\text{--}180^\circ\text{C}$ Pyrrol selbst in 70% Ausbeute erhalten.

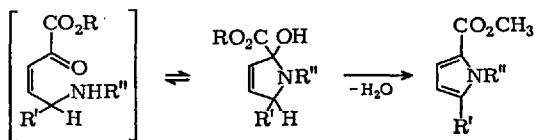
Bei den Addukten aus Butadiencarbonsäure-Derivaten und Nitrosoverbindungen ist eine direkte und bequeme Umwandlung in Pyrrol-2-carbonsäuren möglich: Behandlung der Addukte mit Basen wie Triäthylamin in Methanol oder, oft noch mit besserem Erfolg, Chromatographie an Aluminiumoxid in einem unpolaren Lösungsmittel wie CCl_4 führt die Addukte in Pyrrole über (58).



Die Reaktion geht nach folgendem Mechanismus vor sich: Der erste Schritt besteht in einem Protonenabzug, dem eine Ringspaltung unter Bildung eines α -Keto- δ -amino-carbonsäure-Derivats folgt.



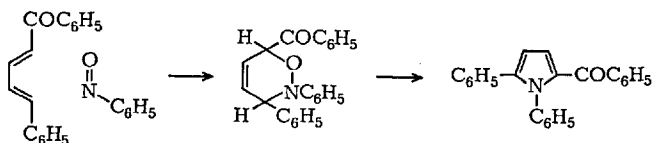
Durch die cis-substituierte Doppelbindung wird der Ringschluß in diesem Zwischenprodukt sehr erleichtert, das dabei entstehende 2-Hydroxypyrrolin-Derivat



geht unter Wasserabspaltung in die Pyrrolcarbonsäure-(2) über. Die Reaktion verläuft in guter Ausbeute, breite Variationen von R, R' und R''

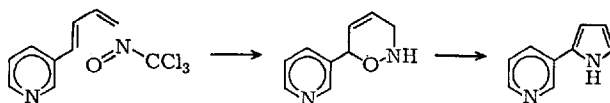
sind möglich. Zugleich stellt sie einen bequemen Strukturbeweis für die Addukte dar: nur bei Oxazinen mit 6-ständiger Carbomethoxygruppe tritt Pyrrolbildung ein.

Wesentlich für den Erfolg der Umsetzung ist die Acidität des 6-ständigen H-Atoms in den 3,6-Dihydro-oxazinen. Man erhält daher auch bei anderen elektronenabziehenden Gruppen als 6-Substituenten die Pyrrole. So wurde die Synthese durchgeführt bei Ketonen, z.B. dem Addukt aus Phenylcinnamylketon und Nitrosobenzol (70).

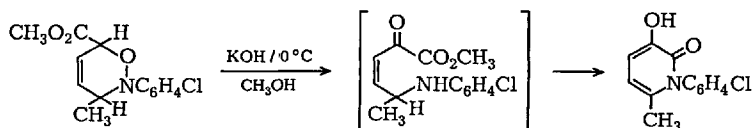


bei dem Addukt aus Octatriensäuremethylester und p-Chlornitrosobenzol (58) sowie bei den Addukten aus Pyridylbutadienen (49).

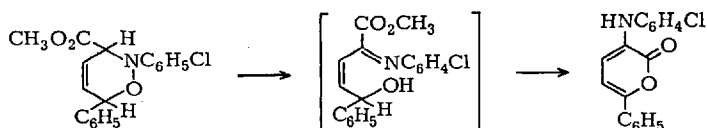
Bei den letztgenannten Substituenten, die in der protonierten Form besonders starken Acceptorcharakter besitzen, kann die Reaktion vorteilhaft mit Säuren katalysiert werden, man erhält so aus den Addukten mit HBr in Tetrahydrofuran bzw. mit HCl in Methanol Nornicotyrin, Isonornicotyrin und deren Derivate (49), z.B.



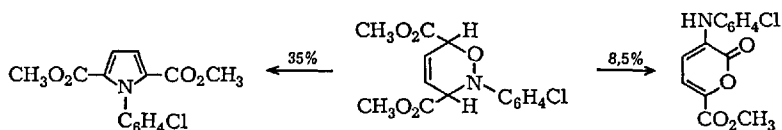
Der vorletzte Schritt der Pyrrolsynthese, die 2-Hydroxypyrrolin-Bildung, ist sicher reversibel. Erfolgt die irreversible Dehydratation zu den Pyrrolen langsam wie bei der Umsetzung der Addukte aus Diencarbonsäureestern mit einer stärkeren Base als Triäthylamin, z.B. KOH in Methanol bei 0°C, so cyclisiert der im Gleichgewicht vorliegende α -Keto- δ -aminocarbonsäureester unter Alkoholabspaltung zum 3-Hydroxypyridon-(2). Diese Reaktionsweise wurde bei dem Sorbinsäureester-p-Chlornitrosobenzol-Addukt beobachtet: neben wenig Pyrrolcarbonsäure wird hier das N-p-Chlorphenyl-3-hydroxy-6-methyl-pyridon-(2) gefunden (58).



Diese Reaktionsart ist bei den Addukten aus Butadien-carbonsäure-Derivaten mit der Carboxylgruppe in 3-Stellung allein verwirklicht; dabei entstehen 3-Amino- α -pyrone (58, 70, 72). So geht das N-p-Chlorphenyl-3-methoxycarbonyl-6-phenyl-3,6-dihydro-1,2-oxazin bei der Chromatographie an Aluminiumoxid in 3-p-Chloranilino-6-phenyl- α -pyron über (58), der Mechanismus ist analog dem der Pyrrolbildung.

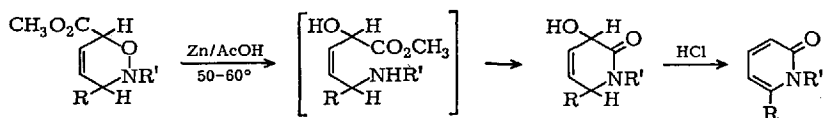


Addukte mit dieser Orientierung werden besonders aus 4-Aryl- oder Heteroaryl-substituierten Butadiencarbonsäure-Derivaten gebildet, für 3-Amino-6-aryl- α -pyrone bietet die geschilderte Umwandlung eine bequeme Synthesemöglichkeit. Bei den Muconsäureaddukten sind sowohl Pyrrol- als α -Pyronbildung möglich, beide Reaktionswege werden beschritten.



Nicht nur Pyrrole, 3-Amino- α -pyrone und 3-Hydroxypyridone, sondern auch α -Pyridone selbst sind aus den Addukten von Butadien-carbonsäure-Derivaten zugänglich: die Reduktion dieser Addukte mit Zink in Eisessig liefert bei 50–60°C durch Cyclisierung der intermediär auftretenden 1-Aminobuten-(2)-ole-(4) 3-Hydroxy-3,6-dihydro-pyridone-(2).

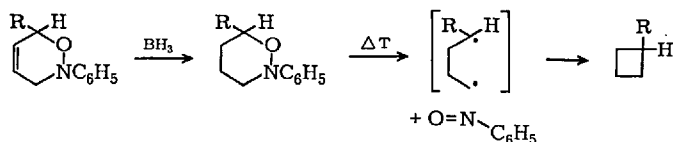
Diese Verbindungen spalten beim Kochen mit konzentrierter Salzsäure Wasser ab und gehen in α -Pyridone über (58).



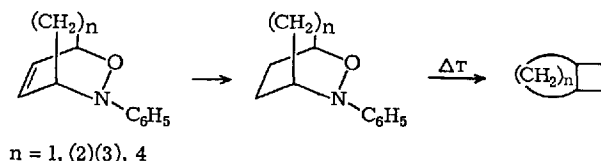
C.3. Darstellung von Cyclobutanen

Addukte aus Dienen mit Nitroverbindungen sind oft thermisch instabil und spalten bei höheren Temperaturen in die Ausgangskomponenten zurück. Auch die Tetrahydro-1,2-oxazine, die aus ihnen durch Hydrierung

der Doppelbindung entstehen, unterliegen bei der Pyrolyse einer analogen Spaltung (79). Dabei kann ein Diradikal als Zwischenstufe postuliert werden, das sich zum Cyclobutanderivat stabilisiert.



Bei Pyrolyse bei 225°C werden Ausbeuten von 10–25%, bezogen auf die Addukte, erzielt. Besonders interessant ist das Verfahren zur Darstellung von Cyclobutanen, denen ein Alicycclus ankondensiert ist, aus bicyclischen Addukten:



Bicyclo(2.1.0)-pentan ($n=1$) konnte so in 55% Ausbeute gewonnen werden.

D. Literatur

1. Arbusow, Yu. A.: Russ. Chem. Rev. 28, 407 (1964) (engl. Übers.).
2. The Diels-Alder-Reaction in Hetrocyclic Syntheses, Herausg. J. Hamer. New York: Acad. Press 1967.
3. Needleman, S. B., and M. C. Chang Kuo: Chem. Rev. 62, 405 (1962).
4. Dillihey, W., and H. Passing: J. pr. 153, [2] 35 (1939).
5. —, G. Hurtig, and H. Passing: J. pr. 156, [2] 27 (1940).
6. Rigaudy, J., G. Cauquis, and J. Barranne-Lafont: Tetrahedron Letters 1964, 1569.
7. Arbusow, Yu. A.: Ber. Akad. Wiss. USSR N. S. 60, 993 (1948); C. A. 43, 650 (1949); C. 1952, 682.
8. —, u. N. F. Fedjukina: Ber. Akad. Wiss. USSR N. S. 60, 1173 (1948); C. A. 42, 7299 (1948).
9. — Ber. Akad. Wiss. USSR N. S. 63, 531 (1948); C. A. 43, 5403 (1949).
10. Finkelstein, A. I., Yu. A. Arbusow, and P. P. Schorygin: J. Phys. Chem. (russ.) 24, 802 (1950); C. 1951, I. 1128; C. A. 45, 2948 (1951).
11. Arbusow, Yu. A.: Ber. Akad. Wiss. USSR N. S. 78, 59 (1951); C. 1952, 1650; C. A. 46, 993 (1952).
12. — Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1951, 459; C. 1955, 6288; C. A. 46, 3058 (1952).
13. — Ber. Akad. Wiss. USSR N. S. 76, 681; C. 1952, 682; C. A. 45, 8535 (1951).
14. — Nachr. Akad. Wiss. USSR N. S. 1952, 344; C. 1953, 377; C. A. 47, 3317 (1953).

15. —, u. *M. Markowskaja*: Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1952, 363; C. 1952, 7975; C. A. 47, 3316 (1953); engl. Übers. Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. 1952, 355; C. A. 48, 5126 (1954).
16. — Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1952, 507; C. 1953, 6245; C. A. 47, 4874 (1953); engl. Übers. Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. 1952, 523; C. A. 48, 5138 (1954).
17. —, *N. L. Fedjukina*, *W. W. Scharwyrina* u. *R. I. Schepelewa*: Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1952, 566; C. 1954, 8577; C. A. 47, 4342 (1953); engl. Übers. Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. 1952, 539; C. A. 48, 5125 (1954).
18. — Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1952, 658; C. 1953, 8603; C. A. 1953, 10493.
19. —, u. *T. A. Masstrjukowa*: Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1952, 665; C. 1953, 8604; C. A. 47, 10493 (1953); engl. Übers. Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. 1952, 613; C. A. 48, 5128 (1954).
20. —, u. *T. A. Pischa*: Ber. Akad. Wiss. USSR N. S. 116, 71 (1957); C. 1959, 9908; C. A. 52, 6357 (1958).
21. —, u. *L. K. Lysanchuk*: Ber. Akad. Wiss. USSR N. S. 145, 319 (1961); C. 1964, 40–0921; C. A. 57, 15104 (1962).
22. —, u. *A. A. Onishchenko*: Ber. Akad. Wiss. USSR N. S. 146, 1075 (1962); C. 1964, 20–0931; C. A. 58, 9054 (1963).
23. —, u. *L. K. Lysanchuk*: Ber. Akad. Wiss. USSR N. S. 148, 246 (1963).
24. *Wichterle, O.*: Coll. Trav. Chim. Tchechoslov. 12, 292 (1947); C. 1947, E 715; C. A. 42, 556 (1948).
25. —, u. *J. Vogel*: Coll. Trav. Chim. Tchechoslov. 14, 209 (1949); C. 1950, II. 2557; C. A. 44, 1515 (1950).
26. —, u. *I. Novak*: Coll. Trav. Chim. Tchechoslov. 15, 309 (1950); C. 1953, 5504; C. A. 45, 3849 (1951).
27. —, u. *S. Svastal*: Coll. Trav. Chim. Tchechoslov. 16, 33 (1951); C. A. 46, 2070 (1952).
28. —, u. *M. Varuska*: Chem. Listy 46, 237 (1952); C. A. 47, 4330 (1953).
29. —, u. *M. Kolinsky*: Coll. Trav. Chim. Tchechoslov. 19, 493 (1954).
30. — — Coll. Trav. Chim. Tchechoslov. 19, 493 (1954).
31. —, *V. Gregor*, *A. Dubansky* u. *V. Seidl*: Chem. Listy 51, 605 (1957); C. 1958, 3610; C. A. 51, 11 354 (1957); Korr. C. A. 51, 17977 (1957).
32. — — — — Coll. Trav. Chim. Tchechoslov. 24, 1158 (1959); C. 1959, 14 719; C. A. 53, 11 384 (1959).
33. *Hamer, J.*, u. *R. E. Bernard*: Rec. Trav. Chim. 81. 734, (1962).
34. — — *J. Org. Chem.* 28, 1405 (1963).
35. —, *A. Ahmad*, and *R. E. Holliday*: J. Org. Chem. 28, 3034 (1963).
36. *Ahmad, J.*, and *J. Hamer*: J. Chem. Educ. 41, 249 (1964).
37. *Klamann, D.*, *P. Weyerstahl* u. *M. Fligge*: Angew. Chem. 75, 1120 (1963).
38. — — — u. *J. Kratzer*: Liebigs Ann. Chem. 686, 122 (1965).
39. —, *M. Fligge*, *P. Weyerstahl* u. *J. Kratzer*: Chem. Ber. 99, 556 (1966).
40. —, *P. Weyerstahl*, *M. Fligge* u. *K. Ulm*: Chem. Ber. 99, 561 (1966).
41. *Kojima, Shi.*: J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect. 57, 371 (1954); C. A. 49, 15 906 (1955).
42. — J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect. 57, 819 (1954); C. A. 49, 10 966 (1955).
43. — J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect. 58, 540 (1955); C. 1960, 2530; C. A. 50, 7111 (1956).
44. — J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect. 59, 951 (1956); C. A. 52, 12 870 (1958); C. 1960, 7519.
45. — J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect. 62, 1260 (1959); C. 1961, 4692.

46. — J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect. 58, 470 (1955); C. A. 50, 4903 (1956).
47. Kresze, G., u. G. Schulz: Angew. Chem. 72, 576 (1960).
48. — — Tetrahedron 12, 7 (1961).
49. Firl, J.: Chem. Ber. 101, 218–225 (1968).
50. Kresze, G., G. Schulz, and H. Zimmer: Tetrahedron 18, 675 (1962).
51. — — u. J. Firl: Angew. Chem. 75, 375 (1963).
52. — — Chem. Ber. 96, 2165 (1963).
53. — — u. H. Walz: Liebigs Ann. Chem. 666, 45 (1963).
54. —, and J. Firl: Tetrahedron 19, 1329 (1963).
55. — —, H. Zimmer, and U. Wollnik: Tetrahedron 20, 1605 (1964).
56. — — Tetrahedron Letters 1965, 1163.
57. —, and O. Korpiun: Tetrahedron 22, 2493 (1966).
58. Firl, J., u. G. Kresze: Chem. Ber. 99, 3695 (1966).
59. Kresze, G., and J. Firl: Tetrahedron 24, 1043 (1968).
60. Sauer, J.: Angew. Chem. 78, 233 (1966).
61. — Angew. Chem. 79, 76 (1967).
62. Hutton, J., and W. A. Waters: Chem. Commun. 634 (1966).
63. Mustafa, A.: J. Chem. Soc. [London] 1949, 256.
64. Banks, R. E., M. G. Barlow, and R. N. Hazeldine: J. Chem. Soc. [London] 1965, 4714.
65. —, A. C. Harrison, R. N. Hazeldine, and K. G. Orrel: Chem. Commun. 1, 41 (1965).
66. —, R. N. Hazeldine, D. R. Taylor: J. Chem. Soc. [London] 1965, 978.
67. Belleau, B., and Yum-Kin Au Yang: J. Am. Chem. Soc. 85, 64 (1963).
68. Titow, Yu. A.: Russ. Chem. Rev. 31, 267 (1962) (engl. Übers.).
69. Onishchenko, A. S.: Diene Synthesis, Israel Program for Scientific Translations, Jerusalem 1964.
70. Braun, H.: Dissertation T. H. München 1968.
71. Dubois, J. E., and E. Goetz: Tetrahedron Letters 1965, 303.
72. Saitner, H.: Dissertation T. H. München 1968.
73. Firl, J.: Dissertation T. H. München 1965.
74. Korpiun, O.: Dissertation T. H. München 1966.
75. Hoffmann, R., and R. B. Woodward: J. Am. Chem. Soc. 87, 2046 (1965).
76. Kosbahn, W.: Dissertation T. H. München 1968.
77. — Diplomarbeit T. H. München 1965.
78. E. I. DuPont de Nemours and Co., Wilmington, Del. (H. E. Winberg): U.S. Pat. 2628978 (17.2.53); C. A. 48, 1429 (1953).
79. Griffings, C. E., N. F. Hepfinger, and B. L. Shapiro: J. Am. Chem. Soc. 85, 2683 (1963).
80. Winkler, J.: Dissertation T. H. München 1965.
81. Rubner, R.: Dissertation T. H. München 1967.
82. Heidegger, P.: Dissertation T. H. München 1968.
83. Kosinski, M.: Acta Chim. Soc. Sci. Lodz 9, 93 (1964).
84. Ahmad, M., and J. Hamer: J. Org. Chem. 31, 2829 (1966).
85. — — J. Org. Chem. 31, 2831 (1966).
86. Esso AG, Hamburg, (D. Klamann, P. Weyerstahl), DAS 1 175 240 (6.8.64).
87. Esso AG, Hamburg, (D. Klamann, P. Weyerstahl), 1 191 379 (22.4.65).
88. Esso AG, Hamburg, (D. Klamann, M. Fligge, J. Kratzer) DAS 1 223 842 (1.9.66).
89. Braude, E. A., and E. S. Stern: J. Chem. Soc. [London] 1947, 1096.

Eingegangen am 27. Februar 1968

Konfigurations- und Konformationsselektivität bei katalytischen Oxydationen mit Sauerstoff am Platin-Kontakt

Prof. Dr. K. Heyns, Prof. Dr. H. Paulsen, Dr. G. Rüdiger und
Dr. J. Weyer

Chemisches Staatsinstitut, Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg

Inhalt

A. Allgemeines.....	285
1. Einleitung	285
2. Reaktionsbedingungen der katalytischen Oxydation	287
B. Oxydation sekundärer Hydroxylgruppen an monocyclischen Ringsystemen und offenkettigen Verbindungen	292
1. Fünfringe	292
2. Sechsringe	300
a) Cyclohexan-Gerüst	300
b) Tetrahydropyran-Gerüst	308
c) Cyclohexen-Gerüst	313
3. Offenkettige Verbindungen	317
C. Oxydation sekundärer Hydroxylgruppen an polycyclischen Ringsystemen	318
1. Bicyclo [3,3,0]-System	318
2. Bicyclo [3,2,1]-System	324
3. Bicyclo [2,2,1]-System	326
4. Sonstige polycyclische Ringsysteme	329
D. Oxydation primärer Hydroxylgruppen	332
1. Oxydation von Aldosen zu Uronsäuren	332
2. Oxydation von Aldosen, Ketosen und Alditen	337
3. Andere Verbindungen mit primärer Hydroxylgruppe	341
E. Theoretisches	343
1. Betrachtungen zum Mechanismus	343
2. Selektivitätsregeln	349
Literatur	370

A. Allgemeines

1. Einleitung

Im Jahre 1845 erschien eine Veröffentlichung von *Döbereiner* mit dem Titel „Neue Beiträge zur chemischen Dynamik des Platins“, in welcher zum ersten Mal beschrieben wurde, daß Platin die Oxydation einer Substanz durch Luftsauerstoff katalysiert ¹⁾. *Döbereiner* fand,

„daß der Platinschwamm bei gewöhnlicher Lufttemperatur weder auf den Weinalkohol, noch auf den Holzgeist reagiert, daß er aber alsbald zu einer energischen Thätigkeit angeregt wird, wenn man ihn gleichzeitig mit einer concentrirten Auflösung von Ätzkali oder Ätznatron in Berührung setzt“.

Als Oxydationsprodukte des Holzgeists (Methanol) wies er Kohlendioxid und Wasser nach.

Die Oxydation von Zimtalkohol durch Luftsauerstoff zu Zimtaldehyd in Gegenwart von Platin hat 1855 *Strecker* beschrieben ²⁾. Von *Gorup-Besanez* ³⁾ und *Dafert* ⁴⁾ untersuchten die Einwirkung von Platinmohr auf D-Mannit in wäßriger Lösung bei Zutritt von Luft. Als Reaktionsprodukte fanden sie reduzierende Substanzen und eine Säure, die sie als D-Mannose bzw. D-Mannonsäure ansprachen. Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen beobachtete *Grimeaux* 1887 die Bildung von Glycerinaldehyd aus Glycerin ⁵⁾.

In einer Reihe von Veröffentlichungen aus den Jahren 1912 bis 1921 untersuchte *H. Wieland* die Oxydation von Alkoholen und Aldehyden in wäßriger Lösung mit Palladiumschwarz und Luftsauerstoff, wobei als Reaktionsprodukte Aldehyde bzw. Carbonsäuren entstanden ⁶⁻⁹⁾. *Wieland* deutete diese Reaktion als Dehydrierung, bei der das Platin den Wasserstoff des Alkohols bzw. Aldehyds aktiviert. (Näheres siehe Abschnitt E 1.) Diese Untersuchungen hatten zum Ziel, Modellreaktionen von biologischen Dehydrogenase-Systemen zu entwickeln. Sie gaben daher noch nicht den Anstoß dafür, die katalytische Oxydation zu einer präparativ brauchbaren Methode auszubauen.

Neue Impulse erhielt die katalytische Oxydation am Platinkontakt, als *Heyns* 1936 zeigen konnte, daß L-Sorbose selektiv zu L-xylo-Hexulonsäure oxydiert wird, die ihrerseits leicht in L-Ascorbinsäure umgewandelt werden kann ¹⁰⁾. Diese Arbeiten wurden 1947 fortgesetzt ¹¹⁾ und dann systematisch auf verschiedene Substanzklassen ausgedehnt.

Bald zeigte sich, daß am Platinkontakt nicht nur Ketosen in Ketoaldonsäuren, sondern auch Aldosen in Aldonsäuren übergeführt werden können ^{12, 13)}. 1950 erschien die erste Veröffentlichung über die Darstellung einer Uronsäure durch katalytische Oxydation einer geeignet blockierten Aldose ¹⁴⁾. Aus den Versuchsergebnissen ließ sich die *Regel* ableiten, daß primäre Hydroxylgruppen und Aldehydgruppen bevorzugt vor sekundären Hydroxylgruppen oxydiert werden.

Eine wesentliche Erweiterung erfuhr die Methode, als *Heyns* und *Paulsen* 1953 beim myo-Inosit zeigen konnten, daß mit Hilfe der katalytischen Oxydation sekundäre Hydroxylgruppen stereochemisch selektiv oxydierbar sind ¹⁵⁾. Es folgte dann die Übertragung des Verfahrens von den Cycliten auf den Heteroring der Glykopyranoside ¹⁶⁾, wobei sich

für beide Substanzklassen die Selektivitätsregel ergab, daß axiale Hydroxylgruppen bevorzugt vor äquatorialen oxydiert werden.

In den letzten Jahren wurden durch Heyns u. Mitarb. die Untersuchungen auf die Ringsysteme des Cyclohexens und Tetrahydrofurans sowie auf Bicyclen vom Typ [3,3,0], [3,2,1] und [2,2,1] ausgedehnt, wobei weitere Selektivitätsregeln abgeleitet werden konnten. So ergab sich bei den möglichen H1- und 1H-Konformeren an Sechsring-Halbsesselstrukturen folgende Reihe für die katalytisch-oxydative Angreifbarkeit von Hydroxylgruppen:

quasi-axiales OH > quasi-äquatoriales OH mit vicinaler axialer OH-Gruppe > quasi-äquatoriales OH mit vicinaler äquatorialer OH-Gruppe > axiales OH > äquatoriales OH.

Ähnliche Reihen mit abfallender Oxydationsgeschwindigkeit ließen sich bei bicyclischen Verbindungen vom oben erwähnten Typ aufstellen. Insbesondere zeigte sich, daß endo-ständige OH-Gruppen leichter als exo-ständige oxydierbar sind. Weitere stereochemisch bedingte Regeln, die sich bei der Untersuchung dieser Gruppe ergaben, werden im Abschnitt C eingehender auseinandergesetzt.

Während die theoretische Seite der katalytischen Oxydation am Platinkontakt immer noch wenig erforscht ist, hat sich das Verfahren in den letzten zwanzig Jahren zu einer *vielseitig anwendbaren präparativen Methode* entwickelt. Wegen der hohen Selektivität eignet sich das Verfahren, vor allem auf dem Kohlenhydrat-Gebiet, zur präparativen Darstellung zahlreicher empfindlicher Substanzen, die auf anderem Wege schwer zugänglich sind. Besonders für die Gewinnung von Uronsäuren ist die katalytische Oxydation zu einer Standardmethode geworden. Vorteile der Methode sind neben der hohen Selektivität ferner die milden Reaktionsbedingungen und die leichte Isolierbarkeit der Reaktionsprodukte nach Entfernung des Katalysators. Erste Übersichtsberichte über die katalytische Oxydation erschienen in den Jahren 1957—1962 ¹⁷⁻¹⁹).

2. Reaktionsbedingungen der katalytischen Oxydation

Das experimentelle Material zeigt, daß nur solche *Katalysatoren* für die Oxydation von Alkoholen und Aldehyden in Lösung mit Sauerstoff als Wasserstoffakzeptor wirksam sind, die Pt oder Pd enthalten. Beide Metalle sind in verschiedenen Formen als Kontakte eingesetzt worden. Ganz allgemein gilt, daß Platin-Katalysatoren wesentlich wirksamer sind als solche mit Palladium.

In der Literatur wird sehr häufig ein Pt/C-Katalysator genannt, wie er auch bei katalytischen Hydrierungen mit H₂ schon lange benutzt wird.

Für die katalytische Oxydation besonders geeignete Formen erhält man, wenn das Pt aus wäßriger Lösung mit H_2 , Formaldehyd oder Hydrazinsulfat auf der Aktivkohle niedergeschlagen wird. Man bekommt so einen Katalysator mittlerer Aktivität, wobei es allerdings schwierig ist, den Aktivitätsgrad präparativ zu reproduzieren. Günstig ist ein Gehalt von 5–10% Pt. Katalysatoren mit geringeren Pt-Gehalten sind anfälliger gegenüber Kontaktgiften. Der Pt/C-Katalysator ist besonders geeignet zur Oxydation von primären Alkoholen und von Aldehyden zu den Carbonsäuren. Besonders Substanzen, die leicht einer weitergehenden Oxydation unterliegen, können damit in guten Ausbeuten umgesetzt werden. Bei der Oxydation von niederen Alkoholen als Modellsubstanzen ²⁰⁾ und bei der Darstellung von z. B. D-Glucuronsäure ²¹⁾ soll die Abscheidung des Pt auf der Kohle mit Formaldehyd den wirksamsten Katalysator liefern.

Als außerordentlich wirksam hat sich der *Katalysator nach Adams* erwiesen, der durch Reduktion von PtO_2 mit H_2 hergestellt wird. Er läßt sich in besser reproduzierbaren Qualitäten gewinnen als ein Pt/C-Katalysator, obgleich die Aktivitätsschwankungen bei Oxydationen mit Sauerstoff meistens größer sind, als bei der Verwendung bei Hydrierungen. Der frisch hergestellte Katalysator zeigt die größte Aktivität, die beim Aufbewahren unter Wasser noch ca. 1 Woche erhalten bleibt, dann aber abfallen soll ²²⁾. Nach anderen Autoren ^{23, 24)} kann ein lange Zeit mit hoher Aktivität haltbarer Adams-Katalysator durch Aufbewahren des frischen Präparats über P_2O_5 im Exsiccator gewonnen werden. Das Entfernen von gelöstem H_2 durch Evakuieren des Exsiccators scheint sich günstig auf die Aktivität auszuwirken ²⁵⁾. Adams-Katalysator kann bei Abwesenheit von Kontaktgiften mehrmals hintereinander für Oxydationen benutzt werden, wenn er gut gewaschen wird (z. B. mit HCl und Methanol ²⁶⁾). Er wurde mit gutem Erfolg bei der Oxydation von sekundären Alkoholen zu den Ketonen eingesetzt. Die Ausbeuten bei der Oxydation von schwerer angreifbaren Glycosiden zu den entspr. Uronsäuren im pH-Bereich 7–8 sind bei Verwendung von Adams-Katalysator höher als bei Pt/C-Katalysatoren ^{25, 27, 28)}. Im allgemeinen verlaufen die Oxydationen mit Adams-Katalysator schneller. Ein weiterer mit Erfolg angewendeter Pt-Kontakt benutzt Al_2O_3 als Trägermaterial mit 0.5% Pt als aktivem Bestandteil ^{29, 30)}. Dieser Katalysator scheint für kontinuierliche Führung der Oxydation geeignet zu sein. Dabei wird die Substratlösung und der Sauerstoff im Gegenstrom durch die Kontaktsäule geleitet.

In geringerem Maße wurden bisher *Pd-Katalysatoren* für die katalytische Oxydation herangezogen. Beschrieben wird die Oxydation von L-Glucosamin zur L-Glucosaminsäure und von Glucosamin-6-phosphat ³²⁾ zur Säure unter Verwendung eines Pd/C-Katalysators. Glykol konnte

damit zu Glykolsäure umgesetzt werden³³⁾. Auch CaCO_3 und BaSO_4 wurden als Trägermaterialien eingesetzt^{34, 35)}. Offenbar bringen diese Katalysatoren keine Vorteile gegenüber Pt-Katalysatoren. Nur sehr leicht oxydable Alkohole und Aldehyde sind unter diesen besonders milden Bedingungen zu oxydieren.

Auf die Reaktionsgeschwindigkeit und die Art und Menge des Reaktionsproduktes haben, abgesehen vom Substrat selbst, eine Reihe von Parametern Einfluß. Die wesentlichen sind: Lösungsmittel, Konzentration von Substrat und Katalysator, Temperatur, Druck, Durchmischung der Reaktionspartner und pH-Wert. Ferner wird die Reaktion beeinflußt durch Zusätze, die den pH-Wert während der Reaktion einstellen, Kontaktgifte sowie oberflächenaktive Substanzen, die solche Gifte vor und während der Oxydation binden sollen.

Als *Lösungsmittel* für die Oxydationen kommt in erster Linie Wasser in Frage. Das gilt, sofern eine ausreichende Wasserlöslichkeit gegeben ist, für die Oxydation von primären Alkoholen zu Carbonsäuren, sowie für sekundäre Alkohole und Aldehyde. Gut bewährt haben sich ferner wasserhaltiges Aceton und Aceton/Wasser-Gemische²⁴⁾, Essigester³⁶⁾, Benzin und Chloroform³⁷⁾ für Substanzen, die nicht oder nur schlecht in Wasser löslich sind. Auch Eisessig, Methyläthylketon und Dioxan scheinen für manche Fälle brauchbar zu sein³⁷⁾. Bei der Oxydation primärer Alkohole können bei Verwendung von n-Heptan als Lösungsmittel in hoher Ausbeute die entsprechenden Aldehyde gewonnen werden³⁷⁾. Allerdings sind hierbei die Reaktionsbedingungen sehr genau einzuhalten und bei jeder Substanz neu zu optimieren. Bei der Suche nach neuen Lösungsmitteln ist darauf zu achten, daß diese gegenüber den Oxydationsbedingungen stabil sind. Tetrahydrofuran ist z.B. bei erhöhter Temperatur ungeeignet, weil es teilweise oxydativ zu Butyrolacton und Bernsteinsäure abgebaut wird²⁴⁾. Der analoge Abbau ist bei Dioxan wahrscheinlich.

Die günstigste *Substratkonzentration* für katalytische Oxydationen liegt im Bereich von 1–10%. Häufig konnten, besonders bei schwerer löslichen Verbindungen, auch sehr viel geringere Konzentrationen gewählt werden, ohne die Ausbeute herabzusetzen^{38, 39)}. Bei extrem schwerlöslichen Verbindungen ist auch eine Oxydation in Suspension möglich, wenn das Reaktionsprodukt leichter löslich ist^{38, 40)}. Da bei der Oxydation Wasser gebildet wird, ist bei mit Wasser nicht vollständig mischbaren Lösungsmitteln wie n-Heptan und Essigester wegen der begrenzten Wasseraufnahmefähigkeit nur bei geringen Substanzkonzentrationen ein hoher Umsatz zu erreichen. Inhomogenitäten durch Wasserausscheidung bringen die Reaktion schnell zum Erliegen, weil das Wasser die Katalysatoroberfläche umschließt. In Wasser als Lösungsmittel sind in einigen Fällen wesentlich höhere Konzentrationen erfolg-

reich eingesetzt worden ^{29, 41, 42}). So wurde Glucose in 63%iger wäßriger Lösung zu Gluconsäure und ⁴³) Benzyl- β -cellobiosid in 50%iger Lösung zur entsprechenden Uronsäure umgesetzt ⁴⁴).

Für die Oxydationen werden relativ große *Mengen an Katalysator* benötigt. Je nach Reaktivität des Substrats müssen, bezogen auf die umzusetzende Substanzmenge, 5% bis 100% an Katalysator zugesetzt werden. Es sind auch Beispiele bekannt, bei denen bis zu 1000% Katalysator für eine erfolgreiche Oxydation benötigt wurden (Oxydation von Nucleotiden ⁴⁵). In manchen Fällen ist es günstig, von Zeit zu Zeit neuen Katalysator zur Reaktionslösung zu geben, um eine vorzeitige Inhibierung der Katalyse zu überwinden ³⁸).

Manche Oxydationen laufen schon bei *Zimmertemperatur* ausreichend schnell ab. Besonders bei niederen aliphatischen primären und sekundären Alkoholen in *n*-Heptan oder Aceton als Lösungsmittel sind die Oxydationen bei 20° C oft nach 30 Min. beendet ^{24, 37}). Auch sekundäre Alkohole mit sterisch besonders günstiger Position des zu abstrahierenden Protons (s. u.) verlaufen bei Zimmertemperatur ausreichend schnell (Cyclohexanole u. a.) ^{37, 46}). Um bei mehreren oxydierbaren OH-Gruppen im Molekül Zwischenprodukte der Oxydation zu fassen, ist es zuweilen günstig, bei 20° C zu oxydieren ⁴⁷). In den meisten Fällen jedoch ist eine erhöhte Temperatur, zwischen 40–80° C, erforderlich, um die Reaktionszeit im Bereich einiger Stunden zu halten. Die Verwendung eines Thermostaten ist zweckmäßig. Oxydationen in Wasser können auch im siedenden Wasserbad ausgeführt werden. An einem Beispiel ist eine Oxydation bei noch wesentlich höherer Temperatur erfolgreich ausgeführt worden. Die katalytische Oxydation von β -Phenoxyäthanol in H₂O bei 140° C und 140 atü Luft führte in 86% Ausbeute zur entspr. Säure ²⁹).

Aus der erwähnten Arbeit geht hervor, daß die *Druckerhöhung* sowohl die Reaktionszeit herabsetzt als auch die Ausbeute verbessert. Bei der Oxydation von Mannit unter 3 atü Sauerstoff verschlechtert sich zwar die Ausbeute an Aldose, aber die Ausbeute an Säure stieg an ⁴⁸). Eine Erhöhung des O₂-Partialdruckes hat also offenbar eine Heraufsetzung des Oxydationspotentials zur Folge. Es muß aber im Einzelfall entschieden werden, ob eine Druckerhöhung von Vorteil ist ⁴⁹).

Da es sich bei der katalytischen Oxydation um ein *heterogenes System* handelt, ist eine möglichst große Oberfläche der drei beteiligten Phasen gegeneinander zu erreichen. Seitens des Sauerstoffs bedeutet das eine möglichst feine Verteilung in Form von kleinen Bläschen in der Flüssigkeit. Da die Oberfläche des Katalysators als konstant vorgegeben ist, muß für eine große Strömungsgeschwindigkeit gesorgt werden, um die stationäre Grenzschicht auf der Katalysatoroberfläche klein zu halten. In idealer Weise werden beide Forderungen durch einen schnellaufenden Turbinenrührer (4000 U/min) in Verbindung mit einem Gaseinleitungs-

rohr mit vorgesetzter Fritte oder einer Glaskapillare erfüllt. Der Rührer erzeugt eine genügende Turbulenz, so daß die Gasblasen fein dispergiert werden. Oxydationen, die in dieser Weise durchgeführt werden, sind sehr rasch und vollständig beendet⁵⁰⁾. Häufig ist es von Vorteil, statt Sauerstoff Luft als Oxydationsmittel zu verwenden. Bei größeren Ansätzen wird wegen der rasch freigesetzten Reaktionswärme eine Möglichkeit zur Kühlung notwendig²¹⁾. Zur Oxydation bei niedrigen Temperaturen haben sich besonders Kluysersche Belüftungskolben bewährt, durch deren Bodenfritte Luft gesaugt oder Sauerstoff gepreßt wird, wodurch das Gas sehr fein verteilt wird. Zur zeitlichen Verfolgung der O₂-Aufnahme können mit gutem Erfolg die üblichen Hydrierapparate mit thermostasierten Schüttelenten oder Magnetrührgefäßen verwendet werden.

Bei der katalytischen Oxydation von primären Alkoholen in wäßriger, neutraler oder schwach saurer, ungepufferter Lösung wird neben dem Aldehyd in mehr oder weniger großem Umfang Säure gebildet, die die Oxydation sehr schnell zum Erliegen bringt. Die Aldehydausbeuten sind deshalb nur gering. Bei Zugabe von Alkali, vorzugsweise Hydrogencarbonat zur Einstellung des begünstigten pH-Bereichs von 7 bis 8, wird der Alkohol in guten Ausbeuten in die entsprechende Säure überführt. Auch ein Zusatz von MgO als alkalisierendes Agens konnte mit Erfolg angewendet werden⁴³⁾. Sekundäre Alkohole werden günstigerweise in neutraler oder schwach saurer Lösung oxydiert. In alkalischer oder ammoniakalischer Lösung schreitet die Oxydation über die Ketonstufe unter C—C-Spaltung bis zur Carbonsäure fort. Bei cyclischen Alkoholen gelangt man bis zu den Dicarbonsäuren^{24, 26)}. Bei einfachen Kohlenhydraten findet in Gegenwart von starkem Alkali unter Bildung von CO₂ Abbau der gesamten Kohlenstoffkette statt. So konnte z. B. eine Polyhydroxyalkan-Seitenkette an einem Furanring bis zur Furancarbonsäure abgebaut werden⁵²⁾.

Untersuchungen über *Katalysatorvergiftungen* geben kein einheitliches Bild. H₂S, Mercaptane und tertiäre aromatische Amine (wie Pyridin und Chinolin) wirken allgemein stark hemmend¹¹⁾. Nach einigen Autoren ist Phenol ein starkes Katalysatorgift^{22, 53, 54)}, andere konnten jedoch keine Hemmung feststellen²⁵⁾. Ebenso konnte eine Giftwirkung von Calcium- und Silicationen nur bei einzelnen Oxydationen beobachtet werden³⁷⁾. In mehreren Fällen wurde eine Inhibierung der Oxydation bei Zusatz von (NH₄)₂CO₃ beobachtet^{11, 55)}, während eine Oxydation in ammoniakalischer Lösung gelang⁵¹⁾. Zur Entfernung von eventuellen Katalysatorgiften empfiehlt es sich, vor der Oxydation die Lösung mit Aktivkohle zu rühren.

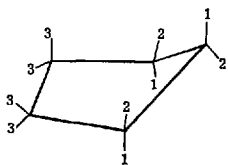
Zu einer allgemeinen Anwendbarkeit der katalytischen Oxydation auf *polyfunktionelle Substanzklassen*, insbesondere solche mit Hetero-

atomen, können aus dem vorliegenden Material einige allgemeine Gesichtspunkte entnommen werden. Doppelbindungen bleiben bei der Oxydation unangegriffen, ihre Konfiguration wird ebenfalls nicht verändert. So konnte z.B. Vitamin A zum Aldehyd all-trans-Retinin oxydiert werden⁵⁶⁾. Sekundäre OH-Gruppen in Allylstellung zu einer Doppelbindung werden bevorzugt zum Keton oxydiert unter Ausbildung eines konjugierten Systems⁵⁷⁻⁵⁹⁾. Dagegen scheint eine sekundäre OH-Gruppe in Homoallyl-Stellung zur Doppelbindung besonders schwer oxydierbar zu sein^{36, 60, 61)}. Es konnte gezeigt werden, daß der Epoxydring gegenüber der Oxydation stabil ist und diese auch nicht beeinflußt⁶²⁾. Von den untersuchten Substanzen mit Heteroatomen werden Halogenverbindungen oxydativ abgebaut. Freie primäre Amine werden zu Iminen dehydriert, die in wäßriger Lösung zu Ketoverbindungen hydrolysiert werden¹⁶⁹⁾ oder in nichtwäßriger Lösung zu Aldiminen weiterreagieren¹⁷⁰⁾. Acylierte primäre Amine sind dagegen beständig^{40, 63-65)}. Sekundäre Amine ergeben Aldimine¹⁷¹⁾. N-Methyl-tert.-Amine werden selektiv zu den entsprechenden N-Formylaminen oxydiert¹⁷¹⁾. Bei cyclischen tertiären Aminen können Lactame gebildet werden^{172, 173)}. Quartäre Ammoniumverbindungen bleiben unangegriffen. Ebenso bleiben Nitro- und Nitrilgruppen erhalten und wirken nicht als Reaktionshemmer⁶⁶⁾. Phosphatester von Monosacchariden und Nucleosiden sind in verschiedenen Beispielen zu den entspr. Carbonsäuren oxydiert worden^{22, 45, 54, 67-71)}.

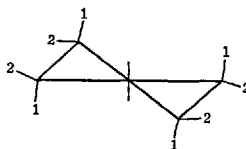
B. Oxydation sekundärer Hydroxylgruppen an monocyclischen Ringsystemen und offenkettigen Verbindungen

1. Fünfringe

Die Konformation des Fünfringes (Cyclopentan- oder Tetrahydrofuranring) ist normalerweise nicht festgelegt. So findet z. B. im unsubstituierten Cyclopentan eine Pseudorotation seiner Methylengruppen um eine Symmetrieebene statt. Zwei bevorzugte Konformationen, die hierbei durch-



Briefumschlag-Form



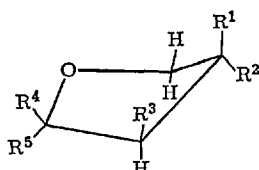
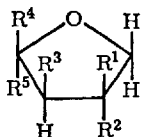
Halbsessel-Form

1 = quasi-axial

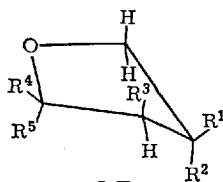
2 = quasi-äquatorial

3 = ekliptische Stellung zu einer Nachbarposition

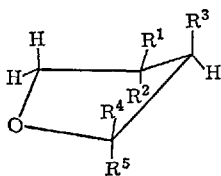
laufen werden, sind die „Briefumschlag“- oder C_8 -Form (engl. *envelope form*) und die „Halbsessel“- oder C_2 -Form (engl. *skew form*). Man unterscheidet hierbei zwischen quasi-axialen und quasi-äquatorialen Substituenten. Ferner gibt es Substituenten, die ekliptisch zu einer Nachbarposition angeordnet sind.



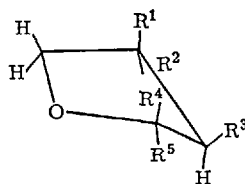
E 3



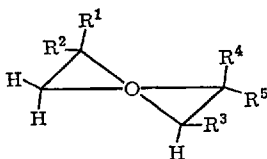
3 E



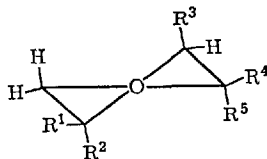
E 4



4 E



H 1



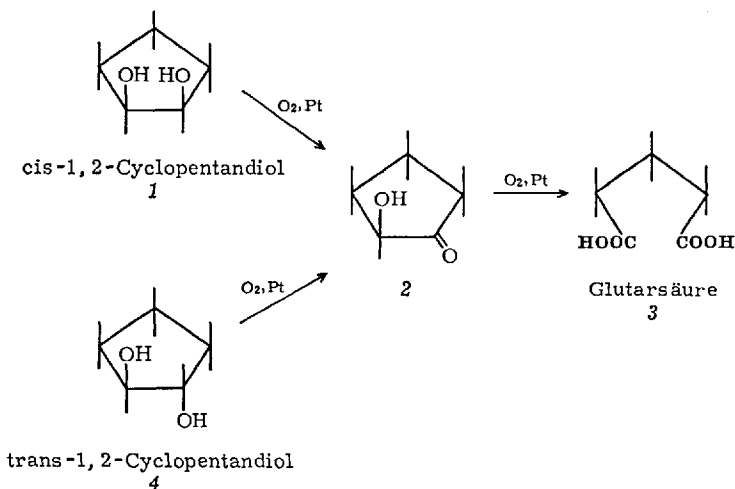
1 H

Tetrahydrofuran: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$

5:	$R^1 = R^3 = OH,$	$R^2 = R^4 = R^5 = H$	
8:	$R^2 = R^3 = OH,$	$R^1 = R^4 = R^5 = H$	
9:	$R^1 = R^3 = OH,$	$R^4 = -CHOH-CH_2OH,$	$R^2 = R^5 = H$
12:	$R^1 = R^3 = OH,$	$R^5 = -CHOH-CH_2OH,$	$R^2 = R^4 = H$
15:	$R^2 = R^3 = OH,$	$R^4 = -CHOH-CH_2OH,$	$R^1 = R^5 = H$
20:	$R^2 = R^3 = OH,$	$R^4 = -CHOH-CH_2OH,$	$R^1 = R^5 = H$
24:	$R^2 = R^3 = OH,$	$R^5 = -CHOH-CH_2OH,$	$R^1 = R^4 = H$

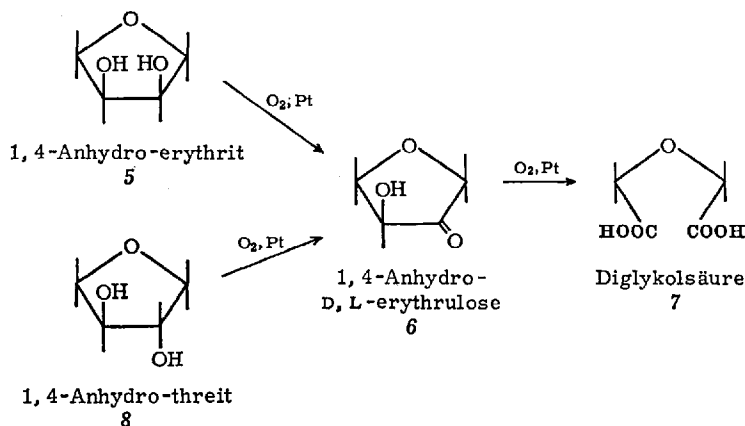
Im *unsubstituierten Tetrahydrofuran* sind im Gegensatz zum Cyclopentan nicht alle Konformationen gleichberechtigt, sondern es sind in der Briefumschlag-Form die Konformationen E 3, 3 E, E 4 und 4 E bevorzugt, in der Halbsessel-Form die Konformationen H 1 und 1 H (siehe Abb.) ⁷³⁾. Bei diesen Konformationen werden durch die Anordnung des Ring-Sauerstoffs ekliptische Stellungen von benachbarten Substituenten vermieden. Ferner dürften die Konformationen energetisch begünstigt sein, in denen möglichst viele Substituenten quasi-äquatorial orientiert sind. In bezug auf die Selektivität der Oxydation wird die Annahme gemacht, daß quasi-axiale Hydroxylgruppen bevorzugt vor quasi-äquatorialen oxydiert werden. Obwohl der Fünfring wesentlich flexibler als der Sechsring ist und daher die Energiebarrieren zwischen den einzelnen Konformationen relativ niedrig sind, hat sich das einfache Modell, wie die Versuchsergebnisse zeigen, als brauchbare Arbeitshypothese zur Deutung der beobachteten Selektivität erwiesen.

Als einfache Modellsubstanzen für fünfgliedrige cyclische Polyole wurden die isomeren *1,2-Cyclopentandiole* und *3,4-Tetrahydrofurandiole* katalytisch oxydiert ⁷²⁾. Bei der Oxydation von *cis*- und *trans*-Cyclopentandiol (1) bzw. (4) wird in erster Stufe ein α -Ketol 2 gebildet, während als Endprodukt unter Aufspaltung des Ringes zwischen C-1 und C-2 Glutarsäure (3) entsteht. Wie sich gaschromatographisch nachweisen läßt, wird das *cis*-1,2-Cyclopentandiol (1) schneller als das *trans*-Isomere 4 oxydiert.



Oxydiert man 1,4-Anhydro-erythrit (*cis*-3,4-Tetrahydrofurandiol) (5) und 1,4-Anhydro-threit (*trans*-3,4-Tetrahydrofurandiol) (8), so entsteht in Analogie zu den Cyclopentandiolen in erster Stufe ein α -Ketol 6 (nur

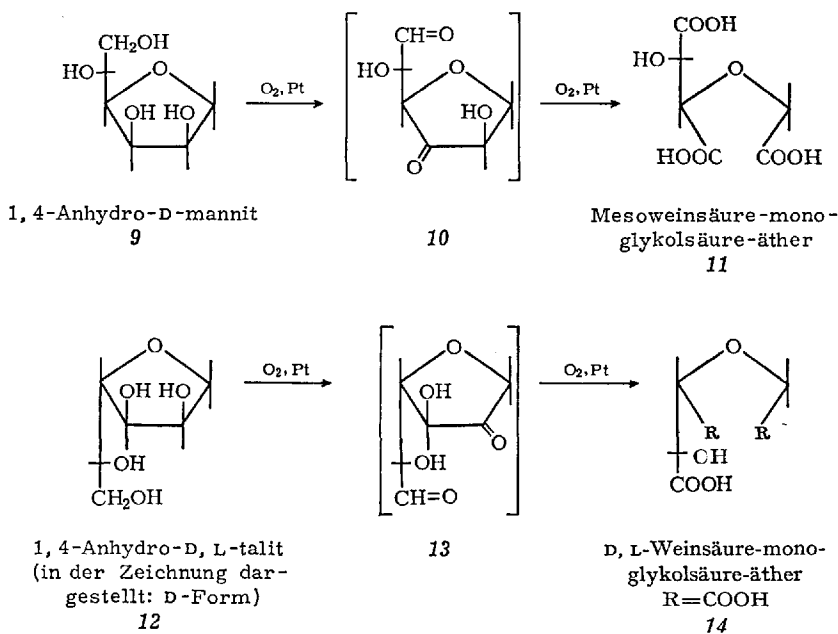
im Fall des cis-Isomeren nachweisbar), das zu Diglykolsäure (7) weiteroxydiert wird. Auch hier wird das cis-Isomere 5 schneller als das trans-Isomere 8 oxydiert.



Die unterschiedliche Oxydationsgeschwindigkeit der cis- und trans-Isomeren läßt sich durch Konformationsbetrachtungen verständlich machen. Während bei den Cyclopentandiolen alle Konformationen des Cyclopentanringes berücksichtigt werden müssen, braucht man bei den Tetrahydrofurandiolen nur die Konformationen E 3, 3 E, E 4, 4 E, H 1 und 1 H in Betracht zu ziehen (siehe Abb.). Unter Anwendung der oben angegebenen Betrachtungsweise auf jede einzelne Konformation läßt sich zeigen, daß die cis-Isomeren 7 bzw. 5 bevorzugt vor den trans-Isomeren 4 bzw. 8 oxydiert werden. Die Oxydationsergebnisse lassen sich hier aber auch wesentlich einfacher erklären: Bei den cis-Isomeren sind die dehydrierbaren Methin-Wasserstoffe für eine katalytische Oxydation leichter zugänglich, da sie im Gegensatz zu den trans-Isomeren keine benachbarte cis-ständige Hydroxylgruppe haben.

Derivate der 3,4-Tetrahydrofurandiole sind die 1,4-Anhydro-hexite, die von Heyns und Alpers katalytisch oxydiert wurden⁷²⁾. Diese Verbindungsklasse ist von Interesse, da sich hier die Möglichkeit anbietet, eine Konkurrenz-Oxydation zwischen der primären und den sekundären Hydroxylgruppen zu studieren. Ferner können die 1,4-Anhydrohexite als Modellsustanzen für die Furanosen aufgefaßt werden.

Die Oxydation von 1,4-Anhydro-D-mannit (9) am Platinkontakt führt zur Bildung von Mesoweinsäure-mono-glykolsäureäther (11), ohne daß eine Zwischenstufe nachgewiesen werden konnte. In analoger Weise entsteht bei der Oxydation von 1,4-Anhydro-D,L-talit (12) D,L-Weinsäure-mono-glykolsäureäther (14).



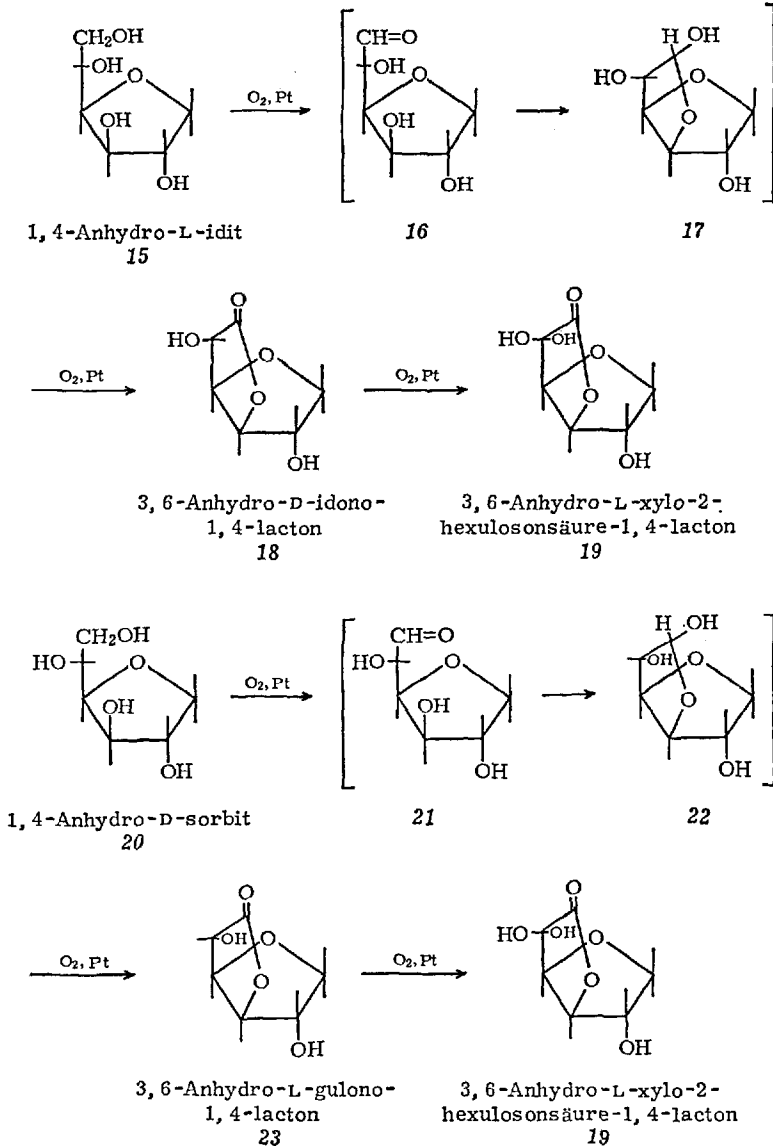
Bei 1,4-Anhydro-D-mannit (9) dürften nach den oben angegebenen Voraussetzungen die Konformationen E 3, 3 E, E 4 und 1 H bevorzugt sein, bei denen jeweils eine der beiden OH-Gruppen im Ring quasi-axial, die andere quasi-äquatorial orientiert ist. Es ist daher wahrscheinlich, daß im ersten Schritt die CH₂OH-Gruppe bis zur Aldehyd-Stufe und eine quasi-axiale OH-Gruppe am Ring (vermutlich an C-3) zur Ketogruppe mit etwa gleicher Geschwindigkeit oxydiert wird. Durch Weiteroxydation der Aldehyd- zur Carboxyl-Gruppe und durch oxydative Ringöffnung des vermutlichen Zwischenprodukts 10 erhält man dann die Tricarbonsäure 11.

Bei 1,4-Anhydro-D,L-talit (12) liegen ähnliche konformative Verhältnisse wie bei 9 vor. Hier sollten die Konformationen E 3, 3 E, 4 E und H 1 energetisch begünstigt sein, bei denen ebenfalls eine OH-Gruppe im Ring quasi-axial, die andere quasi-äquatorial angeordnet ist. Auch hier dürfte daher im Primärschritt die CH₂OH-Gruppe und mit etwa gleicher Geschwindigkeit eine quasi-axiale OH-Gruppe am Ring oxydativ angegriffen werden. Eine Halbacetal- oder Lactonbildung von einem Zwischenprodukt wie etwa 13 kann nicht stattfinden, da die Seitenkette trans-ständig zu den Hydroxylgruppen im Ring angeordnet ist.

Wird 1,4-Anhydro-L-ident (15) 1–1,5 h katalytisch oxydiert, so kann in 60% Ausbeute 3,6-Anhydro-D-idono-1,4-lacton (18) isoliert werden.

Die Weiteroxydation führt zu 3,6-Anhydro-L-xylo-2-hexulosonsäure-1,4-lacton (19).

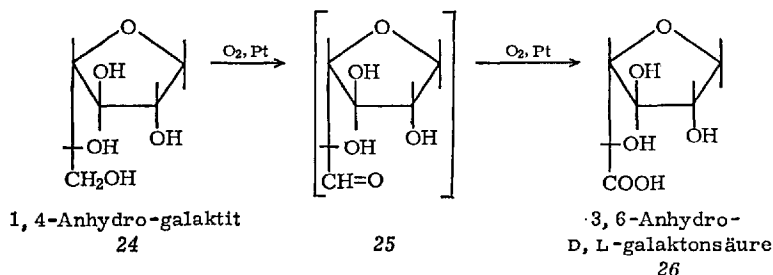
Im Fall von 15 ist anzunehmen, daß die Konformationen E3, 4E und H1 bevorzugt sind, in denen beide OH-Gruppen am Ring quasi-äquatorial orientiert sind und daher einem oxydativen Angriff schwieriger zugäng-



lich sind. Es wird daher zunächst die CH_2OH -Gruppe der Seitenkette zum Aldehyd **16** oxydiert. Bei **16** tritt sofort Halbacetalbildung zu **17** ein, da dieser Ringschluß, wie sich am Modell zeigen läßt, sterisch sehr begünstigt ist. Das Halbacetal **17** wird zum Lacton **18** und dieses weiter zum „Ketolacton“ **19** oxydiert (letztere Reaktion wird im Abschnitt C 1 diskutiert). Daß das Lacton durch Oxydation des Halbacetals entsteht, konnte auf indirektem Wege nachgewiesen werden.

Bei der Oxydation von 1,4-Anhydro-D-sorbit (**20**) entstehen in guten Ausbeuten 3,6-Anhydro-L-gulono-1,4-lacton (**23**) und 3,6-Anhydro-L-xylo-2-hexulosonsäure-1,4-lacton (**19**), wobei die Mengenverhältnisse der beiden Produkte von der Oxydationsdauer abhängen. Der Reaktionsablauf ist dem von **15** völlig analog, da sich die beiden Verbindungen nur durch die Anordnung der sekundären Hydroxylgruppe in der Seitenkette voneinander unterscheiden. Das Endprodukt der Oxydation, das 3,6-Anhydro-L-xylo-2-hexulosonsäure-1,4-lacton (**19**), ist das gleiche wie bei der Oxydation des 1,4-Anhydro-L-idits.

Im Gegensatz zu den bisher untersuchten Verbindungen wurde bei der Oxydation von 1,4-Anhydro-galaktit (**24**) als Hauptprodukt 3,6-Anhydro-D,L-galaktonsäure (**26**) nachgewiesen. Eine oxydative Ringaufspaltung zur Tricarbonsäure oder eine Lactonbildung tritt in nennens-



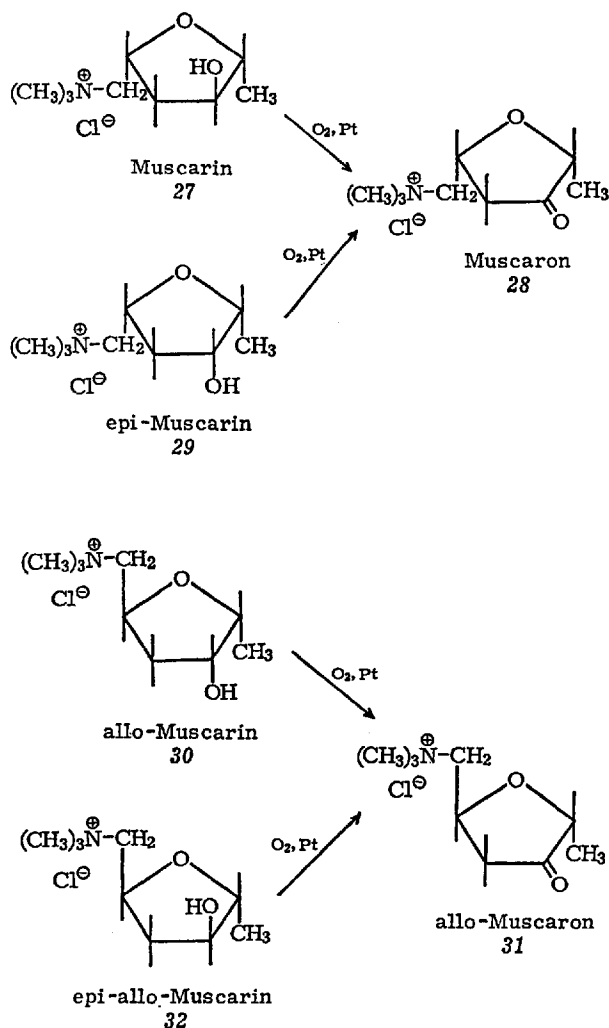
wertem Umfang nicht ein. Bei **24** sind die Konformationen **E3**, **4E** und **H1** energetisch bevorzugt, in denen beide OH-Gruppen am Ring und im Fall von **4E** und **H1** auch die Seitenkette quasi-äquatorial orientiert sind. Es sollte daher zunächst die CH_2OH -Gruppe zu dem als Zwischenprodukt nicht nachweisbaren Aldehyd **25** oxydiert werden, der schnell in die Aldonsäure **26** übergeführt wird. Ein γ -Lacton kann nicht gebildet werden, da die OH-Gruppe an C-3 und die Seitenkette trans-ständig angeordnet sind. Ein δ -Lacton entsteht offenbar deshalb nicht, weil die Seitenkette und die OH-Gruppe an C-2 in den bevorzugten Konformationen quasi-äquatorial angeordnet sind.

Durch die Ermittlung der Oxydation der fünf bzw. sechs 1,4-Anhydrohexite ist auch der Oxydationsverlauf der übrigen acht 1,4-Anhydro-

hexite geklärt, da sich diese von den untersuchten Verbindungen nur durch die Anordnung der OH-Gruppe an C-5 oder durch Zugehörigkeit zur entgegengesetzten Konfigurationsreihe unterscheiden. Für diese Verbindungsklasse läßt sich somit folgende Regel aufstellen:

prim. OH $\approx$ quasi-ax OH > quasi-äq OH, sek. OH in der Seitenkette

Zu den Tetrahydrofuran-Derivaten gehört auch das *Muscarin* und seine Isomeren. Diese Verbindungsklasse wurde von *Eugster* u. Mitarb. katalytisch oxydiert ^{39, 42, 74, 75}. Während die Aminogruppe, da sie als

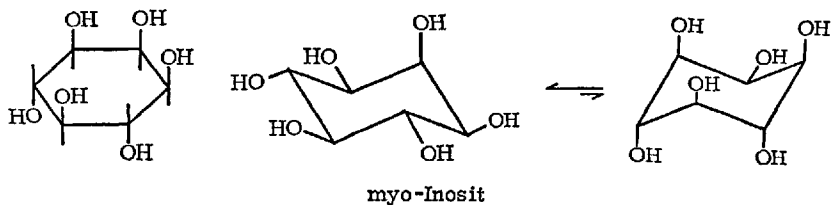


tertiäres Salz vorlag, nicht angegriffen wurde, konnte die Hydroxylgruppe glatt zur Ketogruppe oxydiert werden. Hierbei erhielt man aus Muscarin (27) und epi-Muscarin (28) das Keton Muscaron (29), aus allo-Muscarin (30) und epi-allo-Muscarin (31) das isomere allo-Muscaron (32).

2. Sechsringe

a) Cyclohexan-Gerüst

In der Reihe der Hydroxy-cyclohexane wurde die katalytische Oxydation der Cyclite bzw. Inosite am intensivsten bearbeitet. Inosite liegen normalerweise in der Sesselform vor, wobei diejenige der beiden möglichen Sesselformen bevorzugt wird, in der die meisten Substituenten äquatorial orientiert sind, z. B.:

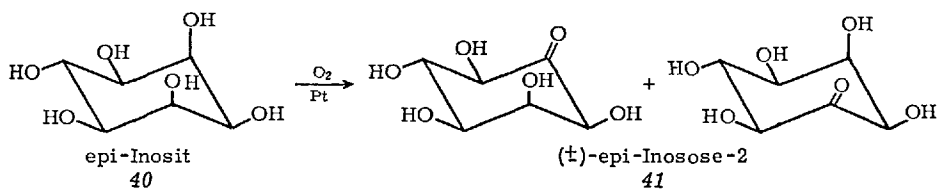
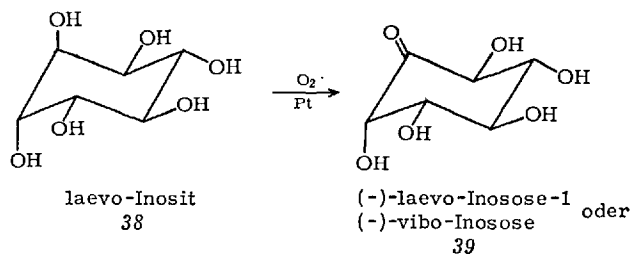
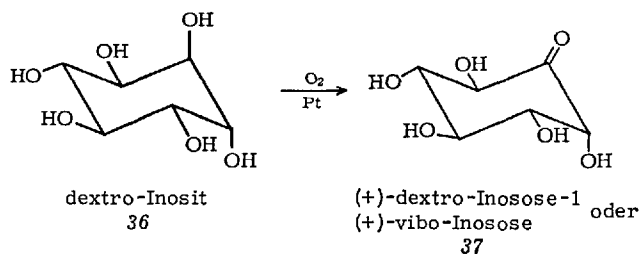
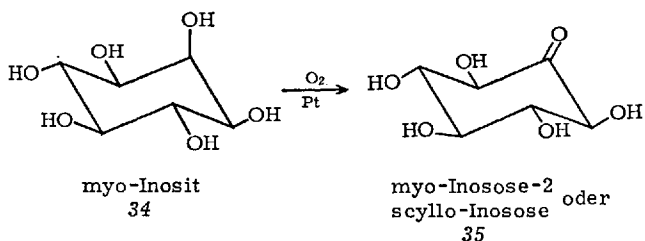
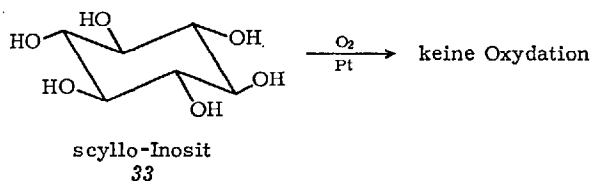


Eingehend wird die Stereochemie der Inosite bei *Angyal* und *Anderson* behandelt, deren Nomenklatur im folgenden verwendet wird ⁷⁶⁾.

Die Oxydation der *unsubstituierten Inosite* wurde von *Post* und *Anderson* ⁴⁹⁾ sowie von *Angyal* ⁷⁷⁾ untersucht. Scyllo-Inosit (33), der keine axialen OH-Gruppen, sondern ausschließlich äquatoriale enthält, kann nicht katalytisch oxydiert werden ⁷⁷⁾. Beim myo-Inosit (34) ist diejenige Sesselform energetisch begünstigt, in der eine Hydroxylgruppe axial und die übrigen fünf äquatorial orientiert sind. *Heyns* und *Paulsen* konnten zeigen, daß nur die axiale Hydroxylgruppe am C-2 angegriffen wird, wobei scyllo-Inosose (35) entsteht ¹⁵⁾. Die Oxydation bleibt auf der Stufe des Monoketons stehen; weiter oxydierte oder Ringspaltprodukte werden nur in sehr geringer Menge gebildet. Es zeigt sich also, daß bei der katalytischen Oxydation der Inosite ähnlich wie bei der bakteriellen Oxydation eine Selektivität vorhanden ist: axiale Hydroxylgruppen werden bevorzugt vor äquatorialen oxydiert.

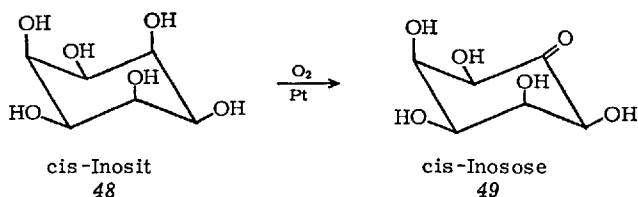
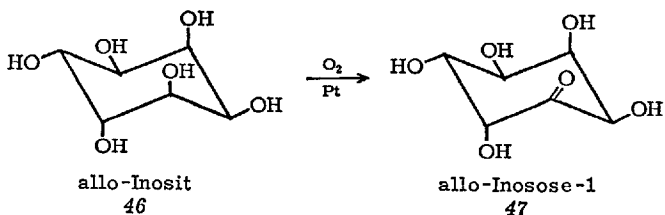
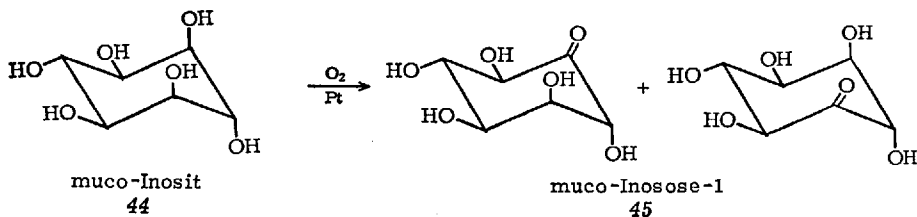
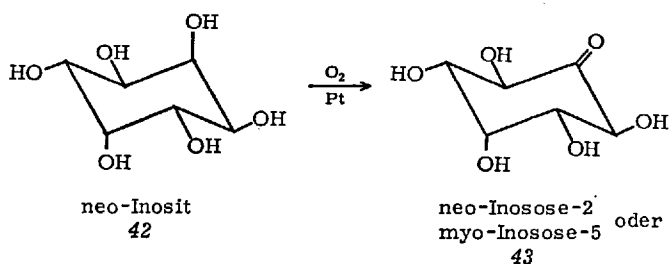
Dextro-Inosit (36), laevo-Inosit (38), epi-Inosit (40) und neo-Inosit (42) bevorzugen eine Sesselform mit zwei axialen und vier äquatorialen Hydroxylgruppen. Bei allen vier Substanzen wird nur eine der beiden axialen Hydroxylgruppen in eine Ketogruppe übergeführt. Die katalytische Oxydation von dextro-Inosit (36) gibt (+)-dextro-Inosose-1 (37), die Oxydation von laevo-Inosit (38) (–)-laevo-Inosose-1 (39) ⁴⁹⁾. Man

erhält eine einheitliche Verbindung, da die beiden axialen Hydroxylgruppen sterisch äquivalent und die beiden möglichen Monoketoprodukte miteinander identisch sind. (Die bakterielle Oxydation dieser Inosite



führt zu einem Diketon.) Die Oxydation von epi-Inosit (40) ergibt racemische ($\pm$)-epi-Inosose-2 (41) ⁷⁷, da die beiden axialen OH-Gruppen zwar äquivalent, aber die Monoketoprodukte nicht mehr miteinander identisch sind. Die katalytische Oxydation von neo-Inosit (42) führt aus den gleichen Gründen wie beim dextro- und laevo-Inosit zu einem einheitlichen Produkt, der neo-Inosose-2 (43) ⁷⁷⁻⁷⁹.

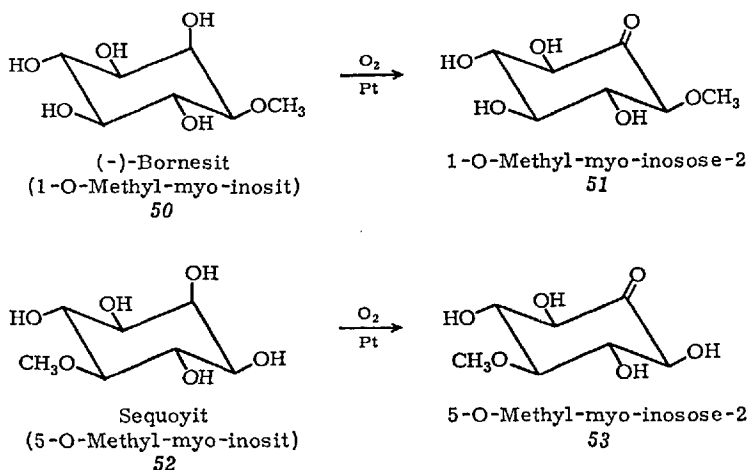
Die katalytische Oxydation von Inositen mit drei axialen Hydroxylgruppen führt ebenfalls nur zur Bildung von Monoketoprodukten. Cis-Inosit (48) ergibt bei der Oxydation eine einheitliche Verbindung, die

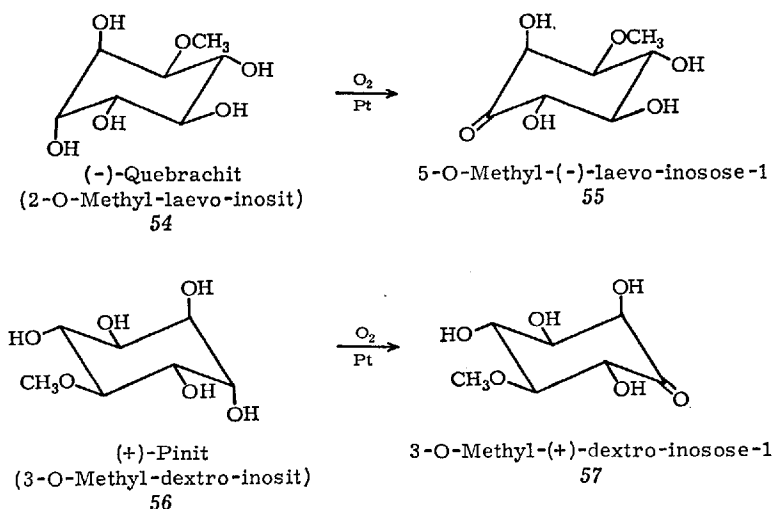


cis-Inosose (49), da die drei axialen Hydroxylgruppen äquivalent und die drei möglichen Monoketoprodukte miteinander identisch sind. Muco-Inosit (44) wird zu muco-Inosose-1 (45), allo-Inosit (46) zu allo-Inosose-1 (47) oxydiert ⁷⁷). In beiden Fällen wird von den drei axialen Hydroxylgruppen nur diejenige angegriffen, die sich zu den anderen beiden axialen Hydroxylgruppen in „ortho“- und in „meta“-Stellung befindet. Diese Bedingungen werden beim muco-Inosit (44) von den beiden axialen Hydroxylgruppen in 1- und 3-Stellung erfüllt; die beiden bei der Oxydation entstehenden Monoketoprodukte stellen ein racemisches Gemisch dar.

Bei der katalytischen *Reduktion* von Inososen mit Platin wird meist die axiale Hydroxylgruppe zurückgebildet. Man kann daher in bezug auf die Stereoselektivität die katalytische Hydrierung als eine Umkehrung der katalytischen Oxydation betrachten. In stark saurer Lösung wird die Carbonylgruppe am Platinkontakt bis zur Methylengruppe reduziert, so daß Quercite entstehen. Die Reduktion mit Natriumamalgam oder Natriumborarat führt dagegen zu einem Gemisch der beiden möglichen Isomeren, oder es wird das Isomere mit äquatorialer Hydroxylgruppe bevorzugt gebildet. Diese Reaktion wird daher häufig benutzt, um die Stellung der bei der katalytischen Oxydation entstandenen Ketogruppe zu ermitteln.

Auch *partiell blockierte Inosite* können oxydiert werden, wenn freie axiale Hydroxylgruppen vorhanden sind. So wurde von *Post* und *Anderson* die katalytische Oxydation einiger O-Methyl-inosite untersucht ⁴⁹). (–)-Bornesit (1-O-Methyl-myoinosit) (50), Sequoyit (5-O-Methyl-myoinosit) (52) ⁴⁹) und Dambonit (1,3-Di-O-methyl-myoinosit) (58) ⁸⁰) wer-

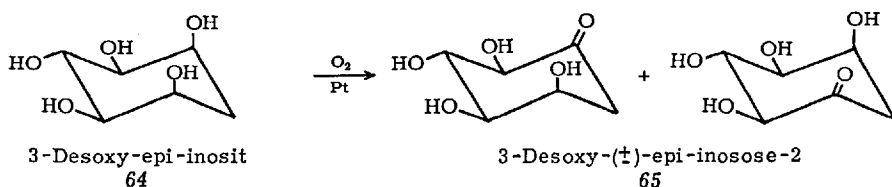
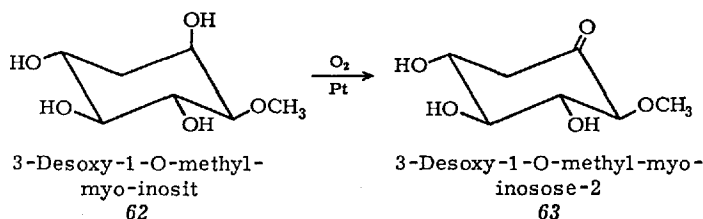
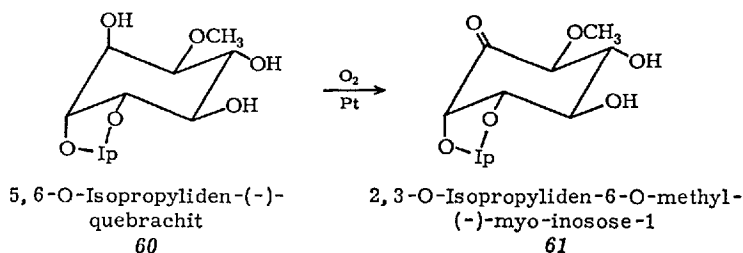
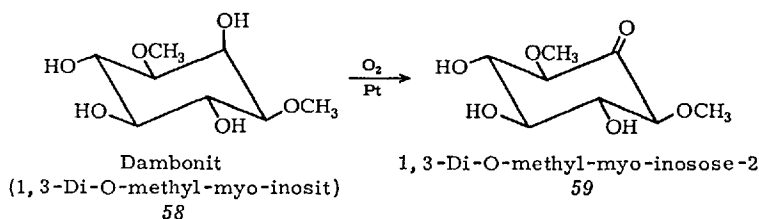




den an der freien axialen Hydroxylgruppe unter Bildung von Derivaten der myo-Inosose-2 oxydiert. Eine sterische Hinderung durch die Methoxyl-Gruppen tritt nicht ein. Interessant sind die Ergebnisse beim (–)-Quebrachit (2-O-Methyl-laevo-inositol) (54) und (+)-Pinit (3-O-Methyl-dextro-inositol) (56) ^{49, 81}. Hier wird nur diejenige der beiden axialen Hydroxylgruppen oxydiert, die sich in „meta“- und „trans“-Stellung zur Methoxyl-Gruppe befindet. Diese Selektivität läßt sich durch eine sterische Hinderung durch die Methoxylgruppe deuten. Ist die meta-ständige Gruppe aber blockiert, wie z.B. im 5,6-O-Isopropyliden-(–)-quebrachit (60) ⁸², dann wird die andere, zur Methoxyl-Gruppe ortho-ständige Hydroxylgruppe angegriffen.

In ähnlicher Weise wie substituierte Inosite reagieren auch *Desoxyinosite*. Beim 3-Desoxy-1-O-methyl-myo-inositol (62) wird wie beim myo-Inositol die axiale Hydroxylgruppe oxydiert ⁴⁹, während beim 3-Desoxy-epi-inositol (64) wegen der Anwesenheit von zwei gleichwertigen axialen Hydroxylgruppen ein Racemat 65 erhalten wird ^{63, 83}.

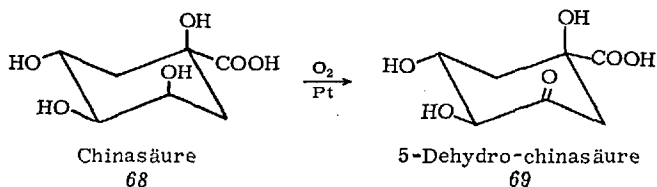
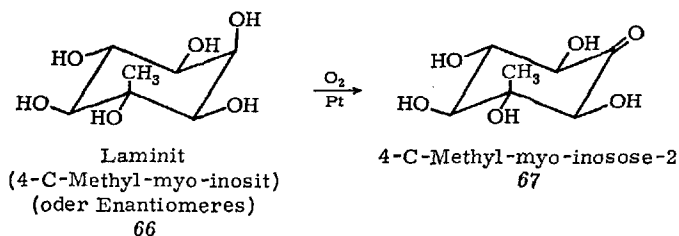
Lindberg und *Wickberg* oxydierten Laminit (4-C-Methyl-inositol) (66) ⁸⁴, wobei wie beim myo-Inositol das 4-C-Methyl-Derivat der myo-Inosose-2 67 gebildet wurde, wie durch Natriumamalgam-Reduktion des Ketoprodukts gezeigt werden konnte. Auf Grund dieses Ergebnisses läßt sich dem Laminit die myo-Konfiguration zuordnen. Als Nebenprodukt (in 7% Ausbeute) wurde eine Inosose unbekannter Struktur gefunden, was darauf schließen läßt, daß die Reaktion nicht streng stereospezifisch verläuft.



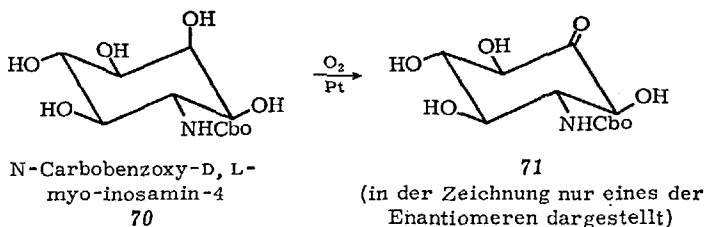
Mit den Desoxy-inositen kann die *Chinasäure* (68) verglichen werden. *Heyns* und *Gottschalk*⁵⁸⁾ sowie *Haslam* u. Mitarb.⁸⁵⁾ konnten Chinasäure (68) zu 5-Dehydro-chinasäure (69) oxydieren, wobei die axiale Hydroxylgruppe am C-Atom 5 in eine Ketogruppe übergeführt wird.

Aminocyclite (Inosamine) lassen sich selektiv oxydieren, wenn man die Aminogruppe durch geeignete Substituenten wie Carbobenzoxy- oder Acetyl-Gruppen schützt.

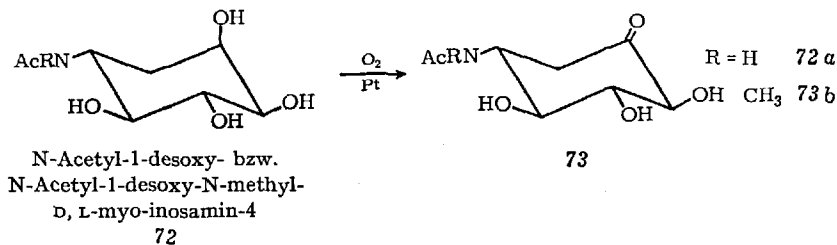
So konnten *Heyns* und *Paulsen* N-Carbobenzoxy-D,L-myo-inosamin-4 (70) zu N-Carbobenzoxy-2-keto-D,L-myo-inosamin-4 (71) oxydieren, wo-



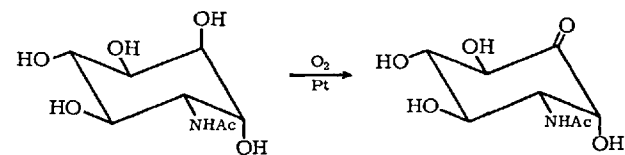
bei nur die axiale Hydroxylgruppe angegriffen wurde ^{86, 87}). Diese Reaktion stellt einen wichtigen Schritt einer Streptamin-Synthese dar.



In ähnlicher Weise wird auch bei N-Acetyl-1-desoxy-myo-inosamin-4 (72a) und N-Acetyl-1-desoxy-N-methyl-myo-inosamin-4 (72b) nur die axiale Hydroxylgruppe in eine Ketogruppe übergeführt ^{68, 88}).



Beim N-Acetyl-D,L-inosamin-1 (74), das zwei axiale Hydroxylgruppen enthält, wird nur die „meta“-ständige Gruppe angegriffen ⁶⁵).



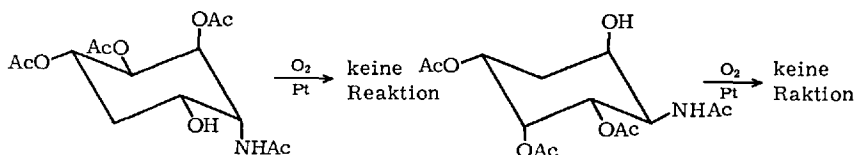
N-Acetyl-d,l-inosamin-1

75

74

(in der Zeichnung nur eines der Enantiomeren dargestellt)

Interessanterweise lassen sich Tetraacetyl-desoxy-inosamine 76–79 mit nur einer freien Hydroxylgruppe nicht oxydieren, sondern man erhält bei dem Versuch einer Oxydation das Ausgangsprodukt zurück ⁶⁴). Die Ursache für dieses Verhalten ist nicht ersichtlich, da nur bei 76 eine bevorzugte Konformation mit freier äquatorialer Hydroxylgruppe vorliegen sollte.

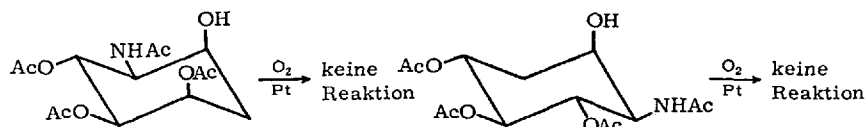


N-Acetyl-4, 5, 6-tri-O-acetyl-
3-desoxy-d,l-inosamin-1

76

N-Acetyl-4, 5, 6-tri-O-acetyl-
3-desoxy-neo-inosamin-1

77



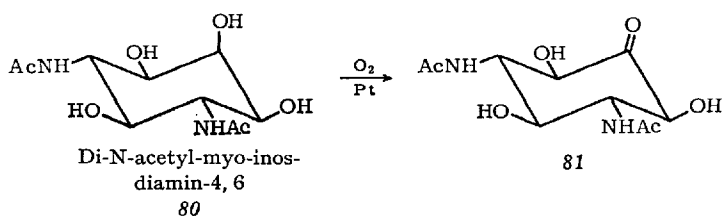
N-Acetyl-4, 5, 6-tri-O-acetyl-
3-desoxy-epi-inosamin-1

78

N-Acetyl-4, 5, 6-tri-O-acetyl-
3-desoxy-myo-inosamin-1

79

Auch für Inosdiamine sind die gleichen Regeln der katalytischen Oxydation gültig, denn bei platin-katalysierter Dehydrierung von Di-N-acetyl-myo-inos-diamin-4,6 wird selektiv die axiale Hydroxylgruppe angegriffen ⁸⁸).



Aus den bei den Inositen gefundenen Oxydationsergebnissen lassen sich folgende *Regeln* für die katalytische Oxydation aufstellen (s. auch Abschnitt E2):

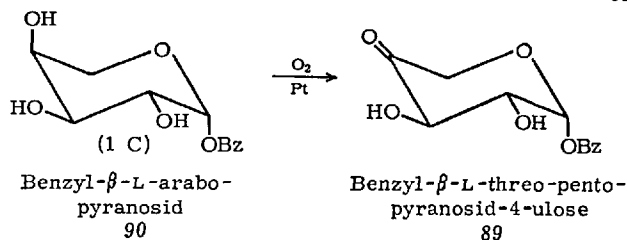
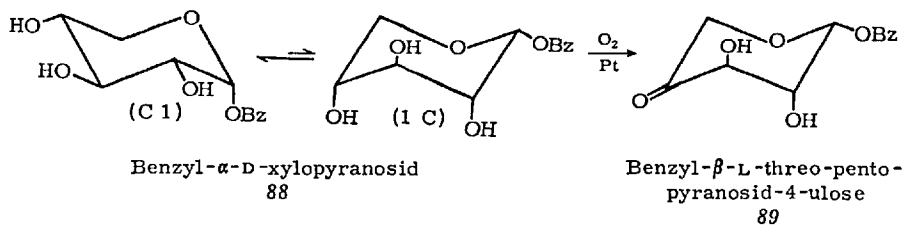
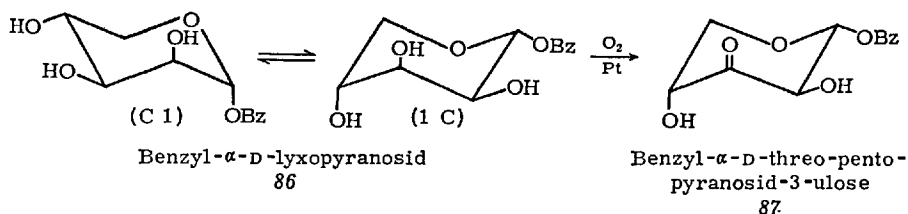
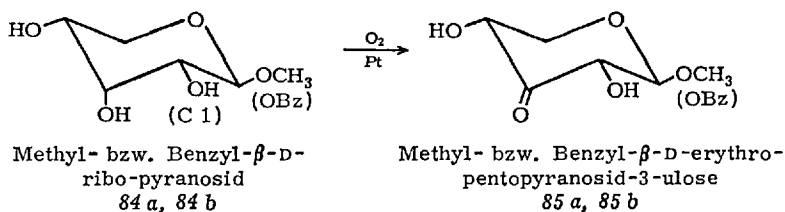
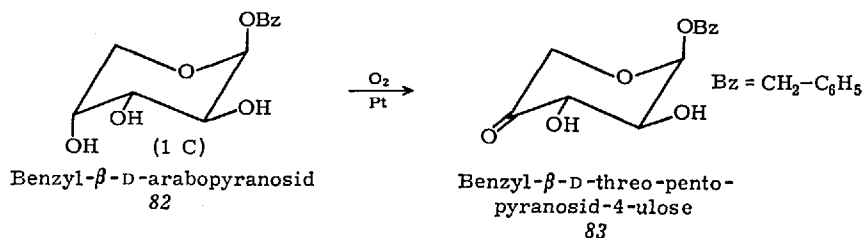
1. Nur die axialen Hydroxylgruppen von Inositen werden katalytisch oxydiert. Die Oxydation ist auch auf Inosit-Derivate mit blockierten Hydroxyl- oder Aminogruppen anwendbar.
2. Die Reaktion bleibt auf der Stufe des Monoketons stehen, auch dann, wenn mehr als eine axiale Hydroxylgruppe im Molekül vorhanden ist.
3. Wenn mehrere nichtäquivalente axiale Hydroxylgruppen vorliegen, wird eine von ihnen selektiv oxydiert.

b) Tetrahydropyran-Gerüst

Auch auf geeignete Polyole des Tetrahydropyran-Ringsystems, das normalerweise eine Sessel-Konformation einnimmt, läßt sich die katalytische Oxydation anwenden. Beispiele bieten die Pyranoside. Es ließ sich bei *Pentopyranosiden* und *6-Desoxy-hexopyranosiden* zeigen, daß die bei den Inositen aufgestellten Oxydationsregeln auch für die Pyranoside gelten. Diese Verbindungen sind für eine Oxydation besonders geeignet, da die leicht oxydierbare Hydroxylgruppe am C-1 durch Glykosidbildung geschützt ist und eine primäre Hydroxylgruppe am C-6 fehlt.

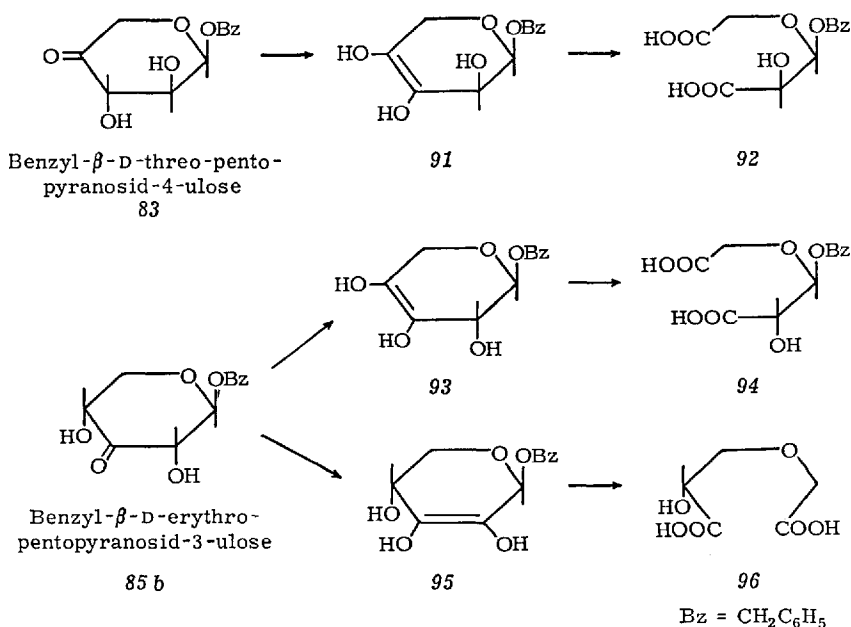
Die katalytische Oxydation der *Benzyl-* und *Methylpentopyranoside* haben Heyns und Lenz untersucht ²⁶⁾. Von den beiden Sesselformen der Alkyl- β -D-arabopyranoside ist die 1C-Form die stabilere ⁸⁹⁾. In dieser Konformation ist die Hydroxylgruppe am C-4 axial orientiert, so daß bei der Oxydation das 4-Ketoprodukt entsteht. Allerdings erhält man im Fall des Methyl- β -D-arabopyranosids ein äußerst labiles, zu Sekundärreaktionen neigendes Oxydationsprodukt. Ein brauchbares Ausgangsprodukt ist dagegen das Benzyl- β -D-arabopyranosid (82), das ein kristallisiertes Ketoprodukt 83 ergibt. — In den Alkyl- β -D-ribopyranosiden liegt bevorzugt die C1-Form vor, in welcher die Hydroxylgruppe am C-3 axial orientiert ist. Die Oxydation des Methyl- β -D-ribopyranosids (84a) ¹⁶⁾ und Benzyl- β -D-ribopyranosids (84b) führt zu den recht empfindlichen, nicht kristallisierbaren Methyl- bzw. Benzyl- β -D-erythro-pento-pyranosid-3-ulosen (85a, 85b).

Bei den Alkyl- α -D-lyxopyranosiden sollten nach *Reeves* sowohl die C1- als auch die 1C-Form im Gleichgewicht vorliegen⁸⁹. Das NMR-Spektrum des Benzyl- α -D-lyxopyranosids (86) spricht für das Überwiegen

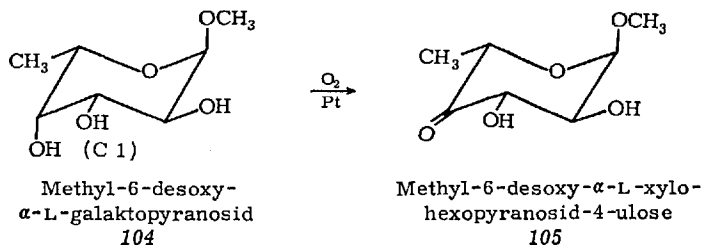
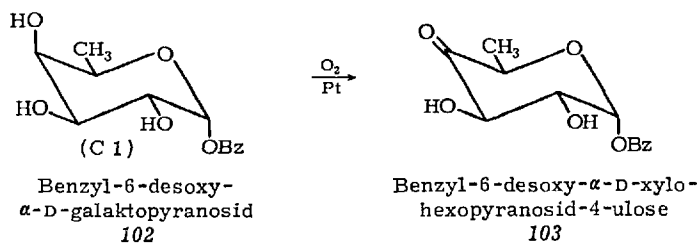
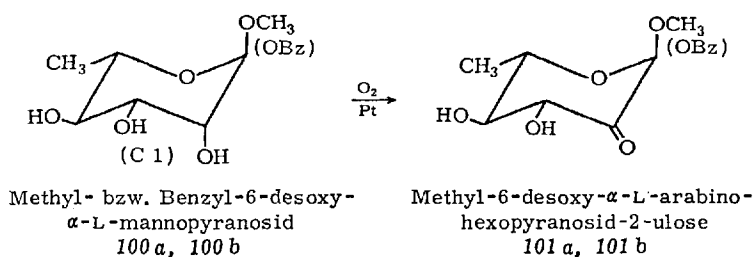
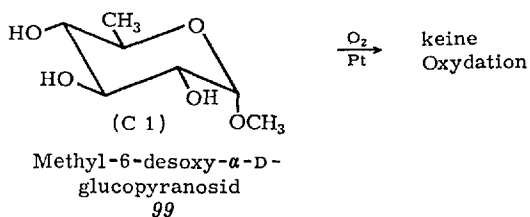
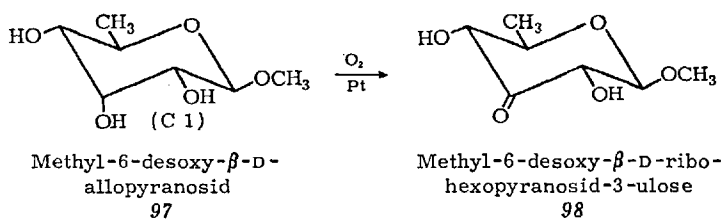


der C1-Form im Gleichgewicht. In der C1-Form ist die Hydroxylgruppe am C-2 axial orientiert, in der 1C-Form dagegen die OH-Gruppen am C-3 und C-4. Überraschenderweise liefert die Oxydation von Benzyl- α -D-lyxopyranosid (86) nur Benzyl- α -D-threo-pento-pyranosid-3-ulose (87). Offensichtlich erfolgt die Oxydation also in der 1C-Form. Von den beiden axialen Hydroxylgruppen wird nur die am C-3 angegriffen. Diese Gruppe ist „meta“- und „trans“-ständig zur Alkoxygruppe am C-1. Ein ähnliches Oxydationsprinzip wurde auch beim (+)-Pinit (56) gefunden ^{49, 81}. Als Grund für diese Selektivität könnte man eine sterische Hinderung der Hydroxylgruppe am C-2 durch die Benzylgruppe annehmen.

Die Xylopyranoside liegen in der C1-Form vor, in welcher alle freien OH-Gruppen äquatorial orientiert sind. Methyl- α - und - β -D-xylopyranosid sollten daher wie scyllo-Inosit (33) nur in geringem Maß oxydativ angegriffen werden. Benzyl- α -D-xylopyranosid (88) läßt sich jedoch, wenn auch langsamer und mit geringerer Ausbeute, oxydieren, wobei selektiv die Hydroxylgruppe am C-4 angegriffen wird. Vermutlich liegt ein geringer Teil des Benzyl- α -D-xylopyranosids (88) in der 1C-Form mit drei axialen Hydroxylgruppen vor, der oxydierbar ist und aus dem Gleichgewicht entfernt wird. Hierfür spricht die erheblich geringere Oxydationsgeschwindigkeit gegenüber den anderen Benzyl-pentopyranosiden. Für die selektive Oxydation am C-4 gibt es einen Analogiefall beim muco-Inosit (44) ⁷⁷. Auch hier wird die mittlere der drei vicinalen



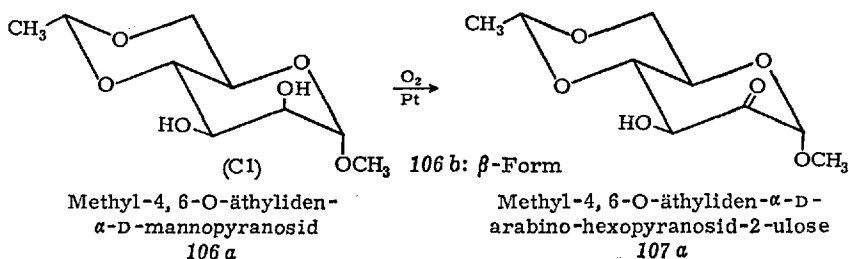
Konfigurations- und Konformationsselektivität bei Oxydationen



axialen Hydroxylgruppen nicht angegriffen. Ferner zeigen die Oxydationsergebnisse des (–)-Quebrachits (54), daß eine axiale Hydroxylgruppe mit benachbarter Alkoxygruppe ebenfalls nicht oxydiert wird, was sich durch eine sterische Hinderung durch die Alkoxygruppe erklären läßt⁴⁹⁾. Das Oxydationsprodukt, Benzyl- β -L-threo-pentopyranosid-4-ulose (89), ist identisch mit dem bei der Oxydation von Benzyl- β -L-arabopyranosid (90) gewonnenen Produkt.

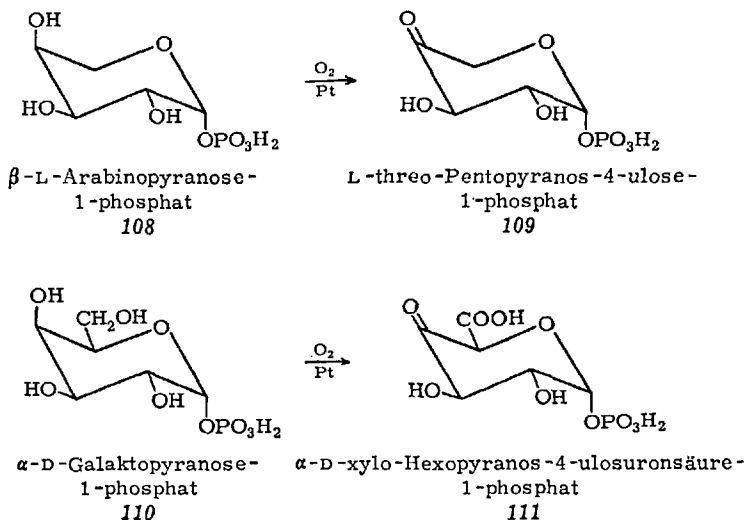
Die katalytische Oxydation der Pentopyranoside in schwach basischer Lösung in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat führt zu einer selektiven C–C-Spaltung zwischen C-3 und C-4. Benzyl- β -D-arabopyranosid (82) und Benzyl- α -D-xylopyranosid (88) liefern unter diesen Bedingungen α -Hydroxy- β -benzyloxy- β -[carboxy-methoxy]-propionsäure (92), Benzyl- β -D-ribopyranosid und Benzyl- α -D-lyxopyranosid die entsprechende diastereomere Dicarbonsäure 94 neben einem kleinen Anteil einer anderen Dicarbonsäure 96, die durch Spaltung zwischen C-2 und C-3 entsteht. Als Primärschritt der Spaltung tritt eine Enolisierung des Ketoglykosids ein.

Die katalytische Oxydation der 6-Desoxy-hexopyranoside wurde von Brimacombe und Cook untersucht^{90, 91)}. Methyl-6-desoxy- β -D-allopyranosid (97) gibt Methyl-6-desoxy- β -D-ribo-hexopyranosid-3-ulose (98), da die OH-Gruppe am C-3 in der bevorzugten C1-Konformation axial orientiert ist. Methyl-6-desoxy- α -D-glucopyranosid (99), das in der C1-Konformation nur äquatoriale Gruppen enthält, ist resistent gegenüber der katalytischen Oxydation. Methyl- und Benzyl-6-desoxy- α -L-mannopyranosid (100a, 100b) besitzen in der C1-Konformation eine axiale OH-Gruppe am C-2 und werden zu Methyl- bzw. Benzyl-6-desoxy- α -L-arabino-hexopyranosid-2-ulose (101a, 101b) oxydiert. Bei der Oxydation von Benzyl-6-desoxy- α -D-galaktopyranosid (102) und Methyl-6-desoxy- α -L-galaktopyranosid (104) erhielten Heyns und Baron⁹²⁾ Benzyl-6-desoxy- α -D-xylo-hexopyranosid-4-ulose (103) und Methyl-6-desoxy- α -L-xylo-hexopyranosid-4-ulose (105), da in der C1-Konformation die OH-Gruppe am C-4 axial steht.



Lindberg, Brimacombe et al.⁴¹⁾ untersuchten Methyl-4,6-O-äthyliden- α - und - β -D-mannopyranosid (106a, 106b), wobei nur die axiale OH-Gruppe am C-2 unter Bildung von Methyl-4,6-O-äthyliden- α - bzw. - β -D-arabino-hexopyranosid-2-ulose (107a, 107b) oxydiert wird.

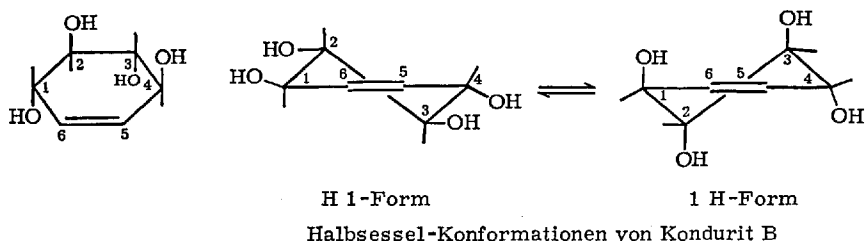
Zur Blockierung der OH-Gruppe am C-1 kann auch der Phosphat-Rest verwendet werden, allerdings sind die Ausbeuten dann gering. So oxydierten Stroud und Hassid β -L-Arabinose-1-phosphat (108) und α -D-Galaktose-1-phosphat (110)⁶⁷⁾, wobei jeweils die axiale OH-Gruppe am C-4 angegriffen wurde, beim α -D-Galaktose-1-phosphat außerdem auch die primäre OH-Gruppe am C-6 (siehe auch Abschnitt D 1). Die Versuche zeigen, daß für die katalytische Oxydation von Tetrahydropyran-Derivaten die gleichen Regeln wie für die Cyclohexan-Derivate gelten (näheres siehe Abschnitt E 2).



c) Cyclohexen-Gerüst

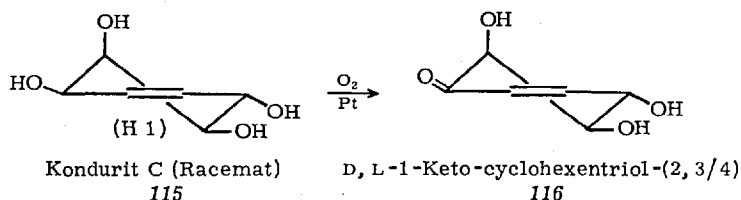
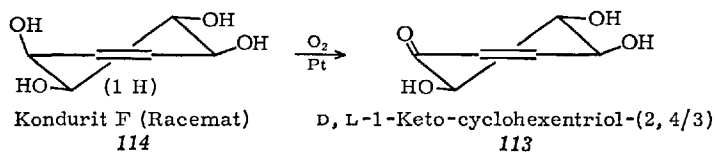
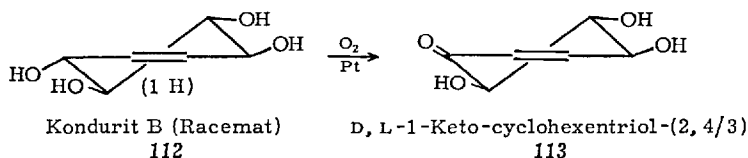
Verbindungen vom Typ des Cyclohexens liegen in einer Halbsessel-Konformation vor. Diese ist dadurch gekennzeichnet, daß vier der sechs Ring-Kohlenstoffatome in einer Ebene liegen, während zwei (benachbarte) C-Atome aus der Ebene herausragen⁹³⁾. Für jedes Cyclohexen-System sind grundsätzlich zwei räumliche Einstellungen der Halbsesselform möglich, die als H1 und 1H bezeichnet werden. Geht man von der Sesselform des Cyclohexans auf die Halbsesselform des Cyclohexens über, so bleiben die Substituenten an den beiden von der Doppelbindung entferntesten C-Atomen unverändert axial bzw. äquatorial, während die

Substituenten an den zur Doppelbindung benachbarten C-Atomen ihre Stellung relativ zum Ring ändern, so daß sie als quasi-axial bzw. quasi-äquatorial bezeichnet werden. Ein Beispiel ist der Kondurit B:

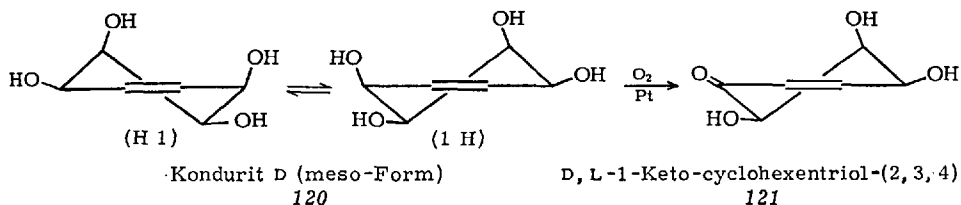
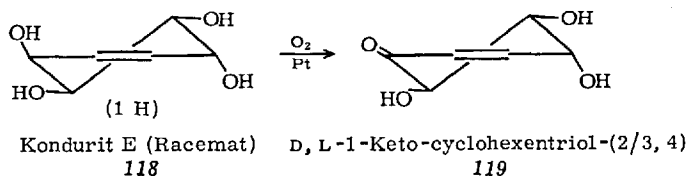
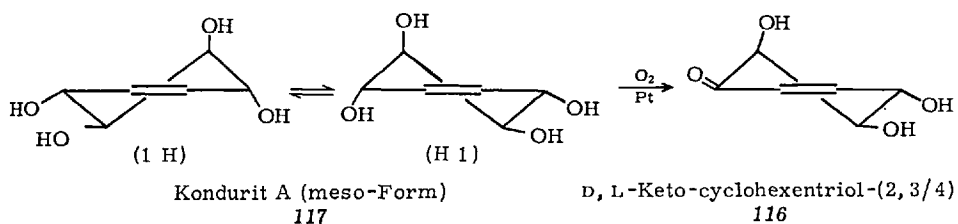


In der H1-Form sind die OH-Gruppen an C-2 und C-3 äquatorial orientiert, an C-1 und C-4 dagegen quasi-äquatorial, während die Hydroxylgruppen in der 1H-Form an C-2 und C-3 axial, an C-1 und C-4 quasi-axial ausgerichtet sind.

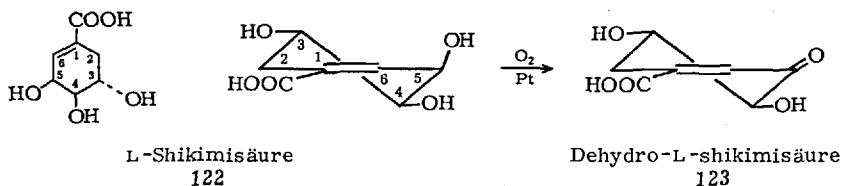
Die *Kondurite* (1,2,3,4-Tetrahydroxy-cyclohexene) eignen sich, wie *Heyns, Gottschalk* und *Paulsen* zeigten, besonders gut zum Studium der Selektivität der katalytischen Oxydation⁵⁷⁾. Kondurit B (112) liegt bevorzugt in der 1H-Form mit zwei äquatorialen und zwei quasi-äqua-



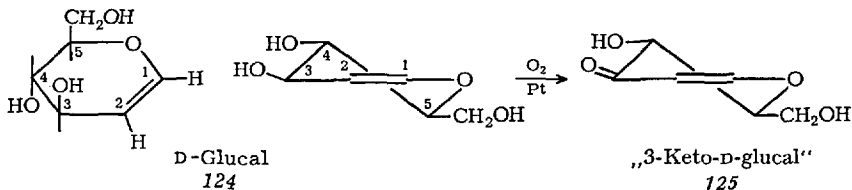
torialen OH-Gruppen vor. Bei Oxydation am Platinkontakt wird eine der beiden quasi-äquatorialen OH-Gruppen unter Bildung eines Monoketoprodukts *113* angegriffen. Das gleiche Oxydationsprodukt erhält man vom Kondurit F (*114*) aus; diese Substanz besitzt eine quasi-axiale OH-Gruppe an C-1, die bevorzugt vor der quasi-äquatorialen an C-4 oxydiert wird. Bei der katalytischen Oxydation des Kondurit C (*115*) wird die quasi-äquatoriale OH-Gruppe an C-1 oxydativ angegriffen, dagegen nicht die axiale OH-Gruppe an C-2 und die quasi-äquatoriale an C-4. Das gleiche Oxydationsprodukt *116* erhält man durch Oxydation von Kondurit A (*117*). Bei diesem Kondurit besitzen beide Halbsessel-Formen gleiche Stabilität, so daß ein Gleichgewicht besteht, in welchem die OH-Gruppen an C-1 und C-4 in axialer Stellung oxydiert werden. Kondurit E (*118*) enthält zwei quasi-axiale OH-Gruppen, wovon eine bei der katalytischen Oxydation angegriffen wird. Kondurit D (*120*) schließlich liegt wieder in einem Konformationsgleichgewicht vor, mit je einer axialen, äquatorialen, quasi-axialen und quasi-äquatorialen OH-Gruppe. Hier- von wird nur die quasi-axiale Gruppe unter Bildung eines Monoketo- produktes *121* angegriffen. Alle Kondurite werden sehr schnell oxydiert.



Ferner wurde die katalytische Oxydation von *L*-Shikimisäure (122) ⁵⁸⁾ und von *D*-Glucal (124) ⁵⁹⁾ untersucht. Beide Verbindungen liegen in der Halbsesselform vor. *L*-Shikimisäure (122) wird unter Angriff der quasi-axialen OH-Gruppe an C-5 in Dehydro-*L*-shikimisäure (123) übergeführt.



D-Glucal (124) liegt in der Halbsesselform vor, in welcher die CH_2OH -Gruppe und die OH-Gruppe am C-4 äquatorial stehen. Abgesehen von Carbonsäuren und 2-Desoxy-*D*-glucose als Nebenprodukten erhält man als Oxydationsprodukt „3-Keto-*D*-glucal“ (125). Bei der Bildung dieser Substanz wird demnach nicht die primäre OH-Gruppe, sondern nur die quasi-äquatoriale OH-Gruppe an C-3 angegriffen, während Aldohexopyranoside allgemein unter Oxydation der CH_2OH -Gruppe in Uronsäuren übergeführt werden.



Die Ergebnisse zeigen, daß auch bei Polyolen vom Cyclohexen-Typ die Oxydationsprodukte auf der Stufe der Monoketo-Verbindung abgefangen werden können. Allylständige, d.h. quasi-axiale und quasi-äquatoriale Hydroxylgruppen werden bevorzugt vor anderen OH-Gruppen oxydiert. Quasi-axiale OH-Gruppen werden vor quasi-äquatorialen angegriffen. Bei quasi-äquatorialen OH-Gruppen besteht eine weitere Differenzierung: Gruppen, die einer axialen OH-Gruppe benachbart sind, werden leichter angegriffen als solche mit benachbarter äquatorialer OH-Gruppe. Es läßt sich also bei Verbindungen dieses Typs folgende Reihenfolge für die Oxydierbarkeit der OH-Gruppen aufstellen:

OH quasi-axial > OH quasi-äquatorial mit vicinaler axialer Hydroxylgruppe > OH quasi-äquatorial mit vicinaler äquatorialer Hydroxylgruppe > OH axial > OH äquatorial.

Die leichte Oxydierbarkeit der Kondurite dürfte nicht nur durch die sterische Anordnung der Hydroxylgruppen bedingt sein, sondern die vorliegende Allylstellung und die Ausbildung eines konjugierten Systems werden bei der Dehydrierung ebenfalls eine Rolle spielen. Die Bevorzugung quasi-axialer vor quasi-äquatorialen OH-Gruppen dürfte dagegen auf sterische Gründe zurückzuführen sein.

3. Offenkettige Verbindungen

Bei der katalytischen Oxydation von offenkettigen, sekundären Alkoholen ist nur ein geringer Grad an Stereoselektivität zu erwarten, was die präparative Anwendung der Methode auf diese Verbindungen einschränkt. Es liegen auch nur eine geringe Anzahl von Beobachtungen vor, die sich auf diesen Verbindungstyp beziehen. *Heyns* und *Blazejewicz*³⁷⁾ haben eine Reihe niederer aliphatischer sekundärer Alkohole in n-Heptan bei Zimmertemperatur mit Adamskatalysator oxydiert. Auch in Wasser, Dioxan und Benzin wurden die Ketone in guten Ausbeuten erhalten. Ein qualitativer Zusammenhang zwischen Konstitution und Reaktionsgeschwindigkeit wird in der Tabelle angegeben. Da Ausbeute an Oxydationsprodukt und Reaktionszeit verknüpft sind, ist in der Tabelle außer diesen beiden Größen ein sog. Reaktionswert *K* angegeben, der folgendermaßen definiert ist:

$$K = \frac{\text{Ausbeute}}{(\text{Reaktionsdauer})^{1/2}}$$

K hat die Bedeutung einer Geschwindigkeitskonstanten. Es wird also ein quadratischer Zusammenhang zwischen Ausbeute und Reaktionszeit angenommen, d.h. die Oxydationskurven werden als Parabeln behandelt, was in grober Näherung in vielen Fällen experimentell zu beobachten ist²⁴⁾.

Tabelle

Alkohol	Temp.	Dauer	Ausb.	K
Propanol-2	17 °C	0,5 Std	91 %	130
n-Pentanol-2	17 °C	1 Std	77 %	77
n-Hexanol-2	17 °C	6 Std	56 %	23
n-Octanol-2	20 °C	96 Std	80 %	0,8
n-Pentanol-3	16 °C	5,5 Std	71 %	30
n-Hexanol-2	20 °C	24 Std	75 %	15
4-Methyl-n-pentanol-2	20 °C	26 Std	56 %	11

In der Reihe der *n*-Alkanole-2 nimmt mit steigender Kettenlänge die Reaktionsgeschwindigkeit ab. Der Vergleich zwischen den Reaktionswerten von *n*-Pentanol-2 und *n*-Pentanol-3 läßt weiter vermuten, daß symmetrische Dialkylcarbinole langsamer oxydiert werden als die *n*-Alkyl-methylcarbinole mit gleicher C-Zahl. In ähnlicher Weise zeigt die Oxydation von *n*-Hexanol-2 und 4-Methyl-*n*-pentanol-2 in Dioxan eine Verzögerung der Reaktion beim stärker verzweigten Alkohol. Alle Befunde legen den Schluß nahe, daß die statistische Raumerfüllung der *n*-Alkylgruppen eine sterische Hinderung für den Angriff des Katalysators darstellt. Unter völlig anderen Bedingungen sind von Delaby⁹⁴⁾ Äthyl-vinylcarbinol und *n*-Propyl-vinylcarbinol zu den entsprechenden Ketonen oxydiert worden. Die Alkohole wurden gasförmig bei 30–40 Torr und 100 bis 110° C über den Katalysator, Pd-Schwarz, geleitet und die Reaktionsprodukte in Kühlfallen kondensiert. Die Oxydation wird, wie bei den Konduriten⁵⁷⁾, wahrscheinlich auch hier durch die Alkylstellung der OH-Gruppe begünstigt.

Bei gleichzeitiger Anwesenheit von primären OH-Gruppen konnte z. B. beim Sorbit und beim Mannit die Oxydation der sekundären OH-Gruppen als Nebenreaktion beobachtet werden^{48, 95)}. Im Reaktionsprodukt konnten neben Aldosen und Aldonsäuren die Ketosen in kleiner Menge nachgewiesen werden; beim Sorbit *D*-Fructose und *L*-Sorbose, beim Mannit *D*-Fructose. Die Oxydation greift also im untergeordneten Maße in der Kette die 2- bzw. 5-Stellung an. Es wurde gefunden, daß wesentliche Mengen an Ketose nur im neutralen Bereich gebildet werden. Bei Anwesenheit von Essigsäure wird die Bildung der Ketosen zurückgedrängt.

C. Oxydation sekundärer Hydroxylgruppen an polycyclischen Ringsystemen

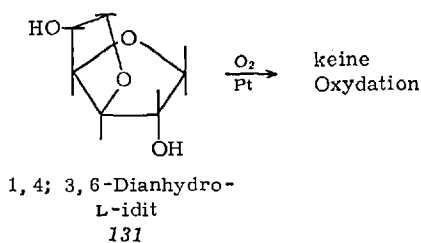
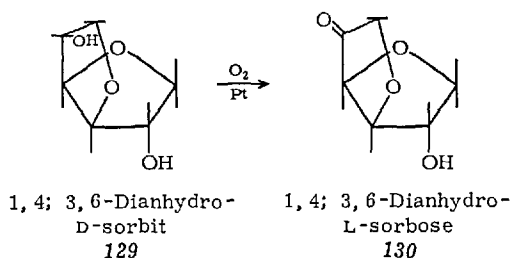
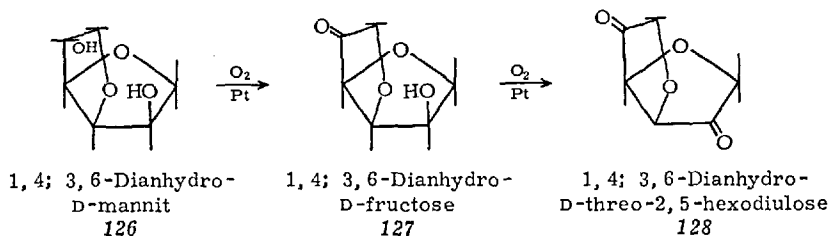
1. Bicyclo-[3,3,0]-System

Zu den Verbindungen, welche das Ringsystem des Bicyclo [3,3,0]-octans enthalten, gehören unter anderem 1,4;3,6-Dianhydrohexite, 3,6-Anhydro-aldonsäure-1,4-lactone und 1,2-O-Isopropyliden-glykofuranosen.

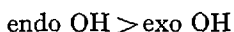
Die katalytische Oxydation der 1,4;3,6-Dianhydrohexite wurde von Heyns und Trautwein untersucht⁴⁷⁾. Diese Verbindungen enthalten zwei kondensierte Tetrahydrofuranringe, die einen Winkel von 120° miteinander bilden. Je nach der Orientierung zum Ringsystem unterscheidet man zwischen endo- und exoständigen Substituenten.

1,4;3,6-Dianhydro-*D*-mannit (126), der zwei endo-ständige OH-Gruppen enthält, wird bei 50° C in 6 h nahezu quantitativ zu 1,4;3,6-Dianhydro-*D*-threo-2,5-hexodiulose (128) oxydiert. Das Monoketon,

1,4; 3,6-Dianhydro-D-fructose (127), läßt sich im Gemisch mit dem Diketon 128 gewinnen, wenn man bei 20° C oxydiert und die Reaktion nach 2 h abbricht. Bei der Oxydation des 1,4; 3,6-Dianhydro-D-sorbit (129) wird nur die endo-ständige Hydroxylgruppe angegriffen, wobei man das Monoketon 1,4; 3,6-Dianhydro-L-sorbose (130) erhält. 1,4; 3,6-Dianhydro-L-idit (131) mit zwei exo-ständigen Hydroxylgruppen ließ sich nicht katalytisch oxydieren.

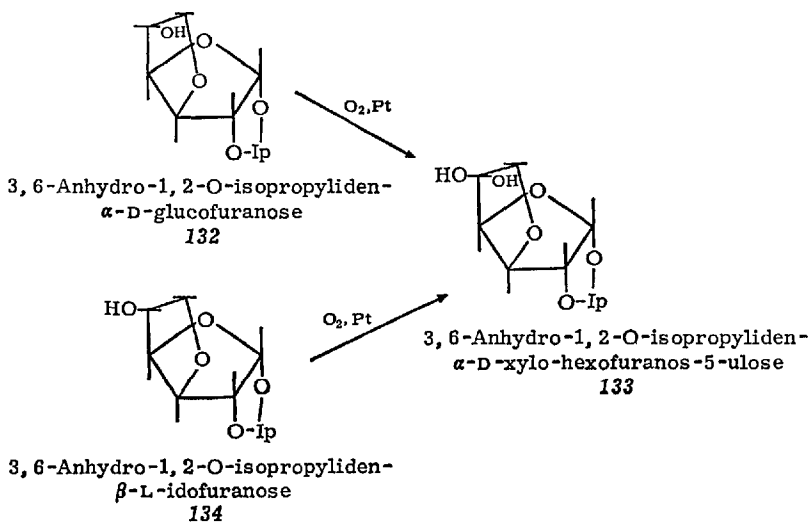


Aus den Ergebnissen läßt sich die *Regel* ableiten, daß bei bicyclischen Ringsystemen vom Typ des Bicyclo [3,3,0]-octans endo-ständige Hydroxylgruppen bevorzugt vor exo-ständigen oxydiert werden (bei den 1,4; 3,6-Dianhydrohexiten wird die exo-ständige OH-Gruppe praktisch nicht angegriffen):

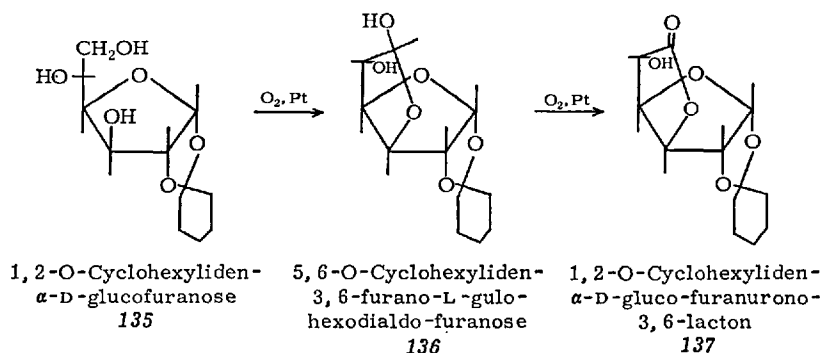


Dieses Ergebnis wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß der Angriffspunkt der Oxydation nicht die Hydroxylgruppe, sondern der zugehörige Methin-Wasserstoff ist. Ein exo-ständiger Methin-Wasserstoff wird leichter oxydiert, da er sterisch besser zugänglich ist.

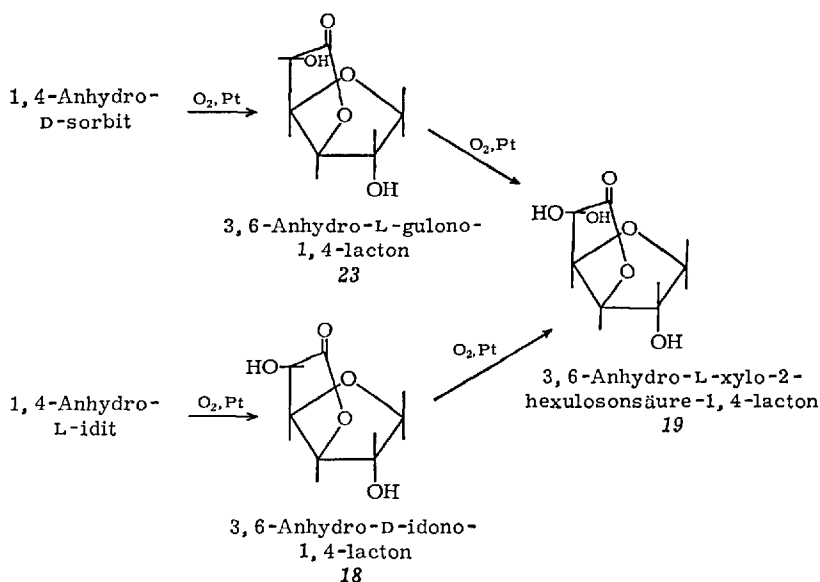
3,6-Anhydro-Derivate der Isopropylidenglucose und Isopropylidenidose gehören zum Bicyclo [3,3,0]-System, wenn man von der Isopropylidengruppe absieht, die hier keinen Einfluß auf den Verlauf der katalytischen Oxydation hat. Wie *Heyns* und *Alpers* fanden ⁹⁶⁾, führt die Oxydation von 3,6-Anhydro-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (132) und 3,6-Anhydro-1,2-O-isopropyliden- β -L-idofuranose (134) zum gleichen Oxydationsprodukt, der 3,6-Anhydro-1,2-O-isopropyliden- α -D-xylo-hexofuranos-5-ulose (133). Die Gluco-Verbindung 132 mit einer endo-ständigen OH-Gruppe an C-5 wird quantitativ, die Ido-Verbindung 134 mit einer exo-ständigen OH-Gruppe dagegen nur zu 20–30% oxydiert. Es gilt also auch hier die Regel, daß endo-ständige OH-Gruppen bevorzugt vor sekundären oxydierbar sind.



Ein Bicyclo [3,3,0]-System enthält die 5,6-O-Cyclohexyliden-3,6-furano-L-gulo-hexodialdo-furanose (136), die als Zwischenstufe bei der katalytischen Oxydation von 1,2-O-Cyclohexyliden- α -D-glucofuranose (135) isolierbar ist ⁹⁷⁾. Bei weiterer Oxydation erhält man daraus 1,2-O-Cyclohexyliden- α -D-glucofuranurono-3,6-lacton (137). Es wird nur die leicht oxydable glykosidische OH-Gruppe am C-1, nicht die endo-ständige OH-Gruppe am C-2 angegriffen.



Bei den 3,6-Anhydro-aldonsäure-1,4-lactonen enthält der eine der beiden Tetrahydrofuran-Ringe eine Lacton-Gruppierung. Oxydiert man 3,6-Anhydro-L-gulono-1,4-lacton (23), das als Zwischenprodukt bei der Oxydation von 1,4-Anhydro-D-sorbit (20) entsteht (siehe Abschnitt B1), so erhält man in quantitativer Ausbeute 3,6-Anhydro-L-xylo-2-hexulosäure-1,4-lacton (19) ⁹⁶. Es wird nur die endo-ständige OH-Gruppe im Lactonring oxydiert; die exo-ständige OH-Gruppe im Furanosering

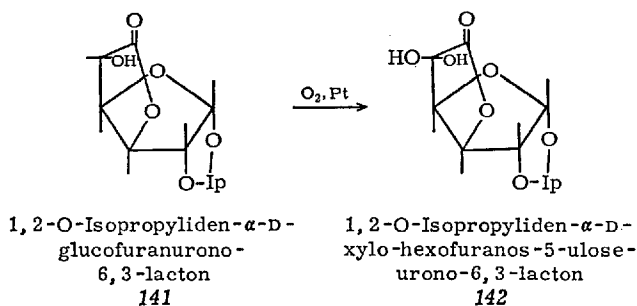


bleibt unangegriffen. Bei der Oxydation von 3,6-Anhydro-D-idono-1,4-lacton (18), das zwei exo-ständige OH-Gruppen besitzt, wird die exo-ständige Hydroxylgruppe im Lactonring angegriffen, und zwar zu etwa

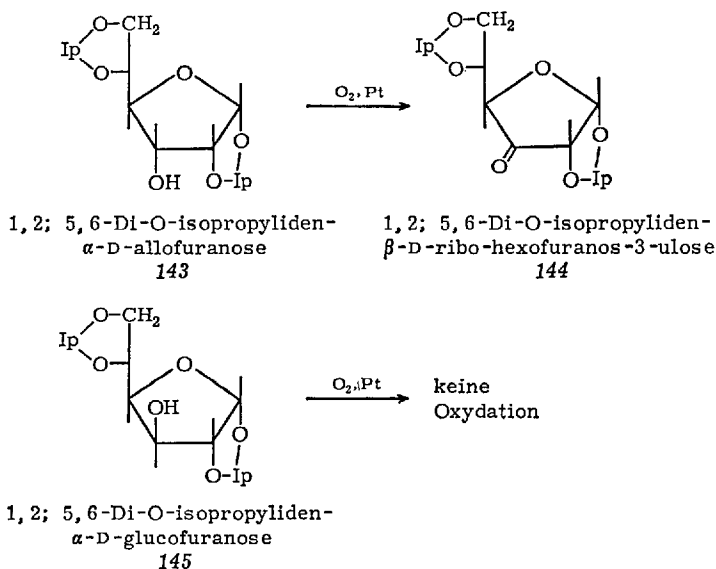
30%. Man erhält in beiden Fällen dasselbe Oxydationsprodukt 19. Aus den Versuchsergebnissen läßt sich die *Regel* ableiten:

endo OH Lactonring > exo OH Lactonring > exo OH Anhydroring

1,2-O-Isopropyliden- α -D-glucufuranosid-urono-6,3-lacton (141) konnte bisher nur in geringen Ausbeuten in 1,2-O-Isopropyliden- α -D-xylohexofuranos-5-ulose-urono-6,3-lacton (142) übergeführt werden, z.B. durch MnO₂ mit einer Ausbeute von 28%⁹⁸⁾. Mit O₂/Pt als Oxydationsmittel läßt sich die Ausbeute bei Anwendung eines Schnellrührers auf 75% steigern⁹⁶⁾.

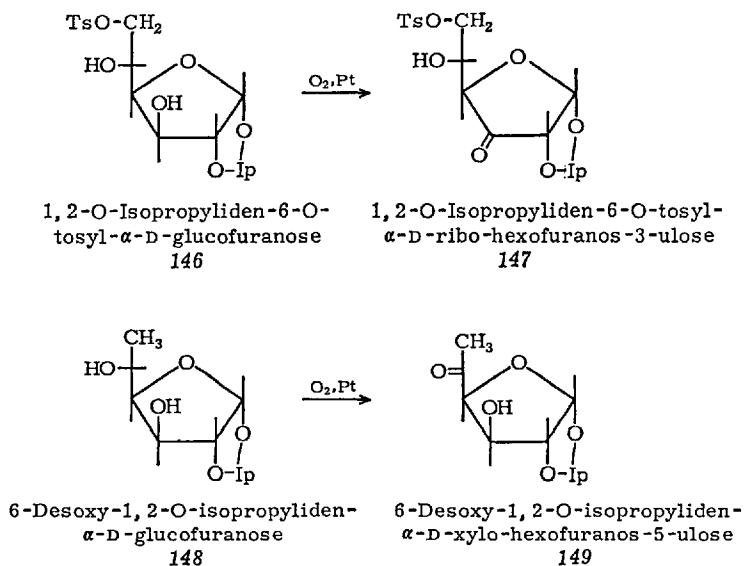


Bicyclo [3,3,0]-Systeme liegen auch bei den 1,2-O-Isopropyliden-glykofuranosen vor. Theander untersuchte die katalytische Oxydation von 1,2; 5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-allofuranose (143) und - α -D-gluc-



furanose (145) ⁹⁹). Während das Allo-Derivat 143 mit 80% Ausbeute zur 1,2; 5,6-Di-O-isopropyliden- β -D-ribo-hexofuranos-3-ulose (144) oxydiert werden konnte, fand bei dem Gluco-Derivat 145 unter den gleichen Bedingungen keine Oxydation statt. Es wird also wie bei den 1,4; 3,6-Dianhydrohexiten nur die endo-ständige OH-Gruppe oxydiert, während die exo-ständige nicht angegriffen wird.

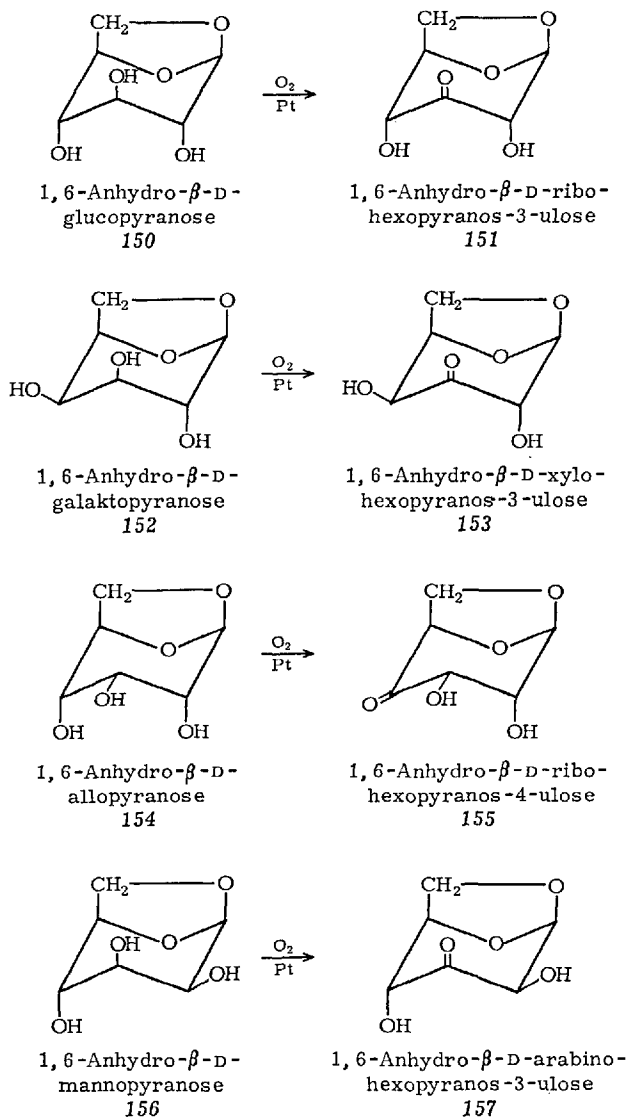
1,2-O-Isopropyliden-glykofuranosen mit einer freien OH-Gruppe an C-5 wurden von Antonakis, Leclercq und Arvor untersucht ¹⁰⁰). Sie berichten, daß bei Oxydation von 1,2-O-Isopropyliden-6-O-tosyl- α -D-glucofuranose (146) die Hydroxylgruppe an C-3 im Ring angegriffen werden soll. Eine Ausbeute an Ketoverbindung 147 wird nicht angegeben. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Theander und ist kaum mit dem Befund vereinbar, daß auch die Chromsäureoxydation von 1,2; 5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (143) nur schwierig möglich ist. Bei 6-Desoxy-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (148) soll die Hydroxylgruppe an C-5 oxydiert werden.



Von den entsprechenden 3-Desoxy-Derivaten wird 3-Desoxy-1,2-O-isopropyliden-6-O-tosyl- α -D-galaktofuranose bei Zimmertemperatur nicht angegriffen, während 3,6-Di-desoxy-1,2-O-isopropyliden- α -D-galaktofuranose an C-5 oxydiert wird. Offenbar ist die Hydroxylgruppe an C-5 nur dann katalytisch oxydierbar, wenn sich an C-6 eine Methylgruppe befindet. Bei so großen Substituenten wie 6-O-Tosylgruppen dürfte die Oxydation am benachbarten C-5 aus sterischen Gründen behindert sein.

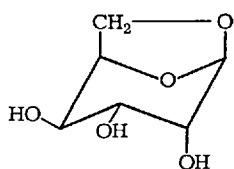
2. Bicyclo [3,2,1]-System

Zu den Verbindungen vom Typ des Bicyclo-[3,2,1]-octans gehören die *1,6-Anhydro- β -D-hexopyranosen* (β -D-Glykosane), deren katalytische Oxydation von *Heyns, Weyer und Paulsen* untersucht wurde^{101, 102}. Die β -D-Glykosane sind besonders gut geeignet, da die leicht angreifbaren Atome C-1 und C-6 durch intramolekulare Acetalbildung blockiert

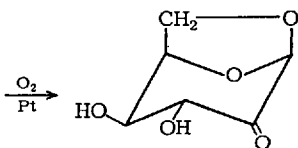


sind und die Sessel-Konformation durch die 1,6-Anhydrobrücke in der $1C_4$ -Konformation fixiert ist.

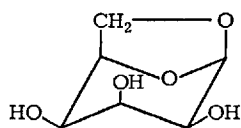
Es wurde gefunden, daß, wenn im Molekül eine axiale Hydroxylgruppe an C-3 vorhanden ist, nur diese oxydiert wird. So bildet sich bei der katalytischen Oxydation von 1,6-Anhydro- β -D-glucopyranose (150), 1,6-Anhydro- β -D-galactopyranose (152), 1,6-Anhydro- β -D-mannopyranose (156) und 1,6-Anhydro- β -D-talopyranose (160) in guten Ausbeuten



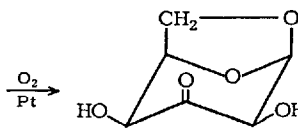
1, 6-Anhydro- β -D-gulopyranose
158



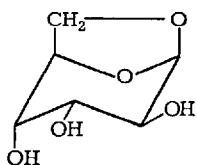
1, 6-Anhydro- β -D-xylohexopyranose-2-ulose
159



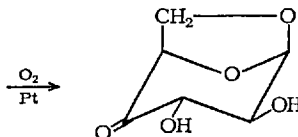
1, 6-Anhydro- β -D-talopyranose
160



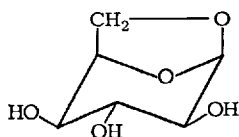
1, 6-Anhydro- β -D-lyxohexopyranose-3-ulose
161



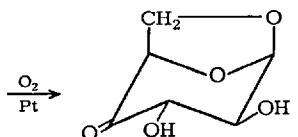
1, 6-Anhydro- β -D-altropyranose
162



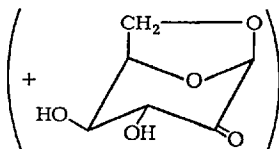
1, 6-Anhydro- β -D-arabinohexopyranose-4-ulose
163



1, 6-Anhydro- β -D-idopyranose
164



1, 6-Anhydro- β -D-arabinohexopyranose-4-ulose
163



1, 6-Anhydro- β -D-xylohexopyranose-2-ulose
159

ausschließlich das 3-Ketoprodukt. 1,6-Anhydro- β -D-allopyranose (154) enthält axiale OH-Gruppen an C-2 und C-4. Hiervon wird bevorzugt die Hydroxylgruppe in 4-Stellung angegriffen. Bei der 1,6-Anhydro- β -D-altropyranose (162) und 1,6-Anhydro- β -D-gulopyranose (158) wird die einzige im Molekül vorhandene axiale OH-Gruppe an C-4 bzw. C-2 in eine Ketogruppe übergeführt. Die 1,6-Anhydro- β -D-idopyranose (164) enthält ausschließlich äquatoriale Hydroxylgruppen. Unerwarteterweise wird auch diese Verbindung oxydativ angegriffen, wobei sich vorwiegend das 4-Ketoprodukt 163, daneben aber auch etwas 2-Ketoprodukt 159 bildet.

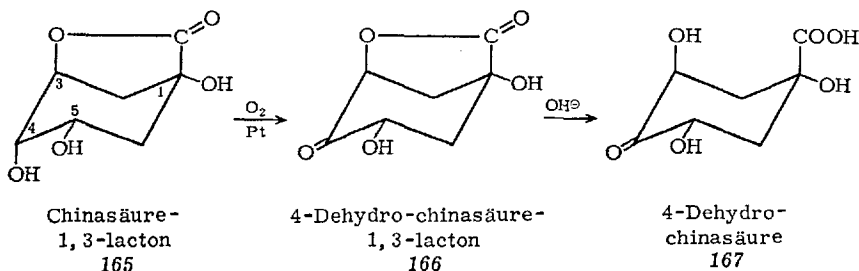
Aus den Oxydationsergebnissen läßt sich daher für die Glykosane folgende *Selektivitätsreihe* mit abfallender Oxydationsgeschwindigkeit aufstellen:

3-OH axial > 4-OH axial > 2-OH axial >

4-OH äquatorial > 2-OH äquatorial > 3-OH äquatorial.

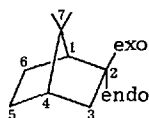
Als Nebenprodukt traten bei der Oxydation Dicarbonsäuren auf.

Eine andere Verbindung vom [3,2,1]-Typ ist das *Chinasäure-1,3-lacton* (165). Bei der Oxydation in Gegenwart von Platin wird die axiale Hydroxylgruppe an C-4 unter Bildung von 4-Dehydro-chinasäure-1,3-lacton (166) angegriffen^{103, 104}. Im alkalischen Medium wird das Lacton zur 4-Dehydro-chinasäure (167) hydrolysiert.



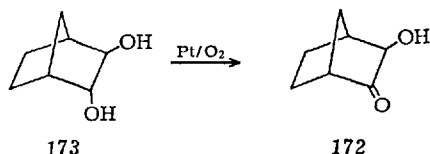
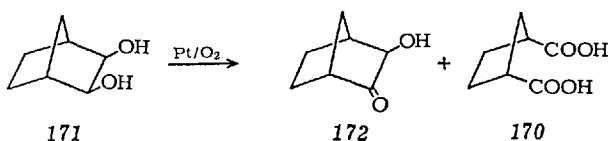
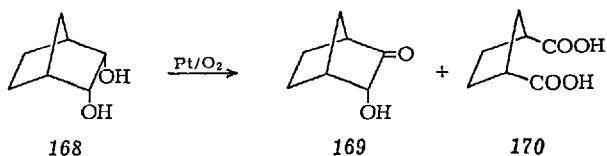
3. Bicyclo [2,2,1]-System

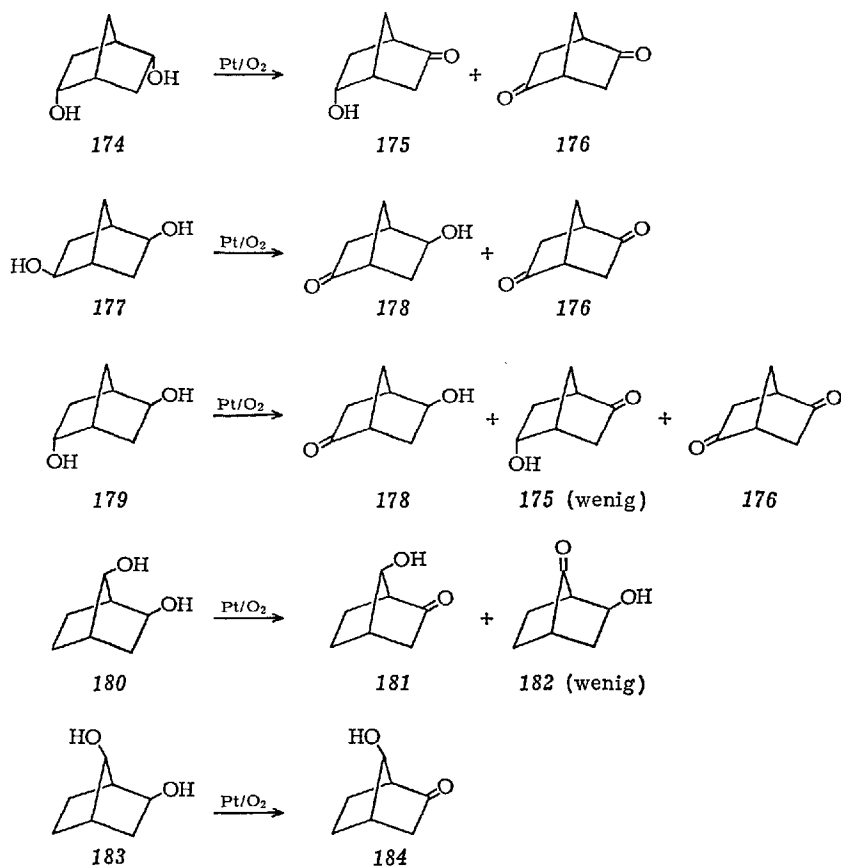
Von den bicyclischen Ringsystemen mit carbocyclischem Gerüst wurde bisher das Bicyclo-[2,2,1]-heptan-System genauer untersucht²⁴). Es wurden Verbindungen mit einer oder zwei sekundären OH-Gruppen am Ringgerüst katalytisch oxydiert. Für einen Substituenten an diesem Ringgerüst sind 3 verschiedene Stellungen möglich, nämlich 2-exo-Stellung, 2-endo-Stellung und 7-Stellung:



Stehen 2 Substituenten an den C-Atomen 2 und 3 beide in *exo*- oder in *endo*-Stellung, so nehmen sie wegen der weitgehenden Starrheit des Ringsystems eine nahezu ekliptische Position zueinander ein. Für die drei möglichen unsubstituierten Mono-Alkohole ist der Name *Norborneol* gebräuchlich. Alle drei Alkohole werden schon bei 20° C zu den Ketonen oxydiert⁹⁶⁾. Die quantitative gaschromatographische Verfolgung der Oxydation eines Gemisches der drei isomeren Alkohole erlaubte eine exakte Aussage über die relativen Oxydationsgeschwindigkeiten. Danach wird unter identischen Bedingungen 2-*endo*-Norborneol am schnellsten und 7-Norborneol (7-Hydroxy-bicyclo-[2,2,1]-heptan) am langsamsten oxydiert. Von den methylsubstituierten Alkoholen dieser Reihe wurden das Borneol (1,7,7-Trimethyl-2-*endo*-bicyclo-[2,2,1]-heptanol) und das Isoborneol (entspr. 2-*exo*-Verbindung) untersucht. Beide werden wesentlich langsamer als die unsubstituierten Alkohole oxydiert; im Gegensatz zu den Norborneolen reagiert hier die *exo*-Verbindung schneller als die *endo*-Verbindung.

Von den 13 möglichen stellungsisomeren *Bicyclo*-[2,2,1]-*heptandiolen* wurden die Vertreter 168–183 der katalytischen Oxydation unterworfen. Es zeigte sich, daß diese Verbindungen sehr viel leichter als die Cyclite oxydiert werden. Die Oxydationen verlaufen schon bei 20° C relativ schnell. Von den 2,3-Diolen 168, 171 und 173 wird bei weitem am besten die Verbindung 168 mit 2 *endo*-ständigen OH-Gruppen oxydiert. Als Hauptprodukt wird das Monoketon 169 gefunden. Ein Diketon konnte nicht beobachtet werden, was evtl. mit der großen Labilität dieser Verbindung zusammenhängt¹⁰⁵⁾. Außerdem aber findet sich als Folge einer





C-C-Spaltung die Cyclopentan-2,3-cis-dicarbonsäure (170) als Nebenprodukt. Bei Verwendung von viel Katalysator wird diese Dicarbonsäure zum Hauptprodukt. Die Verbindung 177 mit 2 exo-ständigen OH-Gruppen wird wesentlich langsamer als 168 oxydiert. Als Hauptprodukte treten wieder das einzig mögliche Monoketon 172 und die Dicarbonsäure 170 auf. Am langsamsten wird von den drei 2,3-Diolen die trans-Verbindung 173 oxydiert. Als Oxydationsprodukt tritt in geringer Menge das Monoketon 172 auf. Es wird demnach bevorzugt die endo-ständige OH-Gruppe oxydiert.

Auch die 2,5-Diole 174, 177 und 179 zeigen eine deutliche Abstufung der Reaktionsgeschwindigkeit bei der katalytischen Dehydrierung. Das Diol 174 mit 2 endo-ständigen OH-Gruppen wird schneller oxydiert als das Diol 179 mit einer endo- und einer exo-ständigen, und dieses wiederum schneller als die Verbindung 177 mit 2 exo-ständigen OH-Gruppen. Als

Reaktionsprodukte treten jeweils die Monoketone auf, deren Konstitution im Falle der Verbindungen 174 und 177 eindeutig ist. Bei der Oxydation des 2-exo-5-endo-Bicyclo-[2,2,1]-heptandiols (179) werden beide möglichen Monoketone 178 und 175 gefunden, wobei das Keton überwiegt, welches eine exo-ständige OH-Gruppe trägt (178). Es wird also bei dem Diol 179 vorwiegend die endo-ständige OH-Gruppe angegriffen. Als weiteres Hauptprodukt wird bei der katalytischen Oxydation der 2,5-Diole das Diketon 176 gefunden. Die Oxydation bleibt also in ähnlicher Weise wie beim 1,4; 3,6-Dianhydro-D-mannit (126) ⁴⁷⁾ nicht auf der Stufe des Monoketoprodukts stehen. Schließlich wurde gefunden, daß eine Oxydation bei den 2,7-Diolen 180 und 183 praktisch ausschließlich in der 2-Stellung stattfindet. Nur im Falle des 2-exo-7-syn-Diols 180 konnte eine kleine Menge 7-Ketoprodukt 182 nachgewiesen werden. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die Verbindung 180 (2-exo-7-syn) deutlich schneller oxydiert wird als die Verbindung 183 (2-exo-7-anti), denn in beiden Fällen wird die gleiche 2-exo-ständige OH-Gruppe oxydativ angegriffen. Ein Diketon konnte im Falle der 2,7-Diole bisher nicht identifiziert werden.

Aus dem vorliegenden Material zur katalytischen Oxydation von Bicyclo-[2,2,1]-heptan-mono- und diolen sind folgende *Regelmäßigkeiten* zu erkennen: endo-ständige OH-Gruppen werden in jedem Falle schneller oxydiert als exo-ständige und diese wiederum schneller als OH-Gruppen an der CH₂-Brücke (C-7). Beim Vorliegen einer exo- und einer endo-ständigen Hydroxylgruppe in vicinaler Position (Verbindung 173) sinkt die Oxydationsgeschwindigkeit sehr stark ab, und es wird in geringem Umfang die endo-OH-Gruppe angegriffen. Liegen die beiden OH-Gruppen im Molekül weit genug auseinander wie z.B. bei den 2,5-Diolen, so wird keine gegenseitige Beeinflussung der Oxydierbarkeit beider Gruppen beobachtet. Diese Unabhängigkeit zeigt sich auch in der Bildung des Diketons 176 aus allen drei 2,5-Diolen. Die Beschleunigung der Oxydation des 2-exo-7-syn-Diols 180 gegenüber der des 2-exo-7-anti-Diols 183 kann mit der Bildung von Wasserstoff-Brücken bei der syn-Verbindung in Zusammenhang gebracht werden (siehe Abschnitt E3). Wichtig erscheint der Befund, daß vicinale cis-Diole dieser Reihe leicht zu den entsprechenden Dicarbonsäuren weiteroxydiert werden. Die Bildung von Carbonsäuren wurde bei der Oxydation der anderen Diole nur in untergeordnetem Umfang beobachtet.

4. Sonstige polycyclische Ringsysteme

Ein weiteres polycyclisches Ringsystem, auf das die Methode der katalytischen Oxydation angewendet worden ist, stellt das Grundgerüst der *Steroide* dar. In der Tabelle (siehe S. 362) sind alle Steroide aufgeführt,

die bislang untersucht worden sind. Bei den Oxydationen, die entweder in Essigester oder in Aceton-Wasser-Gemischen mit Adamskatalysator ausgeführt wurden, wird in allen Fällen die sekundäre OH-Gruppe am C-3 bevorzugt oxydiert. Die Spezifität des oxydativen Angriffs ist so ausgeprägt, daß andere sekundäre Hydroxylgruppen im Molekül, wie z.B. an den C-Atomen 6, 7, 11, 12, 15 und 17 bei der Reaktion erhalten bleiben. Selbst eine primäre OH-Gruppe an C-19 und sogar eine Aldehydgruppe an C-10 werden wesentlich langsamer angegriffen, so daß es gelingt, diese Gruppen unverändert im Reaktionsprodukt zu erhalten. Allerdings gehen die Ausbeuten in solchen Fällen zurück.

Besonders gut ist die katalytische Oxydation der 3 α , 6 α , 12 α -Trihydroxycholansäure (189) durchzuführen, die von Sneed und Turner³⁶⁾ in 70% Ausbeute zur 3-Ketoverbindung umgesetzt werden konnte. Beim Dihydro-ouabagenin (185), das an C-19 eine primäre OH-Gruppe trägt, gelang den gleichen Autoren¹⁰⁶⁾ die spezifische Oxydation zum 3-Ketoprodukt in 80% Ausbeute. Fehlt die Hydroxylgruppe an C-3 oder ist sie blockiert, z.B. als Glykosid, so wird, wie Mannich und Siewert¹⁰⁷⁾ fanden, die primäre OH-Gruppe an C-19 oxydiert. Es handelt sich also um einen echten Reaktivitätsunterschied zwischen den OH-Gruppen an C-3 und an C-19. Andere funktionelle Gruppen im Molekül, wie eine Ester- oder Lactongruppierung am C-17, die eine oder zwei Doppelbindungen in Konjugation besitzen können, scheinen die Oxydation nicht wesentlich zu beeinflussen. Die Oxydationszeiten liegen im Bereich von 6 bis 48 Stunden. Die Spezifität der katalytischen Oxydation entspricht der der Oppenauer-Oxydation, die häufig angewendet wird, um eine 3-Hydroxylgruppe spezifisch in eine Ketogruppe zu überführen. Im Gegensatz dazu ist bei der Chromsäureoxydation in Eisessig die Reihenfolge der Oxydierbarkeit der Hydroxylgruppen gerade umgekehrt.

Bezüglich der sterischen Anordnung der 3-Hydroxylgruppe sind vier Formeltypen zu unterscheiden:

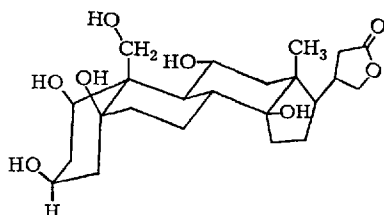
1. Die Ringe A und B sind cis-verknüpft (Typ 1)
2. Die Ringe A und B sind trans-verknüpft (Typ 2)
3. Ring A enthält eine Δ^4 -Doppelbindung (Typ 3)
4. Ring B enthält eine Δ^5 -Doppelbindung (Typ 4).

Bei jedem dieser vier Typen kann die OH-Gruppe an C-3 α - oder β -ständig sein (siehe Formelschema).

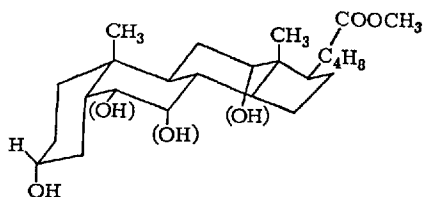
Bei dem Typ 1 ist die Oxydationsgeschwindigkeit der α -ständigen (äquatorialen) und β -ständigen (axialen) OH-Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Dies steht im Gegensatz zu den Erfahrungen, wie sie bei monocyclischen Cyclohexanderivaten gemacht worden sind (s. Abschnitt B 2a). Die Ausbeuten an 3-Ketoprodukt liegen in beiden Fällen

günstigenfalls zwischen 70 und 80%. Kleinere Ausbeuten werden bei Anwesenheit primärer OH- oder Aldehydgruppen gefunden.

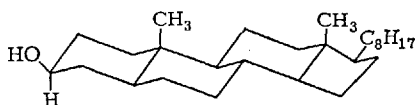
Von Verbindungen des Typs 2 sind bisher nur Cholestan-3 β -ol (190) und Cholestan-3 α -ol (191) untersucht worden. Die beiden Verbindungen sind unter den gleichen Bedingungen oxydierbar, jedoch wird bei 190 mit β -ständiger (äquatorialer) OH-Gruppe eine bessere Ausbeute er-



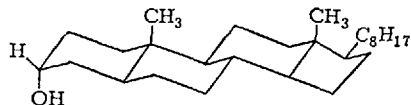
Typ 1: 3 β -OH
Beispiel: Dihydro-ouabagenin
185



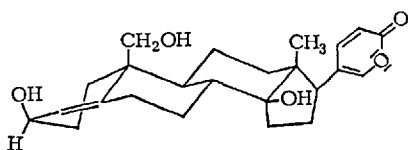
Typ 1: 3 α -OH
Beispiel: 3 α -Hydroxy-cholansäure-methylester 186
3 α , 6 α -Dihydroxy- 187
3 α , 12 α -Dihydroxy- 188
3 α , 7 α , 12 α -Trihydroxy- 189



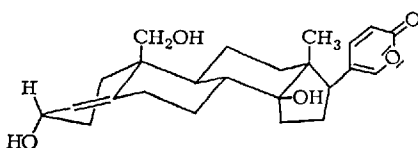
Typ 2: 3 β -OH
Beispiel: Cholestan-3 β -ol
190



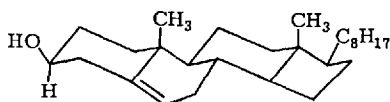
Typ 2: 3 α -OH
Beispiel: Cholestan-3 α -ol
191



Typ 3: 3 β -OH
Beispiel: Scilliglaucosidin-19-ol
192



Typ 3: 3 α -OH
Beispiel: 3-Epi-scilliglaucosidin-19-ol
193



Typ 4: 3 β -OH
Beispiel: Cholesterin
194

halten. Die bei der katalytischen Oxydation von Cyclohexanderivaten gefundene bevorzugte Oxydation von axialen OH-Gruppen trifft somit auf das Cholestan-System nicht zu.

Vom Typ 3 ist ebenfalls nur ein Epimerenpaar untersucht worden¹⁰⁸⁾. In diesem Fall wird ein Oxydationsprodukt aus dem Scilliglaucosidin-19-ol (192) mit 3 β -OH-Gruppe bei sonst identischen Oxydationsbedingungen in wesentlich geringerer Ausbeute erhalten als beim entsprechenden 3 α -Epimeren 193. Im Gegensatz zu den beiden Cholestanolen wird hier dasjenige Epimere leichter oxydiert, welches die OH-Gruppe auf derjenigen Seite des annähernd planaren Moleküls trägt, die nicht durch die axialen Substituenten an C-10 und C-13 behindert wird. Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß bei Verbindungen des Typs 3 die Flexibilität des Ringes A verschiedene Konformationen für den Substituenten an C-3 erlaubt.

Eine Sonderstellung nehmen die Verbindungen des Typs 4 ein. Zwei Autoren^{36, 60)} fanden unabhängig voneinander, daß sowohl Cholesterin als auch Δ^5 -Androsten-3 β -17 β -diol mit β -ständiger OH-Gruppe an C-3 auf katalytischem Wege praktisch nicht oxydierbar sind. Da Ergebnisse mit einem entsprechenden α -Epimeren nicht vorliegen, kann nur vermutet werden, daß entweder Hydroxylgruppen in Homoallylstellung sehr schwierig oxydiert werden oder daß die spezielle Lage des B-Ringes (s. Formelschema) einen Angriff des Katalysators sterisch stark behindert. Eine einfache Inhibierung der Oxydation durch die Δ^5 -Doppelbindung erscheint unwahrscheinlich, da die β -D-Glucoside von Cholesterin, Ergosterin und Δ^5 -Androsten-3 β -ol-17-on u.a. mit 30–45% Ausbeute zu den entsprechenden Uroniden katalytisch oxydiert werden konnten³⁸⁾.

D. Oxydation primärer Hydroxylgruppen

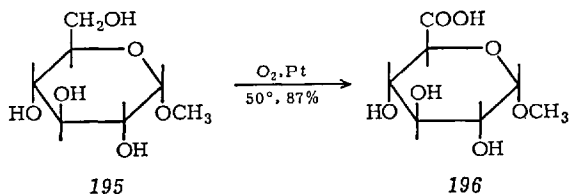
1. Oxydation von Aldosen und Uronsäuren

Als äußerst brauchbare Methode hat sich die katalytische Oxydation für die Darstellung von Uronsäuren erwiesen. Sie ist allen anderen Verfahren zur Gewinnung von Uronsäuren und deren Derivaten überlegen. Als Ausgangsprodukte für die Herstellung verwendet man die entsprechenden Aldosen, in denen die leicht oxydierbare Aldehydgruppe an C-1 durch geeignete Schutzgruppen blockiert ist. Die Oxydation wird in wäßriger Lösung bei 50–100° C mit Platin/Kohle oder Adams-Katalysator durchgeführt; durch Zusatz von insgesamt ein Äquivalent Natriumhydrogencarbonat wird dafür gesorgt, daß die Lösung neutral oder schwach basisch bleibt. Als Oxydationsmittel dient Sauerstoff oder Luft. Unter diesen Bedingungen wird die Hydroxylgruppe an C-6 selektiv in die

Carboxylgruppe übergeführt, während ungeschützte sekundäre Hydroxylgruppen des Aldose-Derivates praktisch nicht angegriffen werden. Nur die Zuckerphosphate, die später behandelt werden, zeigen eine Ausnahmestellung, ferner die 1,4-Anhydrohexite, bei denen eine Konkurrenz zwischen der Oxydation der CH_2OH -Gruppe und einer sekundären OH-Gruppe im Fünfring eintreten kann (siehe Abschnitt B 1).

Die Oxydation führt zunächst zu Derivaten der Uronsäuren, von denen zur Darstellung freier Uronsäuren die Schutzgruppen abgespalten werden müssen. Als geeignete Schutzgruppen haben sich unter anderem Alkyl-, die Benzyl- und die Isopropyliden-Gruppe erwiesen. Die Benzyl-Gruppe hat den Vorteil, daß die Uronsäure-Derivate gut kristallisieren und daß man die Gruppe leicht durch Hydrogenolyse wieder abspalten kann, während der Nachteil der geringen Wasserlöslichkeit durch Oxydation in Suspension umgangen werden kann.

Mit Hilfe der katalytischen Oxydation wurde eine große Anzahl von *D-Glucopyranosid-uronsäuren* dargestellt (siehe Tabelle auf S. 363–64), wofür die Oxydation von Methyl- α -*D*-glucopyranosid (195) zu Methyl- α -*D*-glucopyranosid-uronsäure (196)^{109–111)} das einfachste Beispiel ist:



Während die Oxydation von aliphatischen *D*-Glucopyranosiden meist keine Schwierigkeiten bereitet, müssen Phenyl-^{25, 112)} und Naphthyl-²⁷⁾ *D*-glucopyranoside bei höherer Temperatur und unter Verwendung von frisch hergestelltem Adams-Katalysator umgesetzt werden. Nitril- oder Nitro-Gruppen im glykosidischen Teil behindern die Reaktion nicht^{66, 112)}. Desgleichen verläuft die Umsetzung glatt, wenn eine *O*-Isopropyliden-Gruppe vorhanden ist oder wenn man einen Teil der sekundären Hydroxylgruppen durch Methyl- oder Benzyl-Gruppen schützt. Eine Ausnahme bildet offenbar das Methyl-4-*O*-methyl- α -*D*-glucopyranosid, das sich im Gegensatz zum Benzyl-4-*O*-methyl- β -*D*-glucosid¹¹³⁾ nicht zu der entsprechenden Uronsäure oxydieren läßt¹¹⁴⁾. Man kann daraus durch Abspaltung der Benzyl-Gruppe die 4-*O*-Methyl-*D*-glucuronsäure gewinnen, die als Baustein von Hemicellulosen und Polysacchariden von Interesse ist. Die Verwendung von Dithioacetal-Gruppen zur Blockierung ist nicht möglich, da dann der Katalysator völlig inaktiviert wird¹¹³⁾.

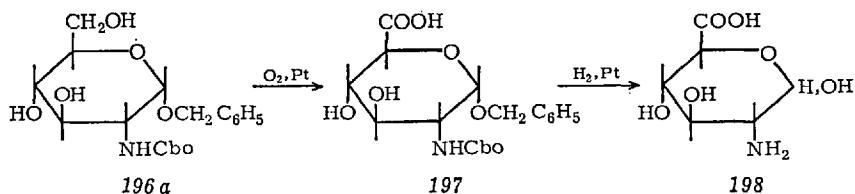
Zu den Untersuchungen, welche die Gewinnung von D-Glucuronsäuren durch katalytische Oxydation beschreiben, gehören auch eine Reihe von Patenten, die allgemeine Angaben über die Oxydation zu Uronsäuren machen, ohne auf die einzelnen Substrate näher einzugehen 30, 115–118).

In ähnlicher Weise wie die Glucose-Derivate lassen sich auch die Methyl- und Phenylglykoside der Galaktose und Mannose zu den entsprechenden Uronsäuren oxydieren 22, 54, 112). Auffallend ist, daß für die Oxydation des Methyl-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosids lange Reaktionszeiten, nämlich 7 bis 8 Tage, benötigt werden 118a).

Bei der Oxydation der *Glykofuranoside* zu den entsprechenden Uronsäuren wird meist die Isopropyliden- oder Cyclohexyliden-Gruppe als Schutzgruppe verwendet. Die Oxydation von 1,2-O-Isopropyliden- α -D-glucofuranose zu 1,2-O-Isopropyliden- α -D-glucofuran-uronsäure 14, 21, 119) dient zur Gewinnung der D-Glucuronsäure, die man in einer Gesamtausbeute von 30% (von D-Glucose zum kristallinen D-Glucuronsäurelacton) erhält. 3-O-Methyl-D-glucuronsäure läßt sich durch katalytische Oxydation von 1,2-O-Isopropyliden-3-O-methyl- α -D-glucofuranose gewinnen 22, 54).

Die katalytische Oxydation eignet sich gut zur Darstellung von *Amino-Derivaten der Uronsäuren*. In diesem Fall muß nicht nur die Aldehyd-Funktion, sondern auch die Aminogruppe blockiert werden. Als brauchbare Schutzgruppe hat sich die Carbobenzoxy- (Benzylloxycarbonyl-)Gruppe erwiesen, da sie unter den Reaktionsbedingungen der katalytischen Oxydation stabil ist, gut kristallisierende Derivate gibt und leicht durch Hydrogenolyse wieder entfernt werden kann.

Die Oxydation von Benzyl-2-amino-N-carbobenzoxy-2-desoxy- α -D-glucopyranosid (196a) dient zur Darstellung der freien 2-Amino-2-desoxy-D-glucuronsäure (198) 40, 50, 87):



Analog ist 2-Amino-2-desoxy-D-galakturonsäure aus dem entspr. Galaktose-Derivat erhältlich 28). Marsh und Lewy 112) gelang es, die Phenylglykoside der 2-Acetamido-2-desoxy-D-glucose zu oxydieren, während die Oxydation bei dem entsprechenden N-acetylierten Benzylglucosid und Methylgalaktosid nicht zum Erfolg führte 28, 40). Bei der Oxydation

des Benzyl-3-O-acetyl-2-amino-N-carbobenzoxy-2-desoxy- α - und - β -glucopyranosids wird die 3-O-Acetylgruppe während der Oxydation abgespalten ^{62, 120}. Unverändert bleiben dagegen Epoxygruppen und cyclische Carbamat-Gruppen ^{62, 120}.

Eine andere Gruppe von Aminosukcern, die katalytisch oxydiert wurde, sind die *Glykosylamine*. Während bei dem ungeschützten α -D-Glucopyranosylamin keine Oxydation stattfindet ⁵⁵, konnten N-Phenyl-D- und 2-Amino-N,N'-dicarbobenzoxy-2-desoxy-D-glucopyranosyl-amin zu den entspr. Uronsäuren oxydiert werden ^{87, 121}.

Die Brauchbarkeit der katalytischen Oxydation zeigt sich darin, daß auch so empfindliche Verbindungen wie die *Glykosylphosphate* katalytisch oxydierbar sind. So konnten die Phosphate der D-Glucose ^{22, 54, 55}, D-Galaktose ⁶⁷, D-Mannose ⁷¹ und L-Idose ⁷¹ in die entspr. Uronsäure-Derivate übergeführt werden. Bei der Oxydation von D-Galaktose-1-phosphat ⁶⁷ wurde außerdem in geringer Ausbeute ein weiteres Uronsäure-Derivat isoliert, das infolge einer Oxydation der axialen OH-Gruppe an C-4 eine 4-Ketogruppe trägt. Auch bei der Oxydation von L-Idose-1-phosphat wurde neben der Uronsäure-Bildung das Auftreten eines Ketozuckers beobachtet ⁷¹. Die Autoren machen für die Ido-Verbindung eine C1-Konformation wahrscheinlich und nehmen an, daß in Analogie zum muco-Inosit (44) und Benzyl- α -D-xylopyranosid (88) die axiale OH-Gruppe an C-4 angegriffen wird.

Todd u. Mitarb. ^{45, 69} oxydierten einige *Nucleoside*, wobei sie die entsprechenden 5'-Carbonsäuren erhielten. Sie fanden, daß Nucleotide wesentlich schwieriger zu oxydieren sind als die entsprechenden Nucleoside.

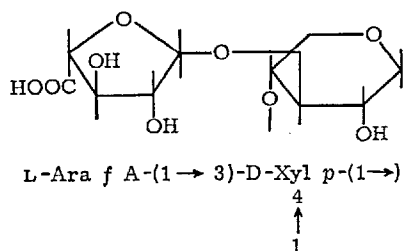
Von den natürlich vorkommenden Glykosiden, die katalytisch oxydiert wurden, sind vor allem die Steroid-Glykoside zu erwähnen ³⁸. Eine Oxydation zur Uronsäure ist möglich, aber die Isolierung des reinen Reaktionsproduktes bereitet Schwierigkeiten.

Interessant ist die katalytische Oxydation von *Disacchariden*, da hier meist zwei primäre Hydroxylgruppen im Molekül vorhanden sind ^{44, 122-125}. Bei der Oxydation des Methyl- β -D-maltosids ¹²² gelang es Abbott und Weigel, die drei erwarteten Uronsäuren zu isolieren, wobei für die Darstellung der Di-uronsäure längere Oxydationszeiten angewendet wurden.

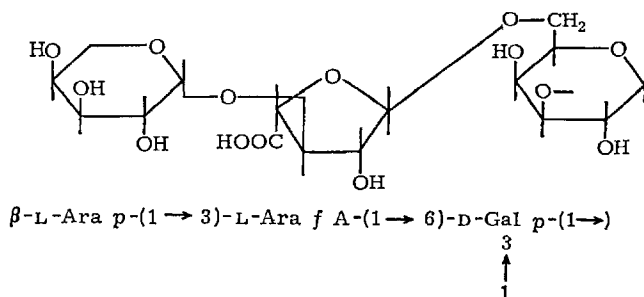
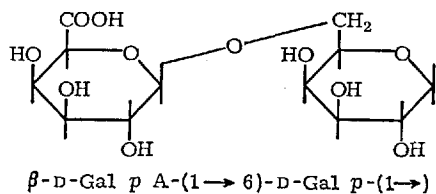
Auf dem Gebiet der *Polysaccharide* hat sich die katalytische Oxydation als eine brauchbare Methode zur *Strukturbestimmung* erwiesen. Primäre Hydroxylgruppen an nichtreduzierenden Einheiten, an Seitenketten oder anderen sterisch begünstigten Stellen werden bevorzugt zu Carboxylgruppen oxydiert, wodurch Uronsäure-Reste in das Polysaccharid eingeführt werden. Da sich glykosidische Bindungen von Uronsäuren wesentlich schwieriger hydrolysieren lassen als normale glykosi-

dische Bindungen, erhält man nach Hydrolyse des oxydierten Polysaccharids „Disaccharide“ mit einer Uronsäure-Einheit, aus deren Struktur man auf die Struktur des ursprünglichen Polysaccharids schließen kann.

So fanden *Aspinall* und *Nicolson*^{126, 127)}, daß dem Oxydationsprodukt des Roggenmehl-Arabinoxylans die Struktur



zukommt. In analoger Weise erhielten *Aspinall* und *Cairncross*^{127, 128)} für das Oxydationsprodukt des ϵ -Galaktans, das aus der Europäischen Lärche gewonnen wurde, die beiden Strukturen:



Es scheint, daß diese Methode für Polysaccharide geeignet ist, die stark verzweigte reaktionsfähige Seitenketten und möglichst eine (1 → 6)-Bindung in der Hauptkette aufweisen. In diesem Fall sind nur wenige Bausteine mit einer freien primären Hydroxylgruppe anwesend. Poly-

saccharide mit (1 → 4)-Bindungen, die je Baustein eine primäre Hydroxylgruppe enthalten, wie z. B. die Stärke, werden nach *Heyns* und *Beck* ¹²⁹⁾ nur in sehr geringen Ausbeuten zu Polyglykosid-uronsäuren oxydiert, vermutlich, weil die Oxydation der primären Hydroxylgruppen, die direkt mit der Hauptkette verbunden sind, sterisch behindert ist.

2. Oxydation von Aldosen, Ketosen und Alditen

Aus unblockierten Aldosen oder Ketosen erhält man bei der katalytischen Oxydation statt Uronsäuren je nach den Versuchsbedingungen Aldonsäuren oder Aldarsäuren. In diesem Abschnitt sollen ferner die Aldite behandelt werden, die durch katalytische Dehydrierung ebenfalls in Aldosen, Aldonsäuren oder Aldarsäuren übergeführt werden können.

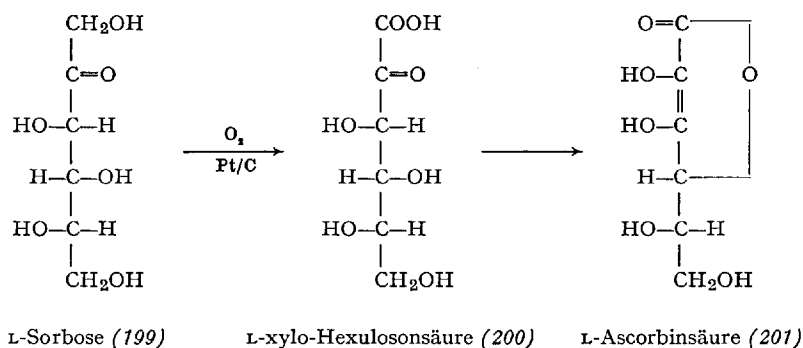
Aldosen werden leicht zu Aldonsäuren oxydiert. So wird D-Glucose in Gegenwart der theoretischen Menge Alkali in guten Ausbeuten zu D-Gluconsäure oxydiert, wobei als Katalysator Palladium/Calciumcarbonat ³⁴⁾, Palladium/Kohle ¹³⁰⁾, Platin ¹³¹⁾ oder Platin/Kohle ¹²⁾ verwendet werden können. Die Weiteroxydation der D-Gluconsäure mit Palladium-Katalysator (80–90 h, 22° C) führt zu folgenden Abbauprodukten: D-Arabinonsäure, D-Erythrinsäure, Weinsäure, Tartronsäure, Oxalsäure und Kohlendioxid ⁴³⁾. Unter diesen Bedingungen wird also die Gluconsäure nicht unter Erhaltung der Kohlenstoffkette zu Glucarsäure oxydiert, sondern sie wird von C-1 aus unter Abspaltung von Kohlendioxid abgebaut.

Mehlretter gelang es, D-Glucose mit Platin/Kohle-Katalysator bei erhöhter Temperatur zu D-Glucarsäure zu oxydieren ¹³²⁾. Analog erhält man aus 2-Desoxy-D-glucose 2-Desoxy-D-glucarsäure, die als Dilacton isoliert wurde ^{118a)}.

Heyns und *Stöckel* oxydierten D-Galaktose, D-Mannose, D-Xylose und L-Arabinose in Gegenwart eines Platin/Kohle-Katalysators zu den Aldonsäuren ¹³⁾. Hierbei wurden Pentosen schneller als Hexosen oxydiert.

Auch Amino-Derivate der Hexosen können in Gegenwart von Platin in Aldonsäuren übergeführt werden. So oxydierten *Heyns* und *Koch* 2-Amino-2-desoxy-D-glucose (D-Glucosamin) mit Hilfe eines Platin/Kohle-Katalysators zu 2-Amino-2-desoxy-D-gluconsäure ¹³³⁾. In gleicher Weise läßt sich 2-Amino-2-desoxy-L-glucose (L-Glucosamin) zu 2-Amino-2-desoxy-L-gluconsäure oxydieren ³¹⁾. Diese Reaktion wurde von *Hardegger* und *Lohse* als erste Stufe für ihre Muscarin-Synthese verwendet. N-Acetyl-2-amino-2-desoxy-D-glucose wird im Gegensatz zur freien Verbindung unter den Bedingungen der katalytischen Oxydation praktisch nicht angegriffen ¹³³⁾. D-Glucosamin-6-phosphat kann in guter Ausbeute zu 2-Amino-2-desoxy-6-phospho-D-gluconsäure oxydiert werden ³²⁾.

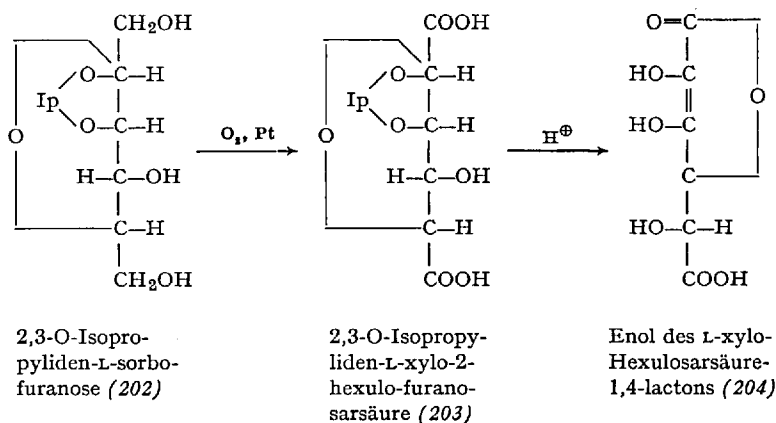
Bei *Ketosen* ist die primäre Hydroxylgruppe an C-1 durch die benachbarte Ketogruppe so stark aktiviert, daß sie ebenso leicht oxydiert werden kann wie die Aldehydgruppe bei Aldosen. In allen beobachteten Fällen wird diese Gruppe wesentlich leichter als die Hydroxylgruppe an C-6 angegriffen. So erhielt Heyns bei der katalytischen Oxydation von L-Sorbose (199) mit einem Platin/Kohle-Katalysator in guter Ausbeute L-xylo-Hexulosonsäure (200) („2-Keto-L-gulonsäure“), die leicht in L-Ascorbinsäure (201) umgewandelt werden kann^{10, 11, 134–136}.



Im Gegensatz zu der Methode von Reichstein¹³⁷, nach welcher 2,3;4,6-Di-O-isopropyliden-L-sorbose durch Permanganat oxydiert wird, erfordert die katalytische Oxydation keine Einführung von Schutzgruppen. Analog zu L-Sorbose wird D-Fructose durch Oxydation am Platinkontakt in D-arabino-Hexulosonsäure („2-Keto-D-gulonsäure“) umgewandelt¹¹.

Blockierte L-Sorbose-Derivate können am Platinkontakt in hohen Ausbeuten in die entspr. L-xylo-Hexulosonsäure-Derivate übergeführt werden. So erhält man aus 2,3;4,6-Di-O-isopropyliden-L-sorbose in nahezu quantitativer Ausbeute 2,3;4,6-Di-O-isopropyliden-L-xylo-hexulosonsäure¹³⁸. Methyl- α -L-sorbose kann zu Methyl- α -L-xylo-hexulosonsäure oxydiert werden¹³⁹. Versuche, hieraus L-xylo-Hexulosonsäure zu gewinnen, schlugen fehl, da das Methylglykosid nicht ohne Zersetzung hydrolytisch gespalten werden kann¹³⁹.

Die katalytische Oxydation von 2,3-O-Isopropyliden-L-sorbofuranose (202) bei erhöhter Temperatur führt zu 2,3-O-Isopropyliden-L-xylo-2-hexulofuranosäure (203)^{140, 141}. Unter diesen Bedingungen wird, ähnlich wie bei der Oxydation von D-Glucose zu D-Glucarsäure, nicht nur die OH-Gruppe an C-1, sondern auch die primäre OH-Gruppe an C-6 angegriffen. Abspaltung der Isopropylidengruppe unter sauren Bedingungen ergibt ein Ascorbinsäure-Derivat, das Enol des L-xylo-Hexulosäure-1,4-lactons (204):

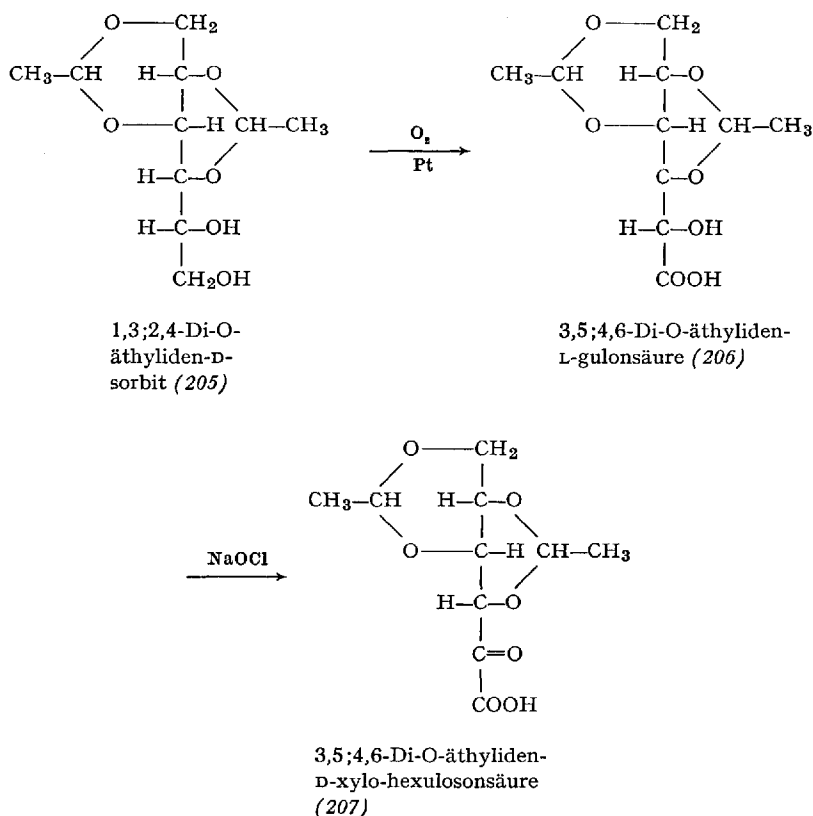


Die katalytische Oxydation von *D-Glucit* (*D-Sorbit*) am Platin/Kohle-Kontakt wurde von *Heyns* und *Beck* untersucht⁹⁵⁾. In neutraler wäßriger Lösung entstanden dabei bevorzugt *L-Gulose* und *D-Glucose* neben *L-Sorbose*, *D-Fructose* und verschiedenen Polyhydroxycarbonsäuren. In Eisessig und Eisessig/Wasser ist der Anteil der gebildeten Carbonsäuren und Ketosen wesentlich geringer, aber die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt gleichzeitig ab. Nach Abtrennung der Säuren durch Ionenaustauscher und nach Vergärung von *D-Glucose* und *D-Fructose* konnte *L-Gulose* in 20% Ausbeute als Benzylphenylhydrazon isoliert werden. *Okui* erhielt unter etwas verschärften Reaktionsbedingungen aus *D-Glucit* in 30% Ausbeute *D-Gluconsäure*¹³¹⁾.

Mit der katalytischen Oxydation von *Galaktit* (*Dulcit*) und *D-Mannit* befaßten sich *Glattfeld* und *Gershon*⁴⁸⁾. *D-Mannit* wird in neutraler wäßriger Lösung bei kurzer Reaktionszeit (etwa 36 Std.) vorwiegend zu *D-Mannose* oxydiert, die in 35% Ausbeute als Phenylhydrazon isoliert werden kann, während bei längeren Oxydationszeiten durch Weiteroxydation der *D-Mannose* hauptsächlich *D-Mannonsäure*, *D-Mannuronsäure* und *D-Mannarsäure* entstehen. *D-Mannose* und *D-Mannonsäure* fanden offenbar auch *v. Gorup-Besanez*³⁾ und *Dafert*⁴⁾ bei der Oxydation des *D-Mannits*. Analog wie *D-Mannit* wird auch *Galaktit* bei kurzer Oxydationszeit vorwiegend zu *D,L-Galaktose* oxydiert, die in 30% Ausbeute als Phenylhydrazon isoliert werden kann; bei längerer Oxydationszeit erfolgt dagegen Oxydation zu einem Gemisch von *D,L-Galaktensäure*, *D,L-Galakturonsäure* und *Galaktarsäure* (Schleimsäure)⁴⁸⁾. Bei Gegenwart von 2 Mol Natriumhydrogencarbonat erhält man aus *Galaktit* vorwiegend Schleimsäure⁵⁵⁾.

6-Desoxy-L-galaktit (*L-Fucit*) wird in alkalischer Lösung katalytisch zu 6-Desoxy-galaktensäure oxydiert^{131, 142)}.

1,3;2,4-Di-O-äthyliden-D-sorbit (205) ergibt bei Oxydation am Platinkontakt in 50–70% Ausbeute 3,5;4,6-Di-O-äthyliden-L-gulonsäure (206)^{95, 143}. Nach einem Patent von *d'Addieco*¹⁴³ kann diese Säure mit Natriumhypochlorit in Gegenwart von Nickel(II)-chlorid zu 3,5;4,6-Di-O-äthyliden-D-xylo-hexulosonsäure (207) oxydiert werden. Nach Hydrolyse der Acetalgruppen läßt sich daraus in 33% Ausbeute D-xylo-Hexulosonsäure gewinnen, womit ein neuer Weg zur Synthese von Vitamin C möglich wäre. Da die Isolierung der D-xylo-Hexulosonsäure aber nicht näher beschrieben wird, ist eine Aussage über die Brauchbarkeit des Verfahrens nicht möglich.



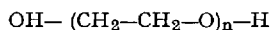
Bei der katalytischen Oxydation von 2-Acetamido-2-desoxy-3,4;5,6-di-O-isopropyliden-D-mannit entsteht 2-Acetamido-2-desoxy-3,4;5,6-di-O-isopropyliden-D-mannose¹⁴⁴. Das Produkt wurde nicht isoliert, sondern nach Abspaltung der Isopropylidengruppen chromatographisch nachgewiesen.

3. Andere Verbindungen mit primärer Hydroxylgruppe

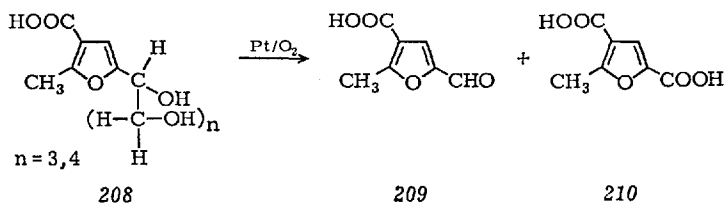
Die Anwendbarkeit der katalytischen Oxydation auf primäre Alkoholgruppen ist nicht auf das Gebiet der Zucker beschränkt. Außer einfachen aliphatischen und aromatischen primären Alkoholen sind Verbindungen mit einer oder mehreren Doppelbindungen sowie Polyalkohole und Steroide untersucht worden. Als Zwischenstufe der Oxydation wird in allen Fällen ein Aldehyd durchlaufen, der in der Regel schnell weiteroxydiert wird. In einigen günstigen Fällen ist es gelungen, den Aldehyd in präparativer Menge zu erhalten. Aus den systematischen Untersuchungen von *Heyns* und *Blazejewicz*³⁷⁾ läßt sich erkennen, daß die Aldehydstufe in nichtwäßrigen Medien wie n-Heptan, Aceton, Äthylacetat³⁶⁾ und Eisessig⁵⁶⁾ abgefangen werden kann. Die Reaktion läuft jedoch nur in verdünnter Lösung bestimmter Konzentration mit genau definierten Katalysatormengen ab. Sie ist nicht mit größeren Substanzmengen, sondern nur im 100 mg-Maßstab durchführbar. Es werden langkettige, aliphatische primäre Alkohole wie Dodecylalkohol und Stearylalkohol in n-Heptan zu 75% in die Aldehyde überführt. Beim Dekandiol-(1,10) gelang es, den Dialdehyd in 54% Ausbeute als Hydrazon zu isolieren³⁷⁾. Ungesättigte Alkohole wie Elaidinalkohol oder Tiglylalkohol ließen sich ohne Veränderungen am Doppelbindungssystem in die entsprechenden Aldehyde überführen. *Karrer* und *Hess*⁵⁶⁾ gelang die katalytische Oxydation des Vitamin A zum Retinin. Nach einer älteren Arbeit von *Strecker*²⁾ aus dem Jahre 1855 wird durch Übergießen von Platinschwarz mit Zimtalkohol und mehrtägiges Stehenlassen an der Luft Zimtaldehyd erhalten. Offenbar erleichtert ein zur zu bildenden Carbonylgruppe in Konjugation stehendes System die Oxydation. So wird auch Benzylalkohol in n-Heptan in wesentlich besseren Ausbeuten in den Aldehyd überführt, als unter gleichen Reaktionsbedingungen β -Phenyläthylalkohol³⁷⁾. Am Beispiel des Strophanthidols und des Hellebrigenols ließ sich nachweisen^{108, 145)}, daß Steroide, die am C-19 eine primäre OH-Gruppe tragen, nur bis zur Aldehydstufe oxydiert werden können. Als Lösungsmittel dienten hierbei Aceton-Wasser-Mischungen. Die sekundäre OH-Gruppe an C-3 wird in diesen Ringsystemen allerdings noch schneller angegriffen (s.o.), so daß dann Dicarbonylverbindungen resultieren. In mehreren Arbeiten ist gezeigt worden, daß im Laufe der Oxydationen ein gewisser Prozentsatz Aldehyd gebildet wird und mengenmäßig ein Maximum durchläuft; allerdings ist dessen Absolutmenge meist klein und präparativ nicht interessant. Die Isolierung erfolgte in diesen Fällen über das 2,4-Dinitrophenylhydrazon^{146, 147)}.

Einfache primäre Alkohole in wäßriger Lösung werden sehr schnell und fast quantitativ zu den entsprechenden Carbonsäuren durchoxydiert, wenn der pH-Wert durch portionsweise Zugabe von NaHCO_3 im Be-

reich von 7–8 gehalten wird. Das gleiche gilt für ω, ω' -Dihydroxy-Verbindungen. Wenn die Kette ausreichend lang ist, werden die OH-Gruppen unabhängig voneinander oxydiert. So konnten Alkohole der allgemeinen Formel



mit $n=6$ u. 8 bei 40°C in 1,5 Std. in die Dicarbonsäuren überführt werden¹⁴⁸⁾. Carboxylgruppen im Molekül behindern die Oxydation nicht, denn in 208 läßt sich die Seitenkette durch fortlaufende Oxydation zur Säure 210 abbauen⁵²⁾.



Ein ganz analoger Abbau wurde bei einer entsprechenden Imidazol-Verbindung gefunden. Es findet sich hier eine erhöhte Stabilität der Aldehydgruppe gegenüber weiterem Angriff der katalytischen Oxydation wieder, die mit der Möglichkeit der Ausbildung eines konjugierten Systems im Zusammenhang stehen sollte. Eine stufenweise Oxydation der primären Hydroxylgruppen wird bei Glycol oder 1,3-Diolen gefunden. Die katalytische Oxydation wäßriger Lösungen von *Äthylenglykol*³³⁾ und *Glycerin*¹⁴⁶⁾ liefert als erstes in größerer Menge auftretendes Hauptprodukt die Monocarbonsäure, Glykolsäure, bzw. Glycerinsäure. Es können unter günstigsten Bedingungen 90% des Glykols in Glykolsäure überführt werden. Beim Glycerin konnte eine Maximalausbeute von 70% Glycerinsäure erreicht werden. Die Weiteroxydation erfolgt mit geringerer Reaktionsgeschwindigkeit. Als Nebenprodukte der Oxydation des Glycerins wurden Tartronsäure, Mesoxalsäure, Oxalsäure und Kohlendioxid identifiziert. Die Oxydation des Pentaerythrits mit 4 gleichwertigen OH-Gruppen führt in 50% Ausbeute¹⁴⁹⁾ zur Trimethylol-essigsäure. Oxydation des 2,2-Dimethyl-propandiols-(1,3) ergibt 2,2-Dimethyl-3-hydroxypropionsäure in 92% Ausbeute¹⁴⁷⁾. Bei den hier beschriebenen Diolen tritt offenbar eine Hemmung der Weiteroxydation ein, die in der starken Polarität einer benachbarten oder nahe stehenden Carboxylgruppe begründet sein könnte. Eine Abschätzung der Oxydationsgeschwindigkeit von 2,2-Dimethylpropandiol-(1,3) und der Weiteroxydation der 2,2-Dimethyl-3-hydroxypropionsäure ergab ein Verhältnis von 8:1.

E. Theoretisches

1. Betrachtungen zum Mechanismus

Überlegungen und Experimente zur Untersuchung des Mechanismus der katalytischen Oxydation sind allgemein mit der Problematik einer heterogenen Reaktion, im besonderen einer heterogenen Katalyse belastet, die darin besteht, daß eine Vielzahl von ungenügend übersehbaren und schwer messend erfaßbaren Parametern die Reaktion wesentlich beeinflußt. Für den Fall der katalytischen Oxydation in flüssiger Phase unter Verwendung von Edelmetallkatalysatoren und Sauerstoff als Wasserstoffakzeptor liegt daher nur ein relativ geringes Untersuchungsmaterial vor. Nach einer allgemeinen Diskussion der verschiedenen notwendigen und möglichen Teilschritte der Reaktion sollen die in der Literatur vorliegenden Befunde und Argumentationen bezüglich einiger Teilschritte der Oxydation dargelegt werden. Ein abschließendes Bild über den wirklichen Verlauf der Gesamtreaktion kann nicht gegeben werden.

Es handelt sich bei dem vorliegenden Reaktionstyp um ein 3-Phasensystem. Die feste Phase bildet der Katalysator, der in mehr oder weniger fein verteilter Form vorliegt. Man hat anzunehmen, daß auf der Oberfläche eine Zahl von katalytisch aktiven Stellen vorhanden ist. Außer dieser allgemeinen Vorstellung dürfte in diesem speziellen Fall von Bedeutung sein, daß der Katalysator als Metall eine große Elektronenleitfähigkeit besitzt und weiter, daß Platin und besonders auch Palladium, das sich ebenfalls in manchen Fällen als wirksam erwiesen hat, in der Lage sind, relativ große Mengen von Wasserstoff in atomarer Form aufzunehmen. Die Platinoberfläche stellt die entscheidende Grenzfläche für die Reaktion dar. Sowohl das zu dehydrierende Substrat, das in verdünnter Lösung vorliegend die flüssige Phase bildet, als auch der die dritte Phase bildende gasförmige Sauerstoff müssen an die Platinoberfläche transportiert werden. Durch kräftiges Rühren der Lösung wird bewirkt, daß innerhalb der Lösung keine Konzentrationsgradienten auftreten. Es bleibt aber trotz stärkster turbulenter Strömung eine laminare Flüssigkeitsschicht auf der Katalysatoroberfläche, die nicht abgebaut werden kann und sowohl vom Substrat als auch vom Reaktionsprodukt auf dem Wege der Diffusion passiert werden muß. Hier dürfte ein entscheidendes Transportproblem vorliegen. Durch Temperaturerhöhung kann die Diffusionsgeschwindigkeit erhöht werden.

Ein weiterer wichtiger Reaktionsschritt, der den Ablauf wesentlich beeinflussen kann, ist die Absorptions- und Desorptionsgeschwindigkeit von Substrat und Reaktionsprodukt. Hier kann das Lösungsmittel maßgeblich in die Reaktion eingreifen, wenn seine Desorptionsgeschwindig-

keit klein ist und es als Konkurrent nur langsam vom Substrat verdrängt werden kann. Der Sauerstofftransport an die Katalysatoroberfläche muß über den Umweg der Lösung geschehen, denn nur in gelöstem Zustand ist der Sauerstoff in der Lage, durch die Grenzschicht hindurchzudiffundieren. Es muß also dafür gesorgt werden, daß eine möglichst gesättigte Lösung von O_2 während der Reaktion aufrecht erhalten wird. Da die Löslichkeit von O_2 in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln recht klein ist, wird der Sauerstofftransport an den Katalysator mit geringerer Geschwindigkeit ablaufen als der Substrat-Transport.

Tabelle. *Löslichkeit von O_2 in Lösungsmitteln bei Zimmertemperatur und Normaldruck in $\frac{\text{ml}}{\text{cm}^3 \text{ Lsgm.}}$ (nach Landolt-Börnstein)*

H_2O	$\sim 0,03$
n-Hexan	$\sim 0,5$
Aceton	$\sim 0,3$
Essigester	$\sim 0,2$

Der Temperaturkoeffizient des Sauerstofftransportes setzt sich zusammen aus dem der Diffusion und dem der Löslichkeit im betreffenden Lösungsmittel. Sie haben entgegengesetztes Vorzeichen und wirken daher gegenläufig. Die Löslichkeit hängt außerdem vom Sauerstoffpartialdruck in der Gasphase ab.

Dem eigentlichen Dehydrierungsvorgang sind also eine Reihe von Schritten vorgelagert, die unter Umständen geschwindigkeitsbestimmend für die Gesamtreaktion sein können.

Für einen *Dehydrierungsmechanismus* können zwei theoretische Extremfälle formuliert werden ¹⁵⁰:

1. Reine Dehydrierung des Substrates durch den Katalysator. In diesem Falle würde der Wasserstoff des chemisorbierten Substrats vom Metall gelöst und in einer nachgelagerten Reaktion an den Sauerstoff abgegeben.

2. Reine Autoxydation. Der Eingriff des Katalysators in die Reaktion würde dann darin bestehen, daß er entweder das adsorbierte Substrat aktiviert und so die Autoxydation, die unkatalysiert nur sehr langsam abläuft, beschleunigt, oder den adsorbierten Sauerstoff. Der Autoxydation wären dann Reaktionsschritte nachgelagert, die das intermediär zu erwartende Hydroperoxyd in die Endprodukte überführen. Zwischen diesen beiden extremen Reaktionswegen sind Übergänge denkbar, wie z. B. eine Aktivierung von Substrat *und* Sauerstoff.

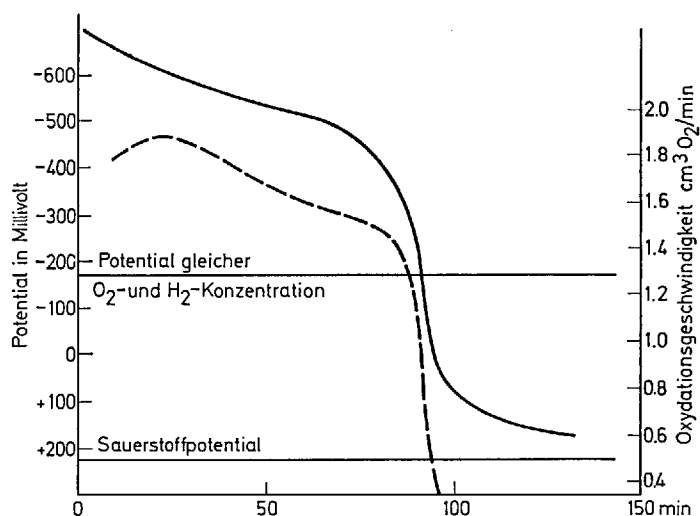
Bezüglich der Diffusionsgeschwindigkeiten und Adsorptionseenthalpien von Sauerstoff, Substrat und Oxydationsprodukt liegen in der

Literatur für das vorliegende System keine Untersuchungen vor. Es wurde lediglich die Beobachtung gemacht, daß eine Erhöhung der Rührgeschwindigkeit mit gleichzeitiger Dispergierung des Gases im Lösungsmittel, wodurch ein besonders inniger Kontakt der gasförmigen mit der flüssigen Phase bewirkt wird, in einigen Fällen die Reaktionsgeschwindigkeit stark heraufsetzt ^{50, 147}). Dies legt die Vermutung nahe, daß der Sauerstofftransport in diesen Fällen den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion darstellt. Wäre ein anderer Schritt langsamer, so genügten schon kleinere O₂-Konzentrationen im Lösungsmittel, um die erforderliche Sauerstoffmenge an den Katalysator zu transportieren, d. h. die Reaktionsgeschwindigkeit wäre von der Rührgeschwindigkeit weitgehend unabhängig. Bei langsam oxydierbaren Substraten wird die Oxydationsgeschwindigkeit mit steigender Rührgeschwindigkeit einem Grenzwert zustreben, oberhalb dessen die Reaktion nicht weiter durch intensiveres Rühren beschleunigt werden kann, weil dann andere Schritte die Reaktionsgeschwindigkeit begrenzen.

Der eigentliche chemische Reaktionsschritt wurde schon 1912 von *Wieland* ⁶⁻⁹) als Dehydrierung angesprochen, wobei er außer Alkoholen und Aldehyden auch Phenole und partiell hydrierte Naphthaline in das gleiche Reaktionsschema einordnete. Ein wesentliches Argument für diesen Dehydrierungsmechanismus bildet seine Beobachtung, daß u. a. Hydrochinon mit Pd-Schwarz unter Ausschluß von O₂ dehydriert werden kann; als Endprodukt trat Chinhydron auf. Die Menge des gebildeten Chinons stieg mit der Katalysatormenge an, welche demnach als Wasserstoffträger mit begrenzter Aufnahmefähigkeit fungierte. Auch Glucose konnte in der gleichen Weise in geringem Umfang unter Bildung von CO₂ dehydriert werden. Eine Sauerstoffaktivierung hält *Wieland* für unwahrscheinlich und nicht notwendig, da gezeigt werden konnte, daß auch Methylenblau, p-Benzochinon und andere chinoide Farbstoffe als Akzeptoren für den abgespaltenen Wasserstoff auftreten können. Hierin zeigen Palladium und Platin eine gewisse Ähnlichkeit mit biologischen Dehydrierungskatalysatoren. Diese Enzyme zeigen durchweg Substratspezifität, aber keine Spezifität gegenüber dem Wasserstoffakzeptor ¹⁵¹). Es handelt sich demnach in beiden Fällen um eine Aktivierung des Substrates bzw. des übernommenen Wasserstoffes. Hiermit stimmen neuere Untersuchungen überein, bei denen Platin als Katalysator verwendet wurde. cis-endo-Bicyclo-[2,2,1]-heptandiol-(2,3) läßt sich in Wasser mit Platin unter völligem O₂-Ausschluß in beträchtlicher Menge zum entsprechenden Ketol dehydrieren ⁶¹). Bei dieser Reaktion kann Platin allein die Ablösung des Wasserstoffes vom Substrat, dem Diol, bewirken.

Wesentlich gestützt wird der Dehydrierungsmechanismus durch quantitative Untersuchungen von *Müller* und *Schwabe* ^{70, 152}). Zur Messung des elektrochemischen Katalysatorpotentials tauchten sie in die

Lösung ein platinisiertes Platinblech. Diese Elektrode nahm beim Schütteln das Potential des pulverförmigen Adams-Katalysators an und bildete zusammen mit einer gegengeschalteten Kalomelektrode ein Vollelement. Mit Hilfe dieser Versuchsanordnung gelang ihnen die Beobachtung der Katalysatorpotentiale während der Oxydation. Bei der katalytischen Oxydation von Äthylalkohol zu Essigsäure in Gegenwart von Alkali wurde das Potential des Katalysators zu Beginn der Reaktion stark wasserstoffseitig liegend gefunden; erst gegen Ende der Oxydation näherte es sich dem Wert eines O_2/Pt -Halbelementes (siehe Abb.):



Oxydation einer wäßrigen Lösung von Äthylalkohol zu Essigsäure am Platinkontakt: Die ausgezogene Kurve gibt den Verlauf des Katalysatorpotentials wieder, die gestrichelte Kurve den der O_2 -Aufnahme; beide jeweils in Abhängigkeit von der Zeit

Diese Versuche zeigen, daß der Katalysator praktisch während des ganzen Reaktionsverlaufes vom Substrat abgelöst Wasserstoff enthält und also erst in einem nachfolgenden Schritt an den Sauerstoff abgibt.

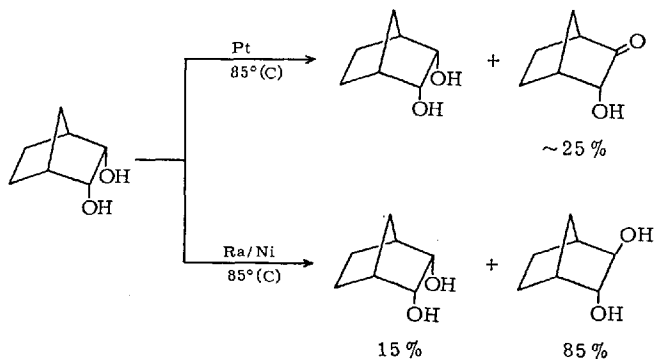
Das umfangreichste Untersuchungsmaterial liegt über die *Stereoselektivität* der katalytischen Oxydation vor. Es ist im wesentlichen Gegenstand des gesamten vorliegenden Übersichtsartikels. Die Selektivitätsregeln für die verschiedenen Ringsysteme sind im nächsten Abschnitt zusammengefaßt. Aus diesen Regeln kann man als wesentlichen Beitrag zur Frage des Reaktionsmechanismus folgendes entnehmen: Bei

allen Ringsystemen wird ohne Ausnahme jeweils am schnellsten und damit bevorzugt diejenige Hydroxylgruppe katalytisch oxydiert, bei der das am gleichen C-Atom gebundene Wasserstoffatom sterisch am wenigsten behindert ist. Damit ist gezeigt, daß der am C-Atom gebundene Wasserstoff einer —CHOH— -Gruppe deshalb sterisch genügend zugänglich sein muß, weil an dieser Stelle offenbar der Angriff des Katalysators erfolgt. Dieser Befund ist nun ebenfalls mit einem Dehydrierungsmechanismus gut in Übereinstimmung zu bringen, wenn man annimmt, daß der leicht zugängliche Wasserstoff durch den Katalysator vom Substrat gelöst wird.

Keinerlei Untersuchungen liegen bisher darüber vor, in welcher Form der Wasserstoff vom Substrat abgetrennt wird. Eine Heterolyse als Hydridion würde sich der allgemeinen Formulierung von Alkoholdehydrierungen durch andere Oxydationsmittel anschließen. Das Hydridion wird entladen und vom Katalysator gelöst. Die Übernahme des Elektrons geschieht an anderer Stelle des Metalls durch ein Proton in der Lösung oder auch direkt durch den Sauerstoff, der dadurch reduziert wird. Eine weitere Möglichkeit wäre die homolytische Abspaltung des α -ständigen H-Atoms unter Zurücklassung eines Radikals. Sekundärprodukte, die auf die Bildung dieses Radikals schließen lassen, sind allerdings bisher nicht gefunden worden. Bei Anwesenheit von Sauerstoff würde es in diesem Falle zur Bildung von Peroxyradikalen kommen, die dann schnell weiter reagieren würden. Eine dritte, allerdings weniger wahrscheinliche Möglichkeit besteht in der gleichzeitigen Ablösung beider Wasserstoffatome am Katalysator.

Rottenberg und *Thürkauf*¹⁵⁰⁾ glauben aufgrund ihrer Isotopenaustauschexperimente einen reinen Dehydrierungsmechanismus ausschließen zu können. Sie haben Propanol mit Pt-Kohle-Katalysator in mit H_2^{18}O angereichertem Wasser unter völligem Sauerstoffausschluß bei 80°C lange Zeit geschüttelt und keinen Einbau von ^{18}O in das zurückgewonnene Substrat feststellen können. Da bekannt ist, daß Aldehyde und Ketone ihren Sauerstoff mit dem des Wassers austauschen und außerdem Platin bei einer Rückreaktion als Hydrierungskatalysator fungieren sollte, kommt ihrer Meinung nach ein Dehydrierungsmechanismus nicht infrage. Zur Prüfung dieser Frage wurde kürzlich von *Heyns* und *Rüdiger*⁶¹⁾ ein ähnliches Experiment angestellt. Es wurde eine wäßrige Lösung von cis-endo-Bicyclo-[2,2,1]-heptandiol-(2,3) bei 85°C 2 Tage lang mit Adams-Katalysator unter striktem Sauerstoffausschluß geschüttelt. Neben beträchtlichen Mengen des Ketols wurde nur reines cis-Diol zurückgewonnen und kein trans-Produkt, welches als thermodynamisch begünstigtes Endprodukt bei rückläufiger Hydrierung entstehen müßte. Der Kontrollversuch wurde mit Raney-Nickel statt Platin in gleicher Weise wiederholt. In diesem Falle konnten 85% des trans-

Bicyclo-[2,2,1]-heptandiols-(2,3) neben 15% cis-Diol isoliert werden, das durch in diesem Fall reversible Dehydrierung über das Ketol entstanden sein muß (siehe Formelschema).



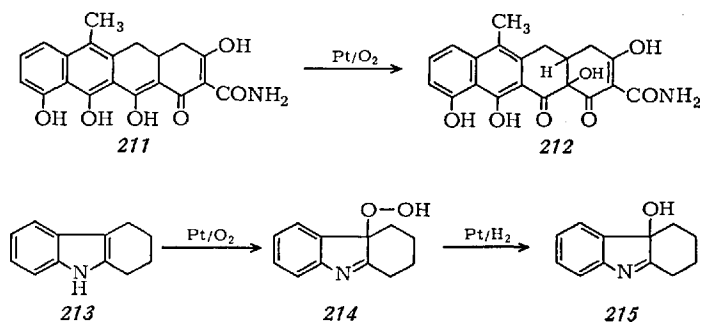
Diese Versuche zeigen eindeutig, daß eine Dehydrierung ohne Sauerstoff stattfinden kann, daß aber bei Verwendung von Platin als Katalysator diese Reaktion nicht mehr reversibel zum Alkohol zurückführt. Das bedeutet, daß katalytische Oxydation und katalytische Hydrierung am Platinkontakt *nicht* einfach als gegenläufige und reversible Reaktionen angesehen werden können. Die experimentellen Befunde von *Rottenberg* und *Thürkauf* sprechen also nicht gegen einen reinen Dehydrierungsmechanismus.

Es ist bekannt, daß bei der katalytischen Vereinigung von H_2 und O_2 am Edelmetallkontakt im ersten Schritt H_2O_2 gebildet wird. *Macrae*¹⁵¹⁾ gelang es nun, auch bei der katalytischen Oxydation von Methanol und Äthanol mit Palladium-Schwarz die Bildung von H_2O_2 nachzuweisen. Er setzte den Reaktionsansätzen $\text{Ce}(\text{OH})_3$ zu, das im Verlauf der Oxydation in geringem Umfang in ein orangefarbenes Hydroperoxid $\text{Ce}(\text{OH})_3\text{OOH}$ überführt wurde. Diese Befunde sind nach *Macrae* eine Stütze für die *Wielandsche* Dehydrierungstheorie. Es ist allerdings zu bedenken, daß auch bei anderen Reaktionsmechanismen aus Gründen, die unten näher erläutert werden, über die Zwischenstufe eines Hydroperoxydes H_2O_2 gebildet werden kann.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die vorliegenden Befunde und Argumentationen überwiegend *zugunsten eines reinen Dehydrierungsmechanismus* gedeutet werden können; das gilt besonders für die Reaktionen in Abwesenheit von Sauerstoff. Dennoch ist in Gegenwart von O_2 ein alternativer Mechanismus, bei welchem der Sauerstoff im ersten Reaktionsschritt eine Rolle spielt, nicht sicher auszuschließen und daher ebenfalls in Betracht zu ziehen. Es wäre z. B. daran zu denken,

daß das Substrat im chemisorbierten Zustand unter Beteiligung des Sauerstoffs über radikalische Zwischenstufen reagiert, die Hydroperoxide bilden, die sekundär gespalten werden. Weiterhin ist es durchaus möglich, daß je nach Reaktionsbedingungen oder Art der Komponenten verschiedene Mechanismen beteiligt sind.

So sind mehrere Beispiele für katalytische Oxydationen bekannt, bei denen vermutlich der Sauerstoff am ersten Reaktionsschritt beteiligt ist. *Muxfeld* oxydierte in einem organischen Lösungsmittel das Tetracyclinderivat (211), wobei unter gleichzeitiger Verschiebung einer Doppelbindung formal ein Methinproton gegen eine Hydroxylgruppe ersetzt wurde¹⁵³. Die Oxydation des Tetrahydrocarbazols (213) und der strukturell verwandten Alkaloide Ibogain, Ibogamin und Tabernanthin verläuft über ein Hydroperoxid, das im Fall des Tetrahydrocarbazols und des Ibogains als Zwischenprodukt isoliert werden konnte^{154, 174, 175}. (Eine Ausnahme bildet die Oxydation des ähnlich gebauten Alkaloids Voacangin, bei dem wider Erwarten eine Methylengruppe in Nachbarschaft zu einem tertiären Stickstoffatom oxydiert wird, wodurch ein Lactam entsteht^{172, 173}.)



Würde in analoger Weise wie bei den erwähnten Tetrahydrocarbazol-Derivaten die Oxydation der Alkohole auch über einen direkten Angriff von O₂ auf das Substrat ablaufen, so wären mit großer Wahrscheinlichkeit Hydroperoxide als labile Zwischenprodukte zu erwarten, da die vollständige Reduktion einer O₂-Molekel einen 4-Elektronenschritt darstellt, der bei relativ einfachen Systemen unwahrscheinlich ist. Ein 2-Elektronenschritt bis zur Stufe des H₂O₂ wird dagegen durch ein einzelnes Alkoholkörmöl bewirkt.

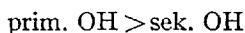
Ein genaues abschließendes Bild kann somit über den mechanistischen Verlauf der katalytischen Oxydation nicht gegeben werden. Ohne Zweifel sind zur Klärung dieser Frage weitere Experimente erforderlich.

2. Selektivitätsregeln

In diesem Abschnitt werden die für die einzelnen Substanzklassen gefundenen Selektivitätsregeln der katalytischen Oxydation zusammengefaßt.

Offenkettige Verbindungen:

Regel 1: Primäre OH-Gruppen werden bevorzugt vor sekundären oxydiert.

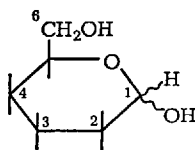


In neutraler bis schwach saurer Lösung werden primäre OH-Gruppen meist zur Aldehyd-Stufe oxydiert, in alkalischer Lösung erhält man Carbonsäuren.

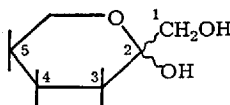
Zahl der oxydierbaren Gruppen: Sind zwei primäre OH-Gruppen im Molekül vorhanden, so können beide oxydiert werden.

Beispiele für Regel 1: Aldite.

Pyranosen mit primärer Hydroxylgruppe:

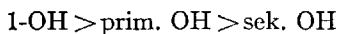


Aldose



Ketose

Regel 2: Ist die OH-Gruppe an C-1 von Aldopyranosen oder die primäre OH-Gruppe an C-1 von Ketopyranosen nicht blockiert, so wird diese bevorzugt angegriffen. Bei geschützter OH-Gruppe an C-1 wird bevorzugt die primäre OH-Gruppe an C-6 der Aldopyranosen oxydiert.

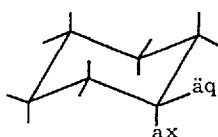


Zahl der oxydierbaren Gruppen: Ist neben einer ungeschützten OH-Gruppe an C-1 eine primäre OH-Gruppe an C-6 vorhanden, so kann Weiteroxydation der primär gebildeten Aldonsäure zur Aldarsäure erfolgen.

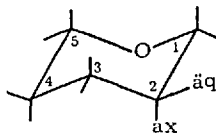
Beispiele für Regel 2: Aldosen, Ketosen, Alkyl-, Benzyl- und Isopropyliden-aldopyranoside

Sechsringe: Cyclohexan- und Tetrahydrofuran-Gerüst:

Konformative Voraussetzungen: Es wird angenommen, daß der Sechsring in der Sessel-Konformation, in der die meisten Substituenten äquatorial orientiert sind, vorliegt.



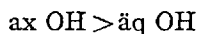
Cyclohexan-Gerüst



Tetrahydrofuran-Gerüst

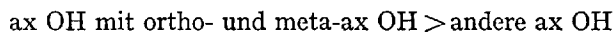
Zahl der oxydierbaren Gruppen: Sind mehrere OH-Gruppen am Sechsring gebunden, wird selektiv nur eine Gruppe oxydiert.

Regel 3: Axiale OH-Gruppen werden bevorzugt vor äquatorialen oxydiert.



Beispiele für Regel 3: Inosite, Pentopyranoside, 6-Desoxyhexopyranoside.

Spezielle Regel 3a: Befinden sich im Molekül drei ungleichwertige axiale OH-Gruppen, dann wird nur diejenige axiale OH-Gruppe angegriffen, die sich zu den anderen beiden axialen OH-Gruppen in „ortho“- und „meta“-Stellung befindet.



Beispiele für Regel 3a: muco-Inosit, allo-Inosit, Benzyl- α -D-xylopyranosid.

Spezielle Regel 3b: Enthält das Molekül mehrere ungleichwertige axiale OH-Gruppen und zusätzlich eine Alkoxygruppe, so wird diejenige axiale OH-Gruppe oxydiert, die sich in „meta“- und „trans“-Stellung zur Alkoxygruppe befindet.

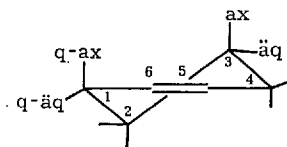


Beispiele für Regel 3b: (–)-Quebrachit, (+)-Pinit, Benzyl- α -D-lyxopyranosid, Benzyl- α -D-xylopyranosid.

Sechsringe: Cyclohexen-Gerüst:

Konformative Voraussetzungen: für das Cyclohexen-Gerüst wird eine Halbsessel-Konformation angenommen. Als stabilste Konformation

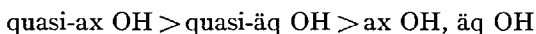
wird diejenige angesehen, in der die meisten Substituenten äquatorial oder quasi-äquatorial orientiert sind.



Cyclohexen-Gerüst (Halbsesselform)

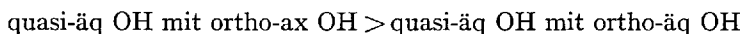
Zahl der oxydierbaren Gruppen: Es wird jeweils nur eine Hydroxylgruppe oxydiert.

Regel 4: Quasi-axiale OH-Gruppen werden bevorzugt vor quasi-äquatorialen und diese selektiv vor axialen und äquatorialen OH-Gruppen oxydiert.



Beispiele für Regel 4: Kondurite (1,2,3,4-Tetrahydroxycyclohexene), L-Shikimisäure, D-Glucal.

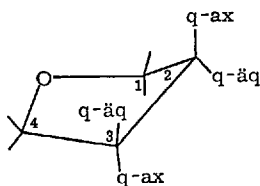
Spezielle Regel 4a: Quasi-äquatoriale OH-Gruppen, die einer axialen OH-Gruppe benachbart sind, werden leichter angegriffen als solche mit benachbarter äquatorialer OH-Gruppe.



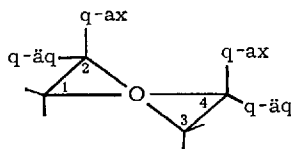
Beispiele für Regel 4a: Kondurit C.

Fünfringe: Tetrahydrofuran-Gerüst:

Konformative Voraussetzungen: Es werden die in der Abbildung dargestellten Briefumschlag- und Halbsesselformen als die energetisch bevorzugten angesehen. Bei diesen Konformationen werden durch die Anordnung des Ring-Sauerstoffs ekliptische Stellungen von benachbarten Substituenten vermieden. Ferner sollen die Konformationen energetisch begünstigt sein, in denen möglichst viele Substituenten quasi-äquatorial orientiert sind.



Briefumschlagform



Halbsesselform

Tetrahydrofuran-Gerüst

Zahl der oxydierbaren Gruppen: Im Ring wird zunächst nur eine Gruppe oxydiert; eine Weiteroxydation unter Ringspaltung ist bei bestimmten konformativen Voraussetzungen leicht möglich. Ist eine primäre OH-Gruppe vorhanden, so wird diese gleichzeitig mit der sekundären angegriffen.

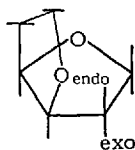
Regel 5: Bei 1,4-Anhydrohexiten mit sekundären OH-Gruppen im Ring und einer primären und sekundären OH-Gruppe in der Seitenkette werden primäre OH-Gruppen etwa ebenso schnell wie quasi-axiale oxydiert, quasi-axiale OH-Gruppen dagegen schneller als quasi-äquatoriale im Ring oder sekundäre in der Seitenkette.

prim. OH $\approx$ quasi-ax OH $>$ quasi-äq OH, sek. OH in Seitenkette

Beispiele für Regel 5: 1,4-Anhydrohexite, 3,4-Tetrahydrofurandiole.

Bicyclo [3,3,0]-System:

Konformative Voraussetzungen: Es wird das cis-verknüpfte System betrachtet, bei dem endo- und exo-ständige Substituenten vorhanden sind.



Bicyclo[3, 3, 0]-System mit zwei Sauerstoffatomen

Zahl der oxydierbaren Gruppen: Befinden sich zwei OH-Gruppen in verschiedenen Ringen, so können beide Gruppen oxydiert werden.

Regel 6: Endo-ständige OH-Gruppen werden bevorzugt vor exo-ständigen oxydiert.

endo OH $>$ exo OH

Beispiele für Regel 6: 1,4;3,6-Dianhydrohexite, 3,6-Anhydro-aldonsäure-1,4-lactone, 1,2-O-Isopropylidenglykofuranosen.

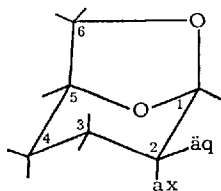
Spezielle Regel 6a: Enthält der eine der beiden Tetrahydrofuranringe eine Lacton-Gruppierung, dann werden OH-Gruppen im Lactonring bevorzugt vor exo-ständigen im anderen Tetrahydrofuranring oxydiert, im Lactonring selbst endo-ständige bevorzugt vor exo-ständigen.

endo OH Lactonring $>$ exo OH Lactonring $>$ exo OH Anhydroring

Beispiele für Regel 6a: 3,6-Anhydro-aldonsäure-1,4-lactone.

Bicyclo [3,2,1]-System:

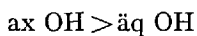
Konformative Voraussetzungen: Der Sechsring ist in der 1C-Sesselform fixiert.



Bicyclo[3, 2, 1]-System mit zwei Sauerstoffatomen

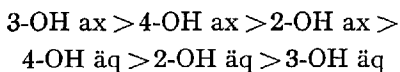
Zahl der oxydierbaren Gruppen: Es wird jeweils nur eine OH-Gruppe oxydiert.

Regel 7: Im Sechsring werden axiale OH-Gruppen bevorzugt vor sekundären oxydiert.



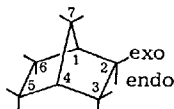
Beispiele für Regel 7: 1,6-Anhydro- β -D-hexopyranosen, Chinasäure-1,3-lacton.

Spezielle Regel 7a: Eine Differenzierung der Regel 7 ist bei den 1,6-Anhydro- β -D-hexopyranosen möglich:



Bicyclo [2,2,1]-System:

Konformative Voraussetzungen: Der Sechsring ist in der Wannenform fixiert und besitzt unterschiedliche Substituenten in endo-, exo- und 7-Stellung.



Bicyclo[2, 2, 1]-System

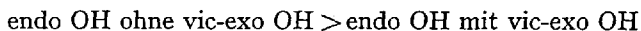
Zahl der oxydierbaren Gruppen: Sind beide OH-Gruppen weit genug voneinander entfernt (2,5-Diole), werden beide Gruppen unabhängig voneinander angegriffen. Sonst wird nur eine OH-Gruppe oxydiert.

Regel 8: Endo-ständige OH-Gruppen werden bevorzugt vor exo-ständigen, diese bevorzugt vor 7-ständigen oxydiert.



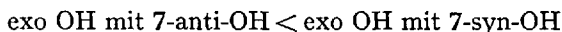
Beispiele für Regel 8: Norbornanole.

Spezielle Regel 8a: Endo-ständige OH-Gruppen mit vicinaler exo-ständiger OH-Gruppe werden schwerer angegriffen als andere endo-ständige OH-Gruppen.



Beispiele für Regel 8a: 2-exo-3-endo-Bicyclo [2,2,1]-heptandiol.

Spezielle Regel 8b: Exo-ständige OH-Gruppen werden bei Gegenwart einer 7-syn-OH-Gruppe schneller als mit einer 7-anti-OH-Gruppe oxydiert.



Beispiele für Regel 8b: 2-exo-7-anti-Bicyclo [2,2,1]-heptandiol, 2-exo-7-syn-Bicyclo [2,2,1]-heptandiol.

Die für die katalytische Oxydation gefundenen Regeln weisen eindeutig darauf hin, daß die Selektivität durch sterische Faktoren bestimmt wird. Sie sind ferner das beste Argument dafür, daß es sich bei der katalytischen Oxydation um einen Dehydrierungsvorgang handelt, bei dem der zur betreffenden Hydroxylgruppe gehörige Methin-Wasserstoff abgelöst wird. Wenn axiale, quasi-axiale oder endo-ständige OH-Gruppen leichter oxydiert werden, bedeutet dies, daß die zugehörigen äquatorialen, quasi-äquatorialen oder exo-ständigen Methin-Wasserstoffe leichter angegriffen werden. Diese Positionen sind, wie sich an allen Substanzklassen zeigen läßt, sterisch besser zugänglich, so daß der Angriff auf das Methinproton auch leichter erfolgen kann. Nur in seltenen Fällen, wie etwa bei den Cyclohexenen, dürften neben den sterischen auch andere Faktoren eine Rolle spielen.

Tabellen zur katalytischen Oxydation, geordnet nach Substanzklassen

Fünfringe

Ausgangsprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Endprodukt	Lit.
cis- und trans- 1,2-Cyclopentan- diol (1 bzw. 4)	40	20	50	Glutarsäure (3)	72)
1,4-Anhydro- erythrit (5)	40	5	75	Diglykolsäure (7)	72)
1,4-Anhydro- threit (8)	40	1	10	Diglykolsäure (7)	72)
1,4-Anhydro-D- mannit (9)	20	2,5	~90	Mesoweinsäure- monoglykolsäure- äther (11)	72)
1,4-Anhydro-D,L- talit (12)	20	5	~25	D,L-Weinsäure- monoglykolsäure- äther (14)	72)
1,4-Anhydro-L- idit (15)	30	1—1,5	60	3,6-Anhydro-D- idono-1,4-lacton (18)	72)
		2,5	20	3,6-Anhydro-L-xylo- 2-hexulosonsäure- 1,4-lacton (19)	72)
1,4-Anhydro-D- sorbit (20)	20	2	62	3,6-Anhydro-L- gulono-1,4- lacton (23)	72)
		20	70	3,6-Anhydro-L- xylo-2-hexulose- säure-1,4-lacton (19)	72)
1,4-Anhydro- galaktit (24)	20	3		3,6-Anhydro- D,L-galakton- säure (26)	72)
Muscarin (27)	22	14			39)
epi-Muscarin (29)		7			74)
allo-Muscarin (30)	22				75)
epi-allo- Muscarin (32)	22				42)

Sechsringe: Cyclohexan-Gerüst

Ausgangsprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Lit.
scyllo-Inosit (33) ^{a)}				77)
myo-Inosit (34) { ^{b)} ^{c)}	45 70–75	8,5 3,5	} 42 (roh)	15)
dextro-Inosit (36)	85–90	2	57	49)
laevo-Inosit (38)	85–90	2	57	49)
epi-Inosit (40)				77)
neo-Inosit (42)	70	0,5	33	77–79)
muco-Inosit (44)				77)
allo-Inosit (46)				77)
cis-Inosit (48)				77)
(–)-Bornesit (50) ^{d)}	22	8		49)
Sequoyit (52)	22	8	12	49)
(–)-Quebrachit (54)	22	8	58	49)
(+)-Pinit (56)	85–90	4	51	49, 81)
Dambonit (58)				80)
5,6-O-Isopropyliden- (–)-quebrachit (60) ^{d)}	22	44,5		82)
3-Desoxy-1-O-methyl-myo- inosit (62) ^{d)}				49)
3-Desoxy-epi-inosit (64) ^{d)}	43	9,5		63, 83)
Laminit (66)	20	2,5	35	84)
Chinasäure (68)	{ 50 40	{ 8 6	{ 44 65	{ 58) 85)
N-Carbobenzoxo-D,L-myo- inosamin-4 (70)	40	20	50	86, 87)
N-Acetyl-1-desoxy-myo- inosamin-3 (72a)	45	9,5		63, 83)

^{a)} Keine Oxydation.^{b)} Pt als Katalysator.^{c)} Pt/C als Katalysator.^{d)} Reaktionsprodukt wurde nicht isoliert.

Sechsringe: Cyclohexan-Gerüst (Fortsetzung)

Ausgangsprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Lit.
N-Acetyl-1-desoxy-N-methyl- myo-inosamin-3 (72b)	50	5		83)
N-Acetyl-D,L-inosamin-1 (74)	50	6		65)
N-Acetyl-4,5,6-tri-O-acetyl- 3-desoxy-D,L-inosamin-1 (76) e)				64)
N-Acetyl-4,5,6-tri-O-acetyl- 3-desoxy-neo-inosamin-1 (77) e)				64)
N-Acetyl-4,5,6-tri-O-acetyl- 3-desoxy-epi-inosamin-1 (78) e)				64)
N-Acetyl-4,5,6-tri-O-acetyl- 3-desoxy-myo-inosamin-1 (79) e)				64)
Di-N-acetyl-myo-inosdamin-4,6 (80)	40	24		88)

e) Keine Reaktion.

Sechsringe: Tetrahydropyran-Gerüst

Ausgangsprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Lit.
Methyl- β -D-arabopyranosid ^{a)}				26)
Benzyl- β -D-arabopyranosid (82)	40	3	29	26)
Methyl- β -D-ribosepyranosid (84a)	20	5	~ 5	16)
Benzyl- β -D-ribosepyranosid (84b)	40	2,5	31	26)
Benzyl - α -D-lyxopyranosid (86)	40	3	20	26)
Methyl- α -D-xylopyranosid ^{b)}				26)
Methyl- β -D-xylopyranosid ^{b)}				26)
Benzyl- α -D-xylopyranosid (88)	40	4	20,5	26)
Benzyl- β -L-arabopyranosid (90)				26)
Methyl-6-desoxy- β -D-allopyranosid (97)	20	4,5	22	90)
Methyl-6-desoxy- α -D-glucopyranosid (99) ^{c)}				90)
Methyl-6-desoxy- α -L-mannopyranosid (100a)	30	6	30	91)
Benzyl-6-desoxy- α -L-mannopyranosid (100b)	20	4,5	30	90)
Benzyl-6-desoxy- α -D-galaktopyranosid (102)	40	1	18	92)
Methyl-6-desoxy- α -L-galaktopyranosid (104)	{ 20 40	{ 4,5 1	{ 26 20	{ 90) 92)
Methyl-4,6-O-äthyliden- α - und β -D-mannopyranosid (106a und b)	45	9	8—11	41)
β -L-Arabinopyranose-1-phosphat (108)	50	1—2	5	67)
α -D-Galaktopyranose-1-phosphat (110)	60	1	3	67)

^{a)} Oxydationsprodukt nicht isolierbar, da instabil.^{b)} Nur geringe Oxydation.^{c)} Praktisch keine Oxydation.

Sechsringe: Cyclohexen-Gerüst

Ausgangsprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Lit.
Kondurit B (112)	20	2,5	~35	57)
Kondurit F (114)	20	1	~35	57)
Kondurit C (115)	20	10 min	14	57)
Kondurit A (117)	20	50 min	37	57)
Kondurit E (118)	20	45 min	~35	57)
Kondurit D (120)	20	12 min	~10	57)
L-Shikimisäure (122)	20	5	35	58)
D-Glucal (124) a)	20	4	1,5	59)

a) 20% Rohausbeute.

Bicyclo[3,3,0]-System

Ausgangsprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Lit.
1,4;3,6-Dianhydro- D-mannit (126)	20	2	30	47)
	50	6	70	47)
1,4;3,6-Dianhydro-D-sorbit (129)	50	10	40	47)
1,4;3,6-Dianhydro-L-ident (131) c)			0	47)
3,6-Anhydro-1,2-O-isopropyliden- α-D-glucofuranose (132)	30	1,5	90	96)
3,6-Anhydro-1,2-O-isopropyliden- β-L-idofuranose (134)	30	1,5	20—30	96)
5,6-O-Cyclohexyliden-3,6-furano- L-gulo-hexodialdo-furanose (136) d)	55	15 min		97)
3,6-Anhydro-L-gulono- 1,4-lacton (23) e)	20			96)
3,6-Anhydro-D-idono- 1,4-lacton (18) f)	30			96)
1,2-O-Isopropyliden-α-D-glucosid- furanosid-uronosid-6,3-lacton (141) g)	20	2	75	96)

^a) Oxydationsprodukt: 1,4;3,6-Dianhydro-D-fructose (127).

^{b)} Oxydationsprodukt: 1,4:3,6-Dianhydro-D-threo-2,5-hexodiulose (128).

c) Keine Oxydation.

d) Ausgangsprodukt entsteht intermediär bei Oxydation von 1,2-O-Cyclohexylden- α -D-glucofuranose (135).

e) Ausgangsprodukt entsteht intermediär bei Oxydation von 1,4-Anhydro-D-sorbit (20).

ⁿ) Ausgangsprodukt entsteht intermediär bei Oxydation von 1,4-Anhydro-L-Idit (15).

g) Anwendung eines hochtourigen Rührers.

Konfigurations- und Konformationsselektivität bei Oxydationen

Ausgangsprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Lit.
1,2;5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-allofuranose (143)	50	4	80	99)
1,2;5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (145) a)	50	4	0	99)
1,2-O-Isopropyliden-6-O-tosyl- α -D-glucofuranose (146)	20	8		100)
3-Desoxy-1,2-O-isopropyliden- 6-O-tosyl- α -D-galaktofuranose	20	8		100)
6-Desoxy-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (148) a)	20			100)
3,6-Didesoxy-1,2-O-isopropyliden- α -D-galaktofuranose	20			100)

a) Keine Oxydation.

Bicyclo [3,2,1]-System

Ausgangsprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Lit.
1,6-Anhydro- β -D-glucopyranose (150)	35	1	20	102)
1,6-Anhydro- β -D-galaktopyranose (152)	35	1	40	100)
1,6-Anhydro- β -D-allopyranose (154)	20	1	3	102)
1,6-Anhydro- β -D-mannopyranose (156)	35	1	50	102)
1,6-Anhydro- β -D-gulopyranose (158)	35	1	2,5	102)
1,6-Anhydro- β -D-talopyranose (160)	35	1	44	102)
1,6-Anhydro- β -D-altropyranose (162)	20	1	2,5	102)
1,6-Anhydro- β -D-idopyranose (164)	35	1		102)
Chinasäure-1,3-lacton (165) {	40	8	25	103)
	20	4	30 a)	104)

a) Rohprodukt.

Sonstige polycyclische Ringsysteme: Steroide

Ausgangsprodukt	Typ	OH an C-3	Ausb. %	Lit.
Dihydro-onabagenin (185) ^{a)}	1	β	80	106)
20,22-Dihydro-strophanthidin ^{b)}	1	β	> 30	155)
Bipindogenin	1	β	75	156)
Gitoxigenin	1	β	60	157)
Digoxigenin	1	β	> 85	145)
Dihydro-digoxigenin ^{c)}	1	β	50	145)
Sarmentogenin	1	β	~85	145)
Strophanthidol ^{d)}	1	β	> 13	145)
Strophanthidin ^{b)}	1	β	> 40	108)
Hellebrigenol ^{e)}	1	β	> 26	108)
Hellebrigenin ^{b)}	1	β	> 30	108)
3 α -Hydroxycholansäure-methylester (186) ^{a)}	1	α	70–75	36)
3 α ,6 α -Dihydroxy-cholansäure-methylester (187) ^{a)}	1	α		
3 α ,12 α -Dihydroxy-cholansäure-methylester (188) ^{a)}	1	α		
3 α ,7 α ,12 α -Trihydroxycholan-säuremethylester (189) ^{a)}	1	α		
Cholestan-3 β -ol (190)	2	β	72	36)
Cholestan-3 α -ol (191)	2	α	50	36)
Scilliglaucosidin-19-ol (192) ^{a)}	3	β	28	108)
3-Epi-scilliglaucosidin-19-ol (193) ^{a)}	3	α	57	108)
Scillirosidin	3	β		158)
Δ^5 -Androsten-3 β ,17 β -diol ^{f)}	4	β	max. 5	60)
Cholesterin (194) ^{g)}	4	β		36, 60)

^{a)} Primäre OH-Gruppe an C-19.^{b)} CHO-Gruppe an C-10.^{c)} Doppelbindung im Lactonring ist hydriert.^{d)} Primäre OH-Gruppe an C-19 wird zu 9% oxydiert.^{e)} Primäre OH-Gruppe an C-19 wird z. T. oxydiert.^{f)} Evtl. Oxydation nur an C-17.^{g)} Keine Oxydation.

Konfigurations- und Konformationsselektivität bei Oxydationen

Oxydation zu Uronsäuren: a) Einfache Glucopyranoside

Endprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Lit.
Methyl- α -D-glucopyranosid- uronsäure	{ 50 50		~87	110)
			86	111) a) 109)
Methyl- β -D-glucopyranosid- uronsäure			~68	110)
Phenyl- α -D-glucopyranosid- uronsäure	90	1,5	62	112)
Phenyl- β -D-glucopyranosid- uronsäure	{ 90—100 90	3,5	32	25)
		3	27	112)
p-Nitrophenyl- α -D-glucopyranosid- uronsäure	90	2	48	112)
2-Naphthyl- β -D-glucopyranosid- uronsäure	100	1	55	27)
p-Biphenyl- β -D-glucopyranosid- uronsäure	65	4	23	159)
Benzyl- α -D-glucopyranosid- uronsäure	98	6		160)
Benzyl- β -D-glucopyranosid- uronsäure	98	6		160)
Mandelsäurenitril- β -L-gluco- pyranosid-uronsäure a)	65	7		66)
p-Hydroxy-mandelsäurenitril- β -L-glucopyranosid-uronsäure a)				66)
p-Methyl-mandelsäurenitril- β -L-glucopyranosid-uronsäure a)				66)
p-Nitro-mandelsäurenitril- β -L-glucopyranosid-uronsäure a)				66)

a) Patent.

Endprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Lit.
Methyl-2,3-di-O-benzyl- α -D-glucopyranosid-uronsäure	50	24	93	161)
Methyl-2,3-di-O-benzyl- β -D-glucopyranosid-uronsäure	70–75		86–90	162)
Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid-uronsäure	76–78	9	65	163)
Benzyl-4-O-methyl- β -D-glucopyranosid-uronsäure	60		~50	113)
Benzyl-2,3-di-O-benzyl- β -D-glucopyranosid-uronsäure	70	18		161)
1-Desoxy-D-glucopyran-uronsäure ^{a)}				164)
Methyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid-uronsäure	55	170		118)
Äthyl-D-glucopyranosid-uronsäure ^{b)}	(40–120)			30)
Hydroxyäthyl- β -D-glucopyranosid-uronsäure ^{b)}	(40–120)			30)

^{a)} Aus 1,5-Anhydro-D-glucit.

^{b)} Verwendung einer Tonerde-Katalysator-Kolonne.

b) Andere einfache Glykopyranoside

Endprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Lit.
Methyl- α -D-galaktopyranosid-uronsäure	60	5	42	22, 54)
Methyl- β -D-galaktopyranosid-uronsäure	65	6	22	22, 54)
Methyl- α -D-mannopyranosid-uronsäure	65	18	44	22, 54)
Methyl- β -D-mannopyranosid-uronsäure	70	6		22, 54)
Phenyl- α -D-galaktopyranosid-uronsäure	90	1,5	28	112)
Phenyl- β -D-galaktopyranosid-uronsäure	90	1,75	47	112)
o-Nitrophenyl- β -D-galaktopyranosid-uronsäure	90	1,5	26	112)
Methyl-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid-uronsäure	60	8 d		118)

c) Glykofuranoside

Endprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Lit.
1,2-O-Cyclohexyliden- α -D-xylo- furan-uronsäure	45	6	41	165)
1,2-O-Cyclohexyliden- α -L-xylo- furan-uronsäure ^{a)}	50	2	70	166)
Benzyl- β -D-ribofuranosid-uronsäure	40	1,5	48	165)
1,2-O-Isopropyliden- α -D-gluco- furan-uronsäure	50	11,5	53,5	119)
1,2-O-Isopropyliden- α -D- glucofuran-uronsäure ^{a)}	50	1—2	53	21)
	70	1		14)
1,2-O-Cyclohexyliden- α -D-gluco- furan-uronsäure				21)
1,2-O-Isopropyliden-3-O-methyl- α -D-glucofuran-uronsäure	60	1	69	22, 54)
(2-Naphthyl)- β -D-glucofuranosid- uronsäure				167)
Methyl-D-arabo-furanosid-uronsäure ^{b)} (40—120)				30)

^{a)} Anwendung eines hochoffenen Rührers.^{b)} Verwendung einer Tonerde-Katalysator-Kolonne.

d) Aminozucker und N-Glykoside

Endprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Lit.
Methyl-2-amino-N-carbobenzox- y-2-desoxy- α -D-glucopyranosid- uronsäure	75	14,5	33	40, 87)
Phenyl-2-acetamido-2-desoxy- α -D-glucopyranosid-uronsäure	90	2	29	112)
Phenyl-2-acetamido-2-desoxy- β -D-glucopyranosid-uronsäure	90	1	49	112)
Benzyl-2-amino-N-carbobenzox- y-2-desoxy- α -D-glucopyranosid- uronsäure	95	9	40	40, 87)
Benzyl-2-amino-N-carbobenzox- y-2-desoxy- α -D-glucopyranosid- uronsäure ^{a)}	80	3,5	75	50)
Benzyl-2-amino-N-carbobenzox- y-2-desoxy- α -D-glucopyranosid- uronsäure ^{a) b)}	80	4	30	62, 120)

^{a)} Anwendung eines hochoffenen Rührers.^{b)} Ausgangsverbindung enthielt 3-O-Acetyl-Gruppe.

Endprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Lit.
Benzyl-2-amino-N-carbobenzoxy-2-desoxy- β -D-glucopyranosid-uronsäure ^{a) b)}	80	4	30	62, 120)
Benzyl-2-amino-N-carbobenzoxy-2-desoxy- α -D-galaktopyranosid-uronsäure	60	10	76	28)
Benzyl-3,4-anhydro-2-amino-N-carbobenzoxy-2-desoxy- β -D-galaktopyranosid-uronsäure ^{a)}	80	4	60	62, 120)
Benzyl-2-amino-2-desoxy- β -D-gulopyranosid-uronsäure-2,3-carbamat ^{a)}	80	4		62, 120)
N-Phenyl-D-glucopyranosyl-uronsäure-amin		6	75	121)
2-Amino-N,N'-dicarbobenzoxy-2-desoxy-(D-glucopyranosyl-uronsäure)-amin	90	11	18	87)

^{a)} Anwendung eines hochtourigen Rührers.

^{b)} Ausgangsverbindung enthielt 3-O-Acetyl-Gruppe.

e) Zuckerphosphate

Endprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Lit.
α -D-Glucopyranuronsäure-1-phosphat	45	5	70	22, 54)
α -D-Glucopyran-uronsäure-1-phosphat	61	92	~50	55)
α -D-Mannopyran-uronsäure-1-phosphat	50	8	30	71)
α -L-Idopyran-uronsäure-1-phosphat	50	12	25	71)
α -D-xylo-Hexo-4-uluronsäure-1-phosphat ^{a)}	60	1	3	67)
α -D-Galaktopyran-uronsäure-1-phosphat	60	1		67)

^{a)} Aus Galaktose-1-phosphat (Nebenprodukt).

Konfigurations- und Konformationsselektivität bei Oxydationen

f) Nucleoside

Endprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Lit.
Uridin-5'-carbonsäure	80	22	74	45, 69)
Adenosin-5'-carbonsäure	90	28	52	45, 69)
Thymidin-5'-carbonsäure	77	8	68	45, 69)
Thymidin-3'-phosphat-5'-carbonsäure	100	7	50	45, 69)
Thymidin-5'-phosphat-3'-thymidin-5'-carbonsäure	100	10	58	45, 69)
1-Methyl-thymidin-5'-carbonsäure	100	4	36	45, 69)

g) Natürlich vorkommende Glucoside

Endprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Lit.
Cholesterin- β -D-glucopyranosid-uronsäure	90	8		38)
Androsteron- β -D-glucopyranosid-uronsäure a)	70—80	50—100		38)
Dehydro-epi-androsteron- β -D-glucopyranosid-uronsäure a)	70	54		38)
Borneol- α -D-glucopyranosid-uronsäure	50—55	2,5	27	112)
(-)-Menthyl- α -D-glucopyranosid-uronsäure	65	10	31	22, 53, 54)
(-)-Menthyl- β -D-glucopyranosid-uronsäure	60	4	~30	22, 53, 54)
(4-Methyl-umbelliferon)- β -D-glucopyranosid-uronsäure	90	1,5	54	168)
Ergosterin- β -D-glucopyranosid-uronsäure b)	60—70	28		38)

a) Unreines Produkt.

b) Mehrere Reaktionsprodukte; keine Trennungsmöglichkeit.

h) Disaccharide

Endprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Lit.
Methyl-O- α -D-glucopyranosyl- uronsäure-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-glucopyranosid ^{a)}	60	8,5		122)
Methyl-O- α -D-glucopyranosyl- uronsäure-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-glucopyranosid-uronsäure ^{a)}	60	18	7,3	122)
Benzyl-O- α -D-glucopyranosyl- uronsäure-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-glucopyranosid ^{b)}	65	6	~20	123)
	70—75	30		124)
Benzyl-O- β -D-glucopyranosyl- uronsäure-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-glucopyranosid ^{c)}	60	6	29,2	44)
Methyl-4',6'-O-äthyliden- β - D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - D-glucopyranosid-uronsäure ^{d)}	80	20		125)

^{a)} Aus Methyl- β -D-maltosid.^{b)} Aus Benzyl- β -D-maltosid.^{c)} Aus Benzyl- β -D-cellobiosid.^{d)} Aus Methyl-4',6'-O-äthyliden- β -D-cellobiosid.*i) Polysaccharide*

Ausgangsprodukt	Temp. ° C	Reaktion-Std	Lit.
Arabinoxylan (aus Roggenmehl) ^{a)}	65	4 d	127, 128)
ϵ -Galaktan (aus der Europäischen Lärche) ^{b)}	70	14 d	126, 127)
Stärke (nach Lintner) ^{c)}	40—80	6—18	129)

^{a)} 4% Uronsäureeinheiten.^{b)} 7,5% Uronsäureeinheiten.^{c)} Sehr geringer Prozentsatz Uronsäureeinheiten.*Oxydation von Aldosen, Ketosen und Alditen*

Ausgangsprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Endprodukt	Lit.
D-Glucose				Aldonsäure	34)
D-Glucose	30	7	80	Aldonsäure	130)
D-Glucose	65	12	30	Aldonsäure	131)
D-Glucose	22	8	80	Aldonsäure	12)

Konfigurations- und Konformationsselektivität bei Oxydationen

Ausgangsprodukt	Temp. ° C	Reaktion- Std	Ausb. %	Endprodukt	Lit.
D-Gluconsäure	22	86		versch. Produkte	43)
D-Glucose	50	12,5	54	Aldarsäure	132)
D-Galaktose	22	1,5	60	Aldonsäure	13)
D-Mannose	22	1,5		Aldonsäure	13)
D-Xylose	22	45 min		Aldonsäure	13)
L-Arabinose	22	45 min	60	Aldonsäure	13)
2-Desoxy-D-glucose			30	Aldarsäure	118)
2-Amino-2-desoxy- D-glucose	30	24	37	Aldonsäure	133)
2-Amino-2-desoxy- L-glucose	30	10	54—60	Aldonsäure	31)
N-Acetyl-2-amino- 2-desoxy-D-glucose				keine Reaktion	133)
2-Amino-2-desoxy- D-glucose-6-phosphat		24	80	Aldonsäure	32)
L-Sorbose	22	48—60	50	Ketoaldonsäure	11)
L-Sorbose			25	Ketoaldonsäure	10, 134—136)
D-Fructose	22	72	60	Ketoaldonsäure	11)
2,3;4,6-Di-O-isopropy- liden-L-sorbose	50—60	20	95	Ketoaldonsäure	138)
Methyl- α -L-sorbosid			95	Ketoaldonsäure	139)
2,3-O-Isopropyliden- L-sorbofuranose	55—60	50	85	Ketoaldarsäure	140, 141)
D-Glucit (D-Sorbit)	40	8,5		Aldosen, Ketosen	95)
D-Glucit	65	12	30	Aldonsäure	131)
D-Mannit	{ 80—85 80—85	{ 36 60—100	35	Aldose Aldose, Säuren	{ 48)
D-Mannit	20—40	15—20 d		Aldose, Aldonsäure	3)
Galaktit (Dulcit)	{ 80 80	{ 36 72	30	Aldose Aldose, Säuren	{ 48)
Galaktit		15	58	Aldarsäure	55)
6-Desoxy-L-galaktit (L-Fucit)	65	3—10	10	Aldonsäure	131, 142)
1,3;2,4-Di-O-äthyliden- D-glucit	50	2,5—4	50—70	Ketoaldonsäure	143)
2-Acetamido-2-desoxy- 3,4; 5,6-di-O-isopropy- liden-D-mannit	100	15 min		Aldose	144)

Literatur

1. *Döbereiner, J. W.*: Liebigs Ann. Chem. **53**, 145 (1845).
2. *Strecker, A.*: Liebigs Ann. Chem. **93**, 370 (1855).
3. *v. Gorup-Besanez, E.*: Liebigs Ann. Chem. **118**, 257 (1861).
4. *Dafert, F. W.*: Ber. Deut. Chem. Ges. **17**, 227 (1884).
5. *Grimeaux, E.*: Compt. Rend. **104**, 1276 (1887).
6. *Wieland, H.*: Ber. Deut. Chem. Ges. **45**, 484 (1912).
7. — Ber. Deut. Chem. Ges. **45**, 2606 (1912).
8. — Ber. Deut. Chem. Ges. **46**, 3327 (1913).
9. — Ber. Deut. Chem. Ges. **54**, 2353 (1921).
10. *Dalmer, O.*, and *K. Heyns*: Chem. Abstr. **35**, 4396 (1941).
11. *Heyns, K.*: Liebigs Ann. Chem. **558**, 177 (1947).
12. —, u. *R. Heinemann*: Liebigs Ann. Chem. **558**, 187 (1947).
13. —, u. *O. Stöckel*: Liebigs Ann. Chem. **558**, 192 (1947).
14. *Fernández-García, R.*, *L. Amorós, H. Blay, E. Santiago, H. Soltero-Díaz y A. A. Colón*: El Crisol (Puerto Rico) **4**, 40 (1950), Chem. Abstr. **45**, 555 (1951).
15. *Heyns, K.*, u. *H. Paulsen*: Chem. Ber. **86**, 833 (1953).
16. *Brimacombe, E.*, *J. S. Brimacombe* u. *B. Lindberg*: Acta Chem. Scand. **14**, 2236 (1960).
17. *Heyns, K.*, u. *H. Paulsen*: Angew. Chem. **69**, 600 (1957).
18. — — Neuere Methoden d. präp. org. Chem., Verlag Chemie **2**, 208 (1960).
19. — — Advan. Carbohydrate Chem. **17**, 169 (1962).
20. *Taylor, G. B.*, *G. B. Kistiakowsky*, and *J. H. Perry*: J. Phys. Chem. **34**, 799 (1930).
21. *Mehlretter, C. L.*: Advan. Carbohydrate Chem. **8**, 231 (1953).
22. *Marsh, C. A.*: J. Chem. Soc. **1578** (1952).
23. *Alpers, E.*: Diplomarbeit, Hamburg 1964.
24. *Rüdiger, G.*: Diplomarbeit, Hamburg 1965.
25. *Tsou, K. C.*, and *A. M. Seligmann*: J. Am. Chem. Soc. **75**, 1042 (1953).
26. *Heyns, K.*, *J. Lenz* u. *H. Paulsen*: Chem. Ber. **95**, 2964 (1962).
27. *Tsou, K. C.*, and *A. M. Seligman*: J. Am. Chem. Soc. **74**, 5605 (1952).
28. *Heyns, K.*, u. *M. Beck*: Chem. Ber. **90**, 2443 (1957).
29. *Joffe, J. J.*, *Y. T. Nikolaev* u. *M. S. Brodskii*: Kinetika i Kataliz **1**, 125 (1960).
30. *Reiners, R. A.*: Chem. Zentr. **7977** (1955).
31. *Hardegger, E.*, u. *F. Lohse*: Helv. Chim. Acta **40**, 2383 (1957).
32. *Greiling, H.*, u. *R. Kisters*: Z. Physiol. Chem. **346**, 77 (1966).
33. *Kuznecov, N. V.*, *T. D. Burnasova, A. A. Nikiforov* u. *N. A. Kejko*: Izv. Akad. SSSR **4**, 692 (1964).
34. *Busch, M.*: Chem. Abstr. **35**, 7980 (1941).
35. *Poethke, W.*, u. *E. Andriß*: Pharmazie **5**, 61 (1950).
36. *Sneeden, R. P. A.*, and *R. B. Turner*: J. Am. Chem. Soc. **77**, 190 (1955).
37. *Heyns, K.*, u. *L. Blazejewicz*: Tetrahedron **9**, 67 (1960).
38. *Winguth, K.*: Dissertation (Hamburg 1961).
39. *Eugster, C. H.*, u. *P. G. Waser*: Helv. Chim. Acta **40**, 888 (1957).
40. *Heyns, K.*, u. *H. Paulsen*: Chem. Ber. **88**, 188 (1955).
41. *Lindberg, B.*, *I.-L. Svensson, O. Theander, J. S. Brimacombe* u. *M. C. Cook*: Acta Chem. Scand. **17**, 930 (1963).
42. *Eugster, C. H.*, *F. Häfliger, R. Denz* u. *E. Girod*: Helv. Chim. Acta **41**, 705 (1958).
43. *Poethke, W.*: Pharmazie **4**, 214 (1949).
44. *Jayme, G.*, u. *W. Demmig*: Chem. Ber. **93**, 356 (1960).

45. Moss, G. P., C. B. Reese, K. Schofield, R. Shapiro, and Lord Todd: J. Chem. Soc. 1149 (1963).
46. Heyns, K., u. T. K. Chan: Diplomarbeit (unveröffentlicht).
47. —, W.-P. Trautwein u. H. Paulsen: Chem. Ber. 96, 3195 (1963).
48. Glattfeld, J. W. E., and S. Gershon: J. Am. Chem. Soc. 60, 2013 (1938).
49. Post, G. G., and L. Anderson: J. Am. Chem. Soc. 84, 471 (1962).
50. Weidmann, H., u. H. K. Zimmerman jr.: Liebigs Ann. Chem. 639, 198 (1961).
51. Weygand, F., u. A. Bergmann: Chem. Ber. 80, 261 (1947).
52. Garcia Gonzalez, F., J. Fernandez-Bolanos, M. Yroela Antinolo y M. Martin Lomas: Anales Real. Soc. Espan. Fis. Quim. (Madrid), Ser. B, 62, 763 (1966), Chem. Abstr. 66, 4422 (1967).
53. Marsh, C. A.: Nature (London) 168, 602 (1951).
54. — Biochem. J. 50, XI (1951).
55. Barker, S. A., E. J. Bourne, J. G. Fleetwood, and M. Stacey: J. Chem. Soc. 4128 (1958).
56. Karrer, P., u. W. Hess: Helv. Chim. Acta 40, 265 (1957).
57. Heyns, K., H. Gottschalk u. H. Paulsen: Chem. Ber. 95, 2660 (1962).
58. — — Chem. Ber. 94, 343 (1961).
59. — — Chem. Ber. 99, 3718 (1966).
60. —, u. F. Leupold: unveröffentlicht.
61. —, u. G. Rüdiger: Doktorarbeit (unveröffentlicht).
62. Shyroch, G. D., and H. K. Zimmerman: Carbohydrate Res. 3, 14 (1966).
63. Nakajima, M., A. Hasegawa, and N. Kurihara: Tetrahedron Letters 967 (1964).
64. — — u. T. Kurokawa: Liebigs Ann. Chem. 689, 229 (1965).
65. —, N. Kurihara, A. Hasegawa u. T. Kurokawa: Liebigs Ann. Chem. 689, 243 (1965).
66. Krebs, E. T., and E. T. Krebs jr.: Chem. Abstr. 52, 11913 (1958).
67. Stroud, D. B. E., and W. Z. Hassid: Biochem. Biophys. Res. Commun. 15, 65 (1964).
68. Perchemlides, P., E. A. Davidson, and N. Aronson: Abstr. of Papers; Am. Soc. 147 (Meeting 1964) 1C.
69. Reese, C. B., K. Schofield, R. Shapiro, and Sir A. Todd: Proc. Chem. Soc. 290 (1960).
70. Müller, E., u. K. Schwabe: Kolloid-Z. 52, 163 (1930).
71. Perchemlides, P., T. Osawa, E. A. Davidson, and R. W. Jeanloz: Carbohydrate Res. 3, 463 (1967).
72. Heyns, K., E. Alpers u. J. Weyer: Chem. Ber. 101, 4199 (1968).
73. Pitzer, K. S., and W. E. Donath: J. Am. Chem. Soc. 81, 3213 (1959). — Brucher, F. V., jr., T. Roberts, S. J. Barr, and N. Pearson: J. Am. Chem. Soc. 81, 4915 (1959). — Buys, H. R., C. Altona, and E. Havinga: Tetrahedron 24, 3019 (1968).
74. Eugster, C. H., F. Häfliger, R. Denss u. E. Girod: Helv. Chim. Acta 41, 205 (1958).
75. — — — — Helv. Chim. Acta 41, 583 (1958).
76. Angyal, S. J., and L. Anderson: Advan. Carbohydrate Chem. 14, 135 (1959).
77. Angyal, S. J., Private Mitteilung.
78. Allen, G. R., jr.: J. Am. Chem. Soc. 84, 3128 (1962).
79. Allen, G. R.: J. Am. Chem. Soc. 78, 5611 (1956).
80. Pittmann, M.: M. Sc. thesis, Sydney 1957.
81. Anderson, L., E. S. DeLuca, A. Bieder, and G. G. Post: J. Am. Chem. Soc. 79, 1171 (1957).

82. Post, G. G., and L. Anderson: J. Am. Chem. Soc. 84, 478 (1962).
83. Nahajima, M., A. Hasegawa u. N. Kurikara: Liebigs Ann. Chem. 689, 235 (1965).
84. Lindberg, B., u. B. Wickberg: Arkiv Kemi 13, 447 (1959).
85. Haslam, E., R. D. Haworth, and P. F. Knowles: J. Chem. Soc. 1854 (1961).
86. Heyns, K., u. H. Paulsen: Chem. Ber. 89, 1152 (1956).
87. Paulsen, H.: Dissertation, Hamburg 1955.
88. Suami, T., and S. Ogawa: Bull. Chem. Soc. Japan 38, 2026 (1965).
89. Reeves, R. E.: Advan. Carbohydrate Chem. 6, 130 (1951).
90. Brimacombe, J. S., L. C. N. Tucker, and M. C. Cook: J. Chem. Soc. 2292 (1965)
91. Brimacombe, J. S., and M. C. Cook: J. Chem. Soc. 2663 (1964); Chem. Ind. (London) 1281 (1963).
92. Heyns, K., A. L. Baron u. H. Paulsen: Chem. Ber. 97, 921 (1964).
93. Barton, D. H., R. C. Cookson, W. Klyne, and C. W. Shoppee: Chem. Ind. (London) 21 (1954).
94. Delaby, R.: Compt. Rend. 182, 140 (1926).
95. Heyns, K., u. M. Beck: Liebigs Ann. Chem. 91, 1720 (1958).
96. —, E. Alpers u. J. Weyer: Chem. Ber. 101, 4209 (1968).
97. Brüning, J.: Diplomarbeit, Hamburg 1963.
98. Weidmann, H.: Monatsh. Chem. 96, 773 (1965).
99. Theander, O.: Acta Chem. Scand. 18, 2209 (1964).
100. Antonakis, K., F. Leclercq et M.-J. Arvor: Compt. Rend. 264, 524 (1967).
101. Heyns, K., J. Weyer u. H. Paulsen: Chem. Ber. 98, 327 (1965).
102. — — — Chem. Ber. 100, 2317 (1967).
103. Haslam, E., and J. E. Marriott: J. Chem. Soc. 5755 (1965).
104. Heyns, K., u. H. Gottschalk: unveröffentlicht.
105. Alder, K., H. K. Schäfer, H. Esser, H. Krieger, u. R. Reubke: Ann. 593, 23 (1955).
106. Sneeden, R. P. A., and R. B. Turner: J. Am. Chem. Soc. 77, 130 (1955).
107. Mannich, C., u. G. Siewert: Chem. Ber. 75, 750 (1942).
108. Katz, A.: Helv. Chim. Acta 40, 831 (1957).
109. Easty, D. B.: J. Org. Chem. 27, 2102 (1962).
110. Barker, S. A., E. J. Bourne, and M. Stacey: Chem. Ind. (London) 970 (1951).
111. Mehlretter, C. L.: Chem. Abstr. 46, 3561 (1952).
112. Marsh, C. A., and G. A. Levvy: Biochem. J. 68, 617 (1958).
113. Wacek, A., W. Limontschew, F. Leitinger, F. Hilbert u. W. Oberbichler: Monatsh. Chem. 90, 555 (1959).
114. Bowering, W. D. S., and T. E. Timell: Can. J. Chem. 38, 311 (1960).
115. Corn Products Refining Co.: Chem. Abstr. 47, 8325 (1953).
116. Reinert, R. A., (Corn Prod. Ref. Co.): Chem. Abstr. 53, 3084 (1959); Chem. Zentralbl. 1373 (1961).
117. — (Corn. Prod. Ref. Co.): Chem. Zentr. 9138 (1954).
118. Benjamin, D. G., and S. W. Kapranos (Corn Prod. Ref. Co.): Chem. Abstr. 48, 710 (1954).
- 118a. Overend, W. G., F. Shafizadeh, M. Stacey, and G. Vaughan: J. Chem. Soc. 3633 (1954).
119. Mehlretter, C. L., B. H. Alexander, R. L. Mellies, and C. E. Rist: J. Am. Chem. Soc. 73, 2424 (1951).
120. Skyrock, G. D., and H. K. Zimmerman: Chem. Commun. 263 (1966).
121. Katsushima, A.: Chem. Abstr. 54, 12010 (1960).
122. Abbott, D., and H. Weigel: J. Chem. Soc. 5157 (1965).
123. Dutton, G. G. S., and K. N. Slessor: Can. J. Chem. 42, 1110 (1964).

124. *Hirasaka, Y.*: J. Pharm. Soc. Japan **83**, 960 (1963).
125. *Fujinaga, M.*, and *Y. Matsushima*: Bull. Chem. Soc. Japan **40**, 1706 (1967).
126. *Aspinall, O.*, and *A. Nicolson*: J. Chem. Soc. **2503** (1960).
127. *Aspinall, G. O.*, *I. M. Cairncross*, and *A. Nicolson*: Proc. Chem. Soc. **270** (1959).
128. — — J. Chem. Soc. **3998** (1960).
129. *Heyns, K.*, u. *M. Beck*: unveröffentlicht.
130. *Buckley, J. S., jr.*, and *H. D. Embree*: Chem. Abstr. **52**, 8190 (1958).
131. *Okui, S.*: J. Pharm. Soc. Japan **47**, 1395 (1954).
132. *Mehlretter, C. L.*, *C. E. Rist*, and *B. H. Alexander*: Chem. Abstr. **43**, 7506 (1949).
133. *Heyns, K.*, u. *W. Koch*: Chem. Ber. **86**, 110 (1953).
134. *Dalmer, O.*, and *K. Heyns*: Chem. Abstr. **34**, 4236 (1940).
135. — — Chem. Abstr. **34**, 4080 (1940).
136. *Heyns, K.*, u. *O. Dalmer*: Chem. Abstr. **33**, 5416 (1939).
137. *Reichstein, T.*, u. *A. Grüssner*: Helv. Chim. Acta **17**, 311 (1934).
138. *Görlich, B.*: Chem. Abstr. **52**, 19971 (1958); Chem. Zentr. **6243** (1956).
139. *Elder*: Private Mitteilung.
140. *Trenner, N. R.*: Chem. Abstr. **42**, 924 (1948).
141. — — Chem. Abstr. **44**, 3521 (1950).
142. *Okui, S.*: Yakugaku Zasshi **77**, 1395 (1954).
143. *d'Addieco, A. A.*: Chem. Abstr. **53**, 3084 (1959).
144. *Roth, W.*, *W. Pigman*, and *I. Danishefsky*: Tetrahedron **20**, 1675 (1964).
145. *Tamm, Ch.*, u. *A. Gubler*: Helv. Chim. Acta **42**, 237 (1957).
146. *Heins, A.*, (Fa. Henkel & Cie.): Privatmitteilung 1968.
147. *Heyns, K.*, u. *H. Burmester*: unveröffentlicht.
148. —, u. *E. Alpers*: unveröffentlicht.
149. —, u. *M. Beck*: Chem. Ber. **89**, 1648 (1956).
150. *Rottenberg, M.*, u. *M. Thürkau*: Helv. Chim. Acta **42**, 226 (1959).
151. *Macrae, T. F.*: Biochem. J. **27**, 1248 (1933).
152. *Müller, E.*, u. *K. Schwabe*: Z. Elektrochem. **34**, 170 (1928).
153. *Muxfeldt, H.*, *G. Buhr* u. *R. Bangert*: Angew. Chem. **74**, 213 (1962).
154. *Witkop, B.*, and *J. B. Patrick*: J. Am. Chem. Soc. **73**, 2188 (1951).
155. *Turner, R. B.*, and *J. A. Meschino*: J. Am. Chem. Soc. **80**, 4862 (1958).
156. *Fechtig, B.*, *J. v. Euw*, *O. Schindler* u. *T. Reichstein*: Helv. Chim. Acta **43**, 1570 (1960).
157. *Tamm, Ch.*, u. *A. Gubler*: Helv. Chim. Acta **41**, 1762 (1958).
158. *Wartburg, A. v.*, u. *J. Renz*: Helv. Chim. Acta **42**, 1620 (1959).
159. *Gee, M.*, *F. T. Jones*, and *R. M. McCready*: J. Org. Chem. **22**, 471 (1957).
160. *Schier, O.*: Dissertation, Technische Hochschule Wien, 1956.
161. *Wacek, A.*, *F. Leitinger* u. *P. Hochbahn*: Monatsh. Chem. **90**, 562 (1959).
162. *Leitinger, F.*: Monatsh. Chem. **91**, 620 (1960).
163. *Pravdič, N.*, and *D. Keglevič*: Tetrahedron **21**, 1897 (1965).
164. *Haslam, E.*, and *T. Radford*: Carbohydrate Res. **2**, 301 (1966).
165. *Heyns, K.*, u. *J. Lenz*: Chem. Ber. **94**, 348 (1961).
166. *Schuching, S. v.*, and *G. H. Frye*: J. Org. Chem. **30**, 1288 (1965).
167. *Kato, K.*, *K. Yoshida*, and *H. Tsukamoto*: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **12**, 664 (1964).
168. *Marsh, C. A.*, and *G. A. Levvy*: Nature (London) **178**, 589 (1956).
169. *Wieland, H.*, u. *F. Bergel*: Liebigs Ann. Chem. **439**, 196 (1924).
170. *Rosenmund, K. W.*, u. *G. Jordan*: Ber. Deut. Chem. Ges. **58**, 51 (1925).
171. *Davis, G. T.*, and *D. H. Rosenblatt*: Tetrahedron Letters **4085** (1968).
172. *Guisse, G. B.*, *E. Ritchie*, and *W. C. Taylor*: Aust. J. Chem. **18**, 1279 (1965).

K. Heyns, H. Paulsen, G. Rüdiger und J. Weyer

173. *Percheron, F.*: Ann. Chim. 303 (1959).
174. *Goutarel, M., M.-M. Janot, F. Mathys, u. V. Prelog*: Helv. Chim. Acta 39, 742 (1956).
175. *Bartlett, M. F., D. F. Dickel, and W. I. Taylor*: J. Am. Chem. Soc. 80, 126 (1958).

Eingegangen am 27. September 1968

Alle Rechte vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Springer-Verlages übersetzt oder in irgendeiner Form vervielfältigt werden. © by Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1969. Library of Congress Catalog Card Number 51-5497. Satz und Druck: Meister Druck, Kassel. Printed in Germany.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk 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.

Titel-Nr. 4901