

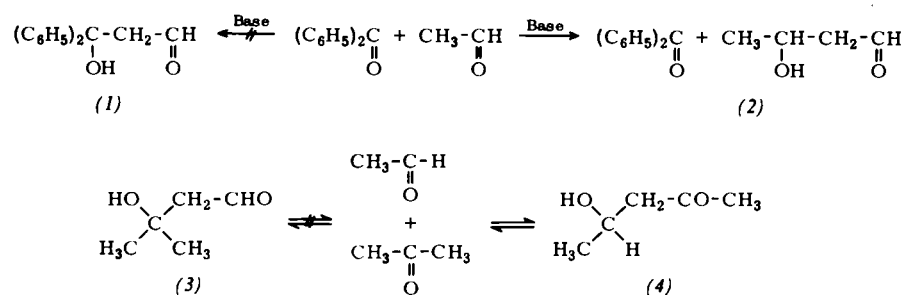
Über gezielte Aldolkondensationen

VON G. WITTIG UND H. REIFF ^[*]

In diesem Aufsatz wird gezeigt, wie das neue präparative Verfahren der Aldolkondensation zur Darstellung α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen^[***] entdeckt wurde. Viele Beispiele, auch auf dem Naturstoffgebiet, belegen seine Leistungsfähigkeit, stecken aber auch deren Grenzen ab. Die metallierten Schiff-Basen lassen sich in die Klasse der ambidenten Anionen einordnen, wodurch auch Acylierungen am Stickstoff verständlich werden. Ein Vergleich der gezielten Aldolkondensation mit der über Phosphorylide ebenfalls zu ungesättigten Carbonylverbindungen führenden Olefinierung lehrt, daß die letzte Methode bei Ketonen als Substrat versagt. Gerade hier bewährt sich die beschriebene Arbeitsweise mit metallierten Schiff-Basen.

1. Einleitung

Bis vor wenigen Jahren war es nicht möglich, die Aldoladdition so zu steuern, daß sich Aldehyde mit einem α -ständigen Wasserstoffatom an die Carbonylgruppe von Ketonen anlagern, da die Selbstaddition der Aldehydkomponente bevorzugt ist. So liefert z.B. die Umsetzung von Acetaldehyd mit Benzophenon unter der üblichen Basenkatalyse statt des gewünschten Aldoladduktes (1) das Acetaldol (2), aus dem durch Wasserabspaltung der Crotonaldehyd entsteht.



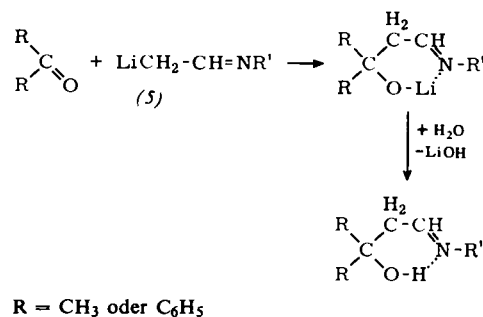
Aber auch die Kondensation mit reaktiveren Ketonen wie Aceton verläuft nicht in der Richtung zum Addukt (3), sondern führt zur Verbindung (4)^[1], da Acetaldehyd die reaktivere Carbonylgruppe und Aceton nach Anionisierung einen stärkeren nucleophilen Kohlenstoff besitzt.

Es ist nicht möglich, in getrennten Prozessen zunächst aus dem Acetaldehyd ein Proton zu entfernen und anschließend das elektrophile Agens etwa in Form des

Acetons hinzuzufügen. Im allgemeinen muß man die beiden Komponenten vorlegen und die Base hinzutropfen, die nicht willkürlich gewählt werden kann, da ihre Anlagerung an die Carbonylgruppe vermieden werden muß.

Die hier aufgezeigten Schwierigkeiten werden umgangen, wenn man die Aldehydcarbonylgruppe zur Azomethingruppe abwandelt, den so „geschützten“ Acetaldehyd beispielsweise mit Lithium-diisopropylamid zu (5) metalliert und anschließend mit Aceton oder Benzophenon umsetzt^[2,3].

Da sich die Schutzgruppe nach der Aldoladdition leicht entfernen läßt, eröffnet diese Methodik neue Wege zu metallorganisch geleiteter Aldolkondensation.



[*] Prof. Dr. G. Wittig und Dr. H. Reiff
Institut für Organische Chemie der Universität
69 Heidelberg, Tiergartenstraße

[**] Die Beiträge dieser Reihe sind gesammelt in fünf Bänden im Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, erschienen. Sie liegen auch in englischer Ausgabe vor. – Dieser Beitrag wird – erweitert um präparative Vorschriften – in Band VI der Reihe erscheinen.

[***] G. Wittig, H. Pommer u. W. Stitz, DBP. 1199 252 (5. April 1963), BASF; Chem. Abstr. 63, P 1739c (1965).

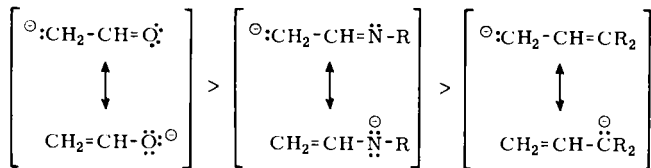
[1] Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl). 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954, Bd. VII/1, S. 76ff.

[2] G. Wittig u. H. D. Frommelt, Chem. Ber. 97, 3541 (1964).

[3] G. Wittig, H. D. Frommelt u. P. Suchanek, Angew. Chem. 75, 978 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 683 (1963).

2. Theoretische Überlegungen

A posteriori erscheint die neue Methodik der Aldol-addition über Schiff-Basen plausibel, da zu erwarten war, daß die metallierten Schiff-Basen hinsichtlich ihrer Reaktivität eine Mittelstellung zwischen den Allylanionen einerseits und den anionisierten Carbonylverbindungen andererseits einnehmen.



Sowohl das Allyl- als auch das Enolat-Anion setzen sich mit Carbonylverbindungen leicht um. Deshalb war es sehr wahrscheinlich, daß auch die anionisierten Schiff-Basen analog reagieren. Entscheidend für die Durchführbarkeit von gezielten Aldolkondensationen war nun, ob bei den metallierten Schiff-Basen eine schnelle Selbstaddition an die unmetallierte Spezies auftritt, wie das bei den anionisierten Carbonylverbindungen der Fall ist, oder ob die metallierten Schiff-Basen den Allylanionen ähnlicher sind, die bekanntlich keine derartigen Additionen zeigen.

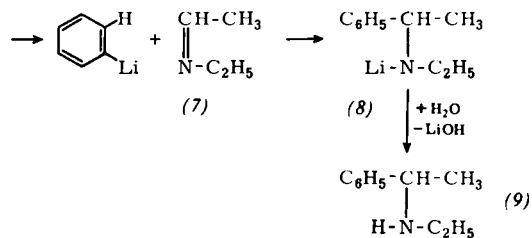
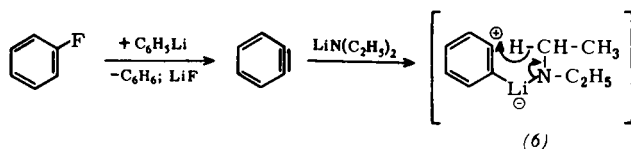
Tatsächlich ist die Azomethingruppe so wenig elektrophil, daß die Selbstaddition durch die in Abschnitt 4 beschriebene Arbeitsweise unterdrückt werden kann, wohingegen die metallierte Schiff-Base hinreichend nucleophil ist, um auch reaktionsträge Carbonylgruppen, z.B. die von Ketonen, anzugreifen. Dieser Effekt hilft der neuen Methode zum Erfolg.

3. Entdeckung des Prinzips der gezielten Aldolkondensation

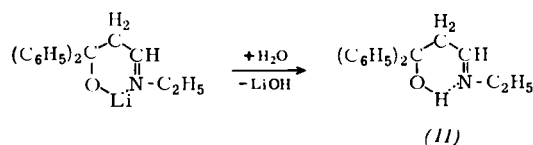
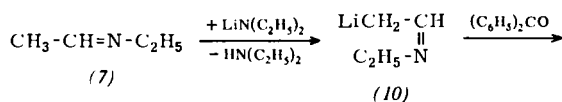
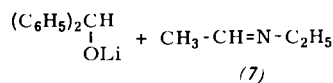
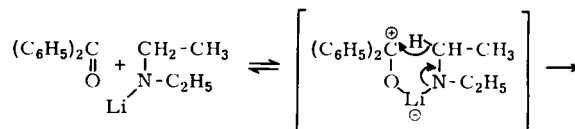
Derartige theoretische Überlegungen gingen jedoch den Versuchen nicht voraus, sondern unerwartete Resultate lenkten die Aufmerksamkeit auf die metallierten Schiff-Basen.

Im Zusammenhang mit Arbeiten über Dehydrobenzol ließ man auf Fluorbenzol Phenyllithium in Gegenwart von Lithium-diäthylamid einwirken. Als Reaktionsprodukte erhielt man neben erwartetem Diäthylanilin auch α -Phenyldiäthylamin. Eine nähere Untersuchung^[4] zeigte, daß das Lithium-diäthylamid sich offenbar an intermediär gebildetes Dehydrobenzol zum nicht isolierten at-Komplex (6) anlagert. Die anionische Lockerung der Liganden in Nachbarschaft zum Stickstoff bewirkt eine Hydridübertragung, die mit der Bildung von Phenyllithium und der Schiff-Base (7) abschließt. Die so entstandenen beiden Verbindungen vereinigen sich irreversibel in einer $\text{C}=\text{N}$ -Addition des Lithiumorganyls zum Lithiumamid (8), das bei der Hydrolyse das α -Phenyl-diäthylamin (9) liefert.

[4] G. Wittig, H.-J. Schmidt u. H. Renner, Chem. Ber. 95, 2377 (1962).



Die hier beobachtete Fähigkeit des Lithium-diäthylamids, als Hydriddonator zu fungieren, lud zu weiteren Versuchen ein. Um sicherzugehen, daß das Lithium-diäthylamid tatsächlich als reduzierendes Agens auftritt, ließen wir es auf Benzophenon einwirken. Wir erwarteten eine Reduktion über den at-Komplex hinweg zum Benzhydrol, gekoppelt mit einer Oxidation des Amins zur Schiff-Base (7). – Tatsächlich isolierte man bis zu 35 % Benzhydrol; statt des Äthyliden-äthylamins (7) erhielt man jedoch eine kompliziertere Verbindung. Die sorgfältige Strukturaufklärung^[4] und spätere Synthese bewiesen, daß es sich um die Schiff-Base (11) handelte, d.h. um ein Aldiminaddukt. Offensichtlich wird also in einer Redoxreaktion ein Teil des Benzophenons zu Benzhydrol reduziert, wobei eine entsprechende Menge der Schiff-Base (7) entsteht. Nach Metallierung von (7) durch noch vorhandenes Lithium-diäthylamid geht die metallierte Schiff-Base mit nicht reduziertem Benzophenon in das Aldiminaddukt (11) über. Das Erstaunliche dabei ist, daß alle diese Reaktionen bei 0 °C innerhalb einer Minute vollständig ablaufen.



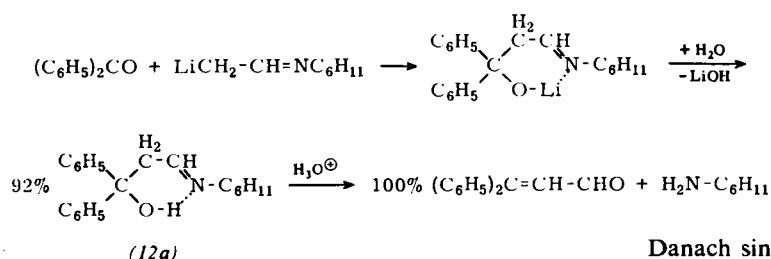
Da das Endprodukt (11) mit Mineralsäure leicht zum β -Phenyl-zimtaldehyd abgewandelt werden kann, stellt die Gesamtreaktion eine Aldolkondensation dar, bei der die Methylgruppe des Acetaldehyds spezifisch mit

der Carbonylgruppe des Ketons kondensiert wird. Diese Möglichkeit einer gezielten Aldolkondensation wurde weiter verfolgt, zumal sich bald erwies, daß die Methode in weiten Grenzen verallgemeinert werden kann und gewöhnlich gute Ausbeuten ergibt.

4. Gezielte Aldolkondensationen

Die optimalen Bedingungen („Standardmethode“) für die Metallierung bzw. Anionisierung der Schiff-Basen einerseits und die anschließende Umsetzung mit Carbonylverbindungen zu den Aldiminaddukten andererseits werden im folgenden beschrieben. Als Aminkomponente der Schiff-Basen bewährte sich Cyclohexylamin, da die Schiff-Basen mit verzweigten Alkylsubstituenten am Stickstoff weniger zur Selbstaddition neigen als solche mit unverzweigten Liganden^[5]. Weiterhin erwies sich aus naheliegenden sterisch bedingten Gründen als Metallierungsmittel statt Lithium-diäthylamid das Lithium-diisopropylamid als besonders geeignet.

Als man demgemäß Äthyliden-cyclohexylamin mit Lithium-diisopropylamid in Äther bei 0 °C reagieren ließ und nach 10 min bei -70 °C Benzophenon hinzufügte, erhielt man bei der Hydrolyse die Schiff-Base (12a) in 92 % Ausbeute^[2].



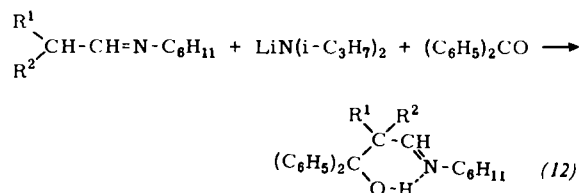
Die günstigen Resultate sind auch darauf zurückzuführen, daß die entstehenden Lithiumsalze der Aldoladdukte – wie oben schon formuliert – als Chelate vorliegen. Daß in den Hydrolyseprodukten der Stickstoff der Aldimingruppe mit der Hydroxygruppe durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke verknüpft ist, konnte durch das IR-Spektrum in allen Fällen gesichert werden. Man beobachtete breite Absorptionsbanden in KBr-Preßlingen bei 3200 bis 3100 cm⁻¹ und in CHCl₃ oder Benzol bei 3300 bis 3200 cm⁻¹, die sich auch in hochverdünnter Lösung nicht änderten.

Von Interesse ist, daß Methylolithium, das zur Überführung des Diisopropylamins in sein Lithiumderivat diente, bei -70 °C Äthyliden-cyclohexylamin bevorzugt an der Methylgruppe metallierte und in nur geringem Ausmaß an die C=N-Gruppe angelagert wurde. Nach Zugabe von Benzophenon und anschließender Hydrolyse isolierte man das Aldiminaddukt (12a) in 71 % Ausbeute. – Da sich schließlich das Aldiminaddukt beim Behandeln mit Säure in praktisch quantitativer Ausbeute zum β-Phenyl-zimtaldehyd abwandeln ließ, war das präparative Problem, aromatische

Ketone der gezielten Aldolkondensation zu unterwerfen, gelöst.

Die mit aromatischen Ketonen besonders glatt verlaufende gezielte Aldolkondensation hat aber ihre Grenzen in der Anwendbarkeit. Um den Einfluß der induktiven und sterischen Effekte bei der neuen Verfahrensweise kennenzulernen, metallierte man die Schiff-Basen von α-substituierten Acetaldehyden unter den

Tabelle 1. Gezielte Aldolkondensation: Einfluß induktiver und sterischer Effekte bei der Bildung von Aldiminaddukten.

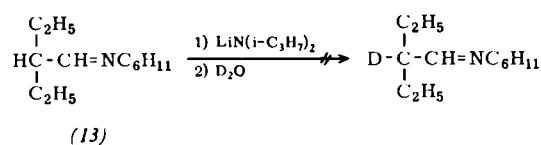


	R ¹	R ²	(12)	
			Ausb. (%)	Fp (°C)
(12a)	H	H	92	127–128
(12b)	CH ₃	H	91	82–83
(12c)	C ₂ H ₅	H	71	104–105
(12d)	CH ₃	CH ₃	29	107–108
(12e)	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0	–

Standardbedingungen mit Lithium-diisopropylamid und isolierte die mit Benzophenon erhaltenen Aldiminaddukte^[6]. Tabelle 1 informiert über die Ausbeuten.

Danach sinken die Ausbeuten mit zunehmender Verzweigung am α-Kohlenstoff der eingesetzten Schiff-Base. 2-Äthyl-butyliden-cyclohexylamin (12e) reagiert nicht.

Der Grund dafür ergab sich aus folgendem: Als man die Schiff-Base (13) mit Lithium-diisopropylamid 2 Std. in Äther behandelte – die Schiff-Base des unsubstituierten Acetaldehyds wird in Äther sofort metalliert – und anschließend mit D₂O hydrolysierte, gewann man (13) in 95 % Ausbeute zurück^[6]. Die Verbindung enthielt laut IR- und vor allem laut NMR-Spektrum kein Deuterium, war also nicht metalliert worden. Auch Tritylnatrium in Äther bzw. Tritylkalium in Äthylenglykol-dimethyläther vermochten (13) nicht zu metallieren; in den noch nach 4 Wochen tiefroten Lösungen wurden 80 bzw. 96 % nicht verbrauchte Base zurücktitriert^[6].



Dieser Befund erklärt auch, daß bei der Umsetzung von (13) mit Lithium-diisopropylamid in Gegenwart von Benzophenon nahezu 50 % Benzhydrol nachzuweisen waren. Das

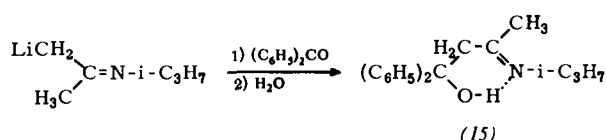
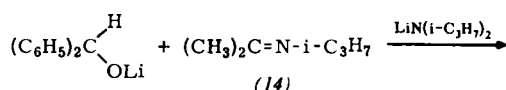
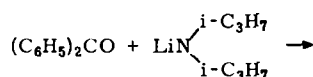
[5] R. Tiollais, Bull. Soc. chim. France 14, 716 (1947).

[6] H. Reiff, Dissertation, Universität Heidelberg, 1966.

„arbeitslose“ Lithium-diisopropylamid reagiert statt mit (13) mit Benzophenon unter Hydridübertragung in der eingangs formulierten Weise zum Benzhydrolat und der neuen Schiff-Base (14), die, nun durch Lithium-diisopropylamid metalliert, die Aldiminaddition mit noch vorhandenem Benzophenon zur Verbindung (15) eingeht.

(15) zerfiel bei der anschließenden Hydrolyse und Destillation in Benzophenon und (14).

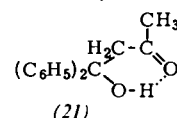
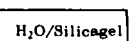
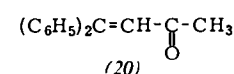
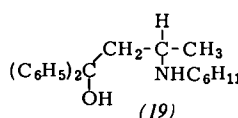
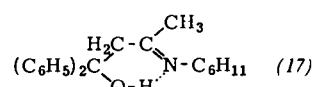
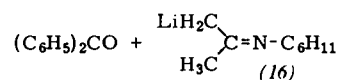
Die Erfahrung, daß bei zunehmender Alkylierung des Aldimins die Metallierung abnimmt, dürfte auf das Zusammenwirken der wachsenden sterischen Hinderung und der Hyperkonjugationseffekte zurückzuführen sein, die die α -Protonenbeweglichkeit zunehmend herabsetzen.



Die bereits erwähnte Umsetzung von (14) mit dem Metallierungsmittel und mit Benzophenon wurde in diesem Zusammenhang näher untersucht. Sie entspricht einer Aldoladdition von Aceton an Benzophenon, um die sich bereits A. Klages und E. Fanto^[7] vergeblich bemüht hatten. Unter den üblichen Bedingungen wurde Isopropyliden-cyclohexylamin zu (16) metalliert und mit Benzophenon vereinigt, wonach man das Aldiminaddukt (17) in 64 % Ausbeute isolieren konnte^[8].

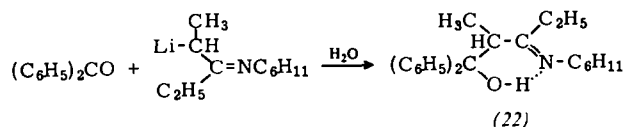
Seine gleichzeitig die Konstitution sichernde Reduktion mit LiAlH_4 lieferte in 81-proz. Ausbeute den Aminoalkohol (19), dessen IR-Spektrum keine Azomethinbande mehr zeigte.

Bei der Zersetzung von (17) mit verdünnter Schwefelsäure erhielt man das ungesättigte Keton (20) (78-proz. Ausbeute), das sich als identisch mit einem umständlicher hergestellten Vergleichspräparat erwies. Aber auch das stickstoff-freie Aldoladdukt (21)



($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$, Fp = 85 °C) aufgrund der Lage der NMR-Signale und des Protonenverhältnisses ($\text{CH}_{\text{arom.}}:\text{OH}:\text{CH}_2:\text{CH}_3 = 10:1:2:3$) als das bislang unbekannte Ketol (21) erwies.

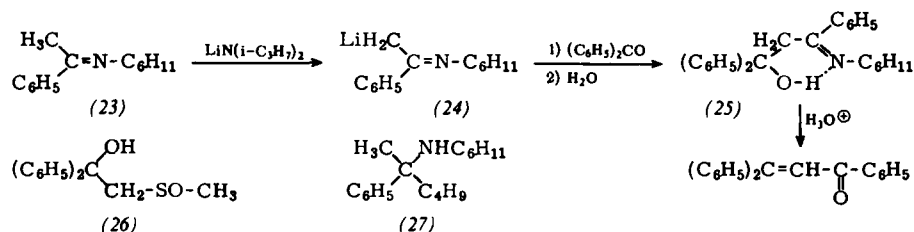
Während die gezielte Ketiminaddition des Acetons an Benzophenon befriedigend verlief, konnte bei der Reaktion der Schiff-Base des homologen Diäthylketons mit Benzophenon zwar das Ketiminaddukt (22) isoliert werden, jedoch ließ sich das zugehörige Ketol auf dünnenschichtchromatographischem Wege nicht erhalten^[8].



Ebensowenig gelang die saure Zersetzung von (22) zum ungesättigten Keton; bei beiden Operationen erhielt man ausschließlich Benzophenon, da offenbar auch hier die Verzweigung am α -Kohlenstoffatom der Beständigkeit des Aldoladduktes entgegenwirkt.

Die Schiff-Base (23) des Acetophenons lieferte nach ihrer Anionisierung mit Lithium-diisopropylamid zum tiefgelben (24) und nach Vereinigung mit Benzophenon das Addukt (25) (55 % Ausbeute), das mit verdünnter Mineralsäure zu 95 % in 1,1-Diphenyl-2-benzoyl-äthylen überging^[6].

Versuche, an diesem Beispiel die Metallierungsbedingungen zu variieren, ergaben eine bunte Palette von Folgereaktionen, aus denen nur einige herausgegriffen werden sollen^[6].



konnte in 68-proz. Ausbeute gewonnen werden^[8]. Bei der Dünnschichtchromatographie von (17) an Silicagel isolierte man zwei Produkte; die Verbindung mit dem größeren R_F -Wert wurde als Benzophenon identifiziert, während sich die mit der kürzeren Laufstrecke

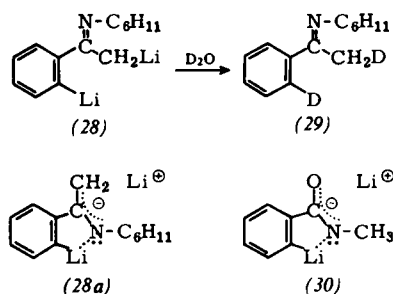
Kalium-tert.-butanolat in Äther oder Tetrahydrofuran spaltete – anstatt (23) zu metallieren – das anwesende Benzophenon in einer Haller-Bauer-Reaktion^[9] zu Benzoesäure. Wählte man als Solvens das nach D. J. Cram^[10] Anionisierungen besonders begünstigende Dimethylsulfoxid, erhielt

[7] A. Klages u. E. Fanto, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 1433 (1899).
[8] G. Wittig u. P. Suchanek, Tetrahedron 22, 347 (1966).

[9] K. E. Hamlin u. A. W. Eston, Org. Reactions 9, 2 (1957).
[10] D. J. Cram et al., J. Amer. chem. Soc. 83, 3678 (1961); 84, 4358 (1962).

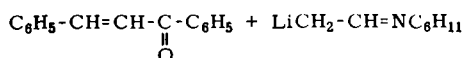
man das Anlagerungsprodukt (26) des Methyl-sulfinyl-carbanions in 89 % Ausbeute^[11].

Bei Einwirkung von ätherischem Butyllithium auf (23) in Abwesenheit eines Ketons konnte man nach der Hydrolyse 22 % (23) und außerdem 67 % (27) isolieren; ein Hinweis darauf, daß sich das Lithiumorganyl bevorzugt an die C=N-Bindung addiert hatte. Tieferen Einblick in das Reaktionsgeschehen gewährte die Hydrolyse mit D₂O nach der Umsetzung von (23) mit Butyllithium^[6].

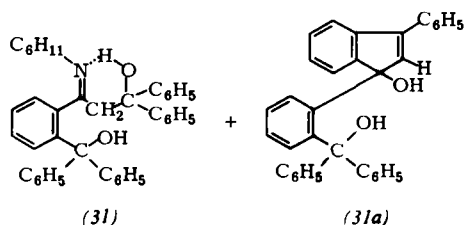


Das NMR-Spektrum der zurückgewonnenen Schiff-Base (29) zeigte, daß je ein Wasserstoff an der aciden Methylgruppe und in der ortho-Position des Benzolkerns durch Deuterium ersetzt war. Demzufolge wurde (23) von Butyllithium – abgesehen von einer C=N-Addition – zum Doppelmetallierungsprodukt (28) abgewandelt. In Analogie zu der kürzlich von C. R. Hauser^[12] beobachteten Metallierung von *N*-Methyl-benzoesäureamid mit Butyllithium zum Dillithiumderivat (30) formulieren wir unser Produkt gemäß (28a)^[6], um damit zum Ausdruck zu bringen, daß der Bildung eines fünfgliedrigen Chelatringes ein entscheidender Einfluß auf die ortho-Metallierung zukommt.

Während bei der Metallierung von (23) mit Lithiumdiisopropylamid und nach Zugabe von Benzophenon



– wie oben dargelegt – das normale Ketiminaddukt (25) entstand, erhielt man durch Metallierung von (23) mit 2 mol Butyllithium in Äther und anschließende Umsetzung mit Benzophenon das zu erwartende Bisaddukt (31) (16 %) und als Hauptprodukt in 48 % Ausbeute das Diol (31a). Auf die Strukturbestimmungen und die interessanten Abwandlungen



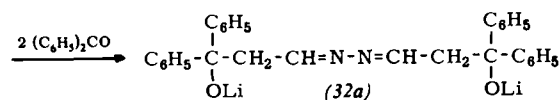
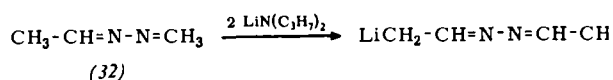
[11] Vgl. E. J. Corey u. M. Chaykowsky, J. Amer. chem. Soc. 84, 864 (1962).

[12] W. H. Puterbaugh u. C. R. Hauser, J. org. Chemistry 29, 853 (1964); R. L. Vaulx, W. H. Puterbaugh u. C. R. Hauser, ibid. 29, 3514 (1964).

beider Verbindungen unter der Einwirkung von Säuren kann hier nicht eingegangen werden^[6].

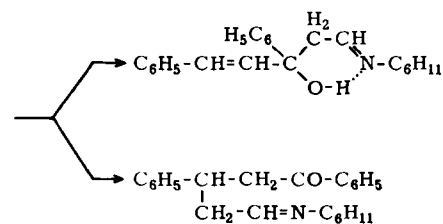
Dagegen interessiert im Zusammenhang mit der oben erwähnten Dimetallierung von (23) die Frage, ob sich die gezielte Aldolkondensation auch auf Azine erweitern läßt.

Vorversuche – Metallierung und anschließende Hydrolyse – mit dem leicht zugänglichen Acetaldazin (32) ergaben, daß die α,ω-dimetallierte Verbindung bei –70 °C relativ stabil ist. Als man zum doppelt metallierten Acetaldazin in Äther bei –70 °C zwei mol Benzophenon gab, konnte das Benzophenonbisaddukt (32a) in 30 % Ausbeute isoliert werden^[6]. Die kristalline Verbindung (32a) vom Fp = 182–183 °C ließ sich leicht und quantitativ zum β-Phenyl-zimtaldehydazin (32b) abwandeln.



Wie stark fernerhin die Aldiminaddition von den äußeren Bedingungen bestimmt wird, zeigt das Verhalten des metallierten Äthyliden-cyclohexylamins gegenüber ungesättigten Ketonen wie Benzyliden-acetophenon. Nach Vereinigung der beiden Partner in

(33)



(34)

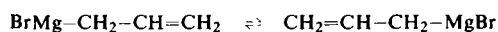
Äther bei –70 °C konnte man zu 51 % das 1,2-Addukt (33) isolieren, während nach Umsetzung bei Raumtemperatur nur 32 % davon und 6 % des Michael-Adduktes (34) gewonnen wurden^[8].

5. Metallierte Schiff-Basen als ambidente Anionen

Bevor wir auf die besonders interessierenden Aldiminadditionen, die zu Naturstoffen führen, eingehen, haben wir uns mit Strukturfragen und den mechanistischen Vorgängen bei Umsetzungen mit metallierten Schiff-Basen zu befassen. Wie NMR-spektroskopische Untersuchungen von J. D. Roberts^[13] lehren, lassen sich bei den Allylgrignardverbindungen die beiden

[13] J. D. Roberts u. J. E. Nordlander, J. Amer. chem. Soc. 81, 1769 (1959).

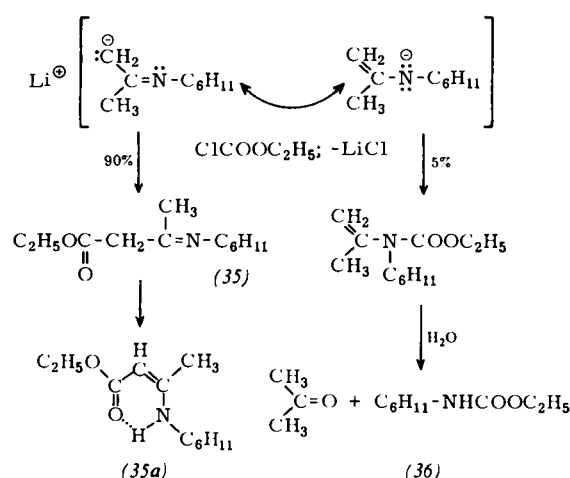
Methylengruppen nicht unterscheiden. Man erhält ein einfaches AX₄-Spektrum, das nur mit einem schnellen Gleichgewicht



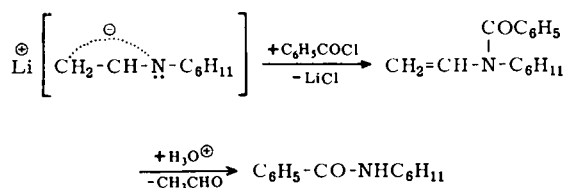
zu vereinbaren ist.

Daher können elektrophile Partner an beiden Enden des resonanzstabilisierten Allylsystems angreifen. In Analogie dazu muß man bei den anionisierten Schiff-Basen mit der Möglichkeit rechnen, daß diese auch in ihrer Grenzformel mit der negativen Ladung am Stickstoff reagieren.

Bei Umsetzung der anionisierten Schiff-Base des Acetons mit Chlorameisensäure-äthylester erhielt man 90 % (35), welches laut IR- und NMR-Spektrum in seiner Chelatform (35a) als β -Cyclohexylamino-crotonsäure-äthylester vorliegt, und außerdem 5 % *N*-Cyclohexyl-urethan (36) [6].



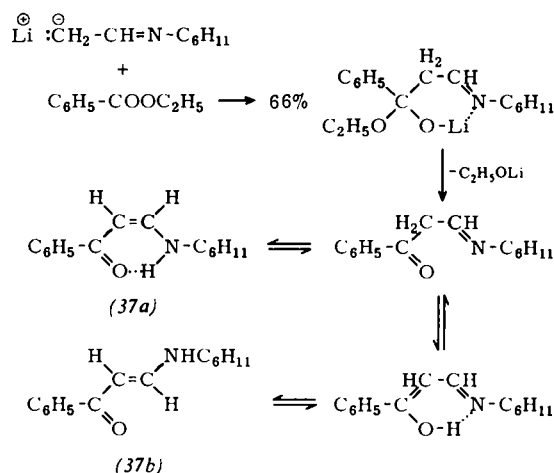
Danach wurde die Äthoxycarbonylgruppe am Kohlenstoff oder am Stickstoff eingeführt, wobei der elektrophile Charakter des Reaktionspartners das Produktverhältnis bestimmt. Bei Einwirkung von Benzoylchlorid auf Lithium-äthyliden-cyclohexylamin ergab sich außer nicht näher untersuchten Ölen und Harzen zu 35 % eine Benzoylierung am Stickstoff [6].



Die analoge Umsetzung mit Benzoesäure-äthylester bzw. Benzoesäure-dimethylamid hingegen lieferte ein Gemisch von *cis*- und *trans*- β -Cyclohexylamino-vinylphenyl-keton (37a) und (37b) zu 66 bzw. 84 %, also Produkte einer Benzoylierung am Kohlenstoff [8].

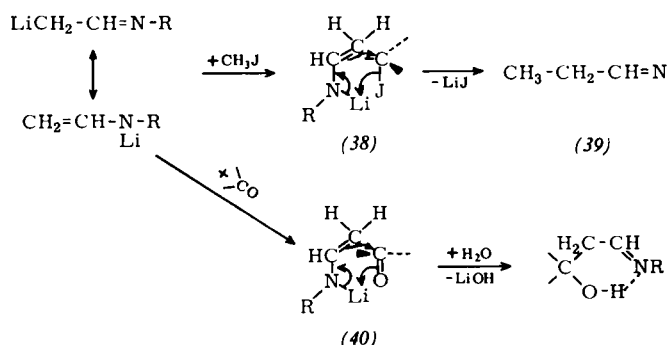
Die Konfigurationszuordnung ergab sich aus den IR- und NMR-Spektren, auf die hier nicht eingegangen werden kann.

Wie erklärt es sich, daß die Umsetzungen metallierter Schiff-Basen mit Aldehyden oder Ketonen oder auch



mit den hier nicht aufgeführten Alkylhalogeniden am Kohlenstoff substituierte Produkte, aber mit Agentien wie Chlorameisensäureester oder Benzoylchlorid merklich bzw. vorwiegend am Stickstoff substituierte Produkte liefern? – Metallierte Schiff-Basen sind als ambidente Anionen oder anders ausgedrückt als ambifunktionelle nucleophile Verbindungen aufzufassen. In grober Vereinfachung gilt für diesen Anionentypus [14], daß er Halogenide wie Methyljodid, die bei nucleophilen Substitutionen nach einem S_N2-Mechanismus reagieren, mit dem Atom seines mesomeren Systems angreift, dem gemäß der Elektronegativitätskala die kleinere Elektronendichte zukommt, hier also mit dem Kohlenstoff, wie von uns an einer Reihe von Beispielen nachgewiesen wurde. Halogenide, die nach einem S_N1-Mechanismus solvolysiert werden (z.B. tert.-Butyljodid), werden dagegen bevorzugt von dem Atom des ambidenten Systems mit der größeren Elektronendichte angegriffen, hier also im Falle der Säurechloride vom Stickstoff.

Dieser Sachverhalt läßt sich nach A. Brändström [15] auf plausible Weise interpretieren. In der metallierten Schiff-Base hält sich das Metallkation, in unserem Falle also das Lithium, bevorzugt an der elektronegativen Stelle des Moleküls auf, d.h. am Stickstoff. Nicht ionisierte Reagentien wie Methyljodid ordnen sich dann zum Sechsring-Übergangszustand (38), aus dem heraus sich unter Abspaltung von Lithiumhalogenid das Produkt (39) bilden kann.



[14] Vgl. R. Gompper, Angew. Chem. 76, 412 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 560 (1964).

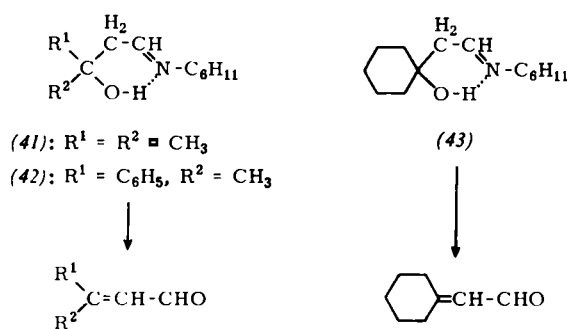
[15] A. Brändström, Ark. Kemi 6, 155 (1954).

Auch die Reaktion mit Ketonen, d.h. die gezielte Aldolkondensation selbst, erscheint nach diesem Mechanismus über (40) leicht verständlich. Die Solvatisierung des elektropositiven Metallkations spielt dabei eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Relativ leicht in Ionen übergehende Verbindungen reagieren dagegen so, daß sich im ersten Schritt schnell Lithiumhalogenid bildet. Das verbleibende Kation sucht sich nun den Ort höchster Elektronendichte im Anion. So entsteht z.B. – wie bereits erwähnt – aus Lithium-äthyliden-cyclohexylamin und Benzoylchlorid über das instabile Enamin (*N*-Vinyl-cyclohexyl-benzoesäureamid) hinweg das *N*-Cyclohexyl-benzoesäureamid als Hauptprodukt.

6. Überführung der Aldoladdukte in die α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen

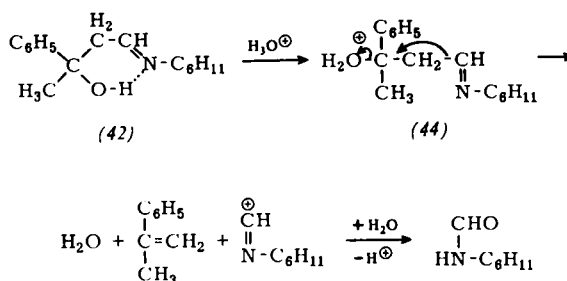
Die neue Methodik der Addition metallierter Schiff-Basen erschien uns für die zu erörternden Naturstoffsynthesen zunächst noch problematisch, weil bei der Anwendung auf Methylketone wie z.B. β -Jonon damit zu rechnen war, daß das protonaktive CO-CH₃-System eine Ummetallierung (Umanionisierung) mit der metallierten Schiff-Base erleidet. Wie Modellversuche an Aceton, Acetophenon oder Cyclohexanon zeigten, konnte die Ummetallierung weitgehend unterdrückt werden, wenn man unter den Standardbedingungen (s. Abschnitt 4) arbeitet, wenn man also die in Äther bei 0 °C metallierte Schiff-Base bei -70 °C mit dem Keton oder Aldehyd vereinigt. Nach Hydrolyse und Umkristallisation – zweckmäßig aus Petroläther – erhält man die stets wohlkristallisierten neuen Schiff-Basen in Ausbeuten zwischen 50 und 90 %.



Im allgemeinen lassen sich diese Aldiminaddukte in einer Operation in die α,β -ungesättigten Aldehyde und Ketone überführen, wenn man sie einer Wasserdampfdestillation in Anwesenheit von Oxalsäure unterwirft, wobei die Endprodukte übergehen. Unter den beschriebenen Bedingungen entsteht meist das thermodynamisch stabilere Produkt, also das *trans*-Olefin. So lieferten (41) 51 % β -Methylcrotonaldehyd, (42) 71 % β -Methylzimtaldehyd und (43) 60 % Cyclohexyliden-acetaldehyd.

Nicht immer entstand bei der sauren Hydrolyse nur ein Produkt. So bildete sich aus dem Aldoladdukt von

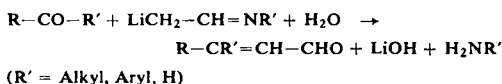
Lithiumäthyliden-cyclohexylamin an Acetophenon außer 71 % β -Methylzimtaldehyd – über sein Semi-carbazon identifiziert – noch 19 % α -Methyl-styrol, das durch eine Fragmentierung über die Verbindung (44) entstanden sein dürfte.



7. Darstellung von Naturstoffen

Die Methodik der gezielten Aldolkondensation wurde schließlich zur Synthese α,β -ungesättigter Carbonylfunktionen in Naturstoffen und solchen Verbindungen verwendet, die wichtige Zwischenstufen bei ihrer Präparierung sind. Die in Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen lassen sich mit der neuen Verfahrensweise relativ einfach darstellen [3, 8].

Tabelle 2. Darstellung von Naturstoffen durch gezielte Aldolkondensation nach dem Schema



Carbonylkompone nte	Aldiminaddukt		α,β -ungesättigter Aldehyd	
	Fp (°C)	Ausb. (%) [a]	Kp (°C/Torr)	Ausb. (%) [a]
Butyraldehyd	nicht isoliert		2-Hexen-1-al (Blätteraldehyd) 42–48/15	65
β -Cyclocitral	92–93	58	β -Cyclocitrylidenacet- aldehyd 72,5–75/0,1	50
6-Methyl-5-hepten- 2-on	32–33,5	76	Citral (<i>cis-trans</i> -Gemisch) 68–74/0,5	64
β -Jonon	46–47	80	β -Jonyliden-acetaldehyd 115–120/0,001	42

[a] Ausbeute bezogen auf eingesetzte Carbonylkompone.

Der auf diesem Wege synthetisierte β -Cyclocitryliden-acetaldehyd konnte zum ersten Male kristallin erhalten werden. Aus Petroläther ausgefroren schmilzt er zwischen -2 und +2 °C. Besondere Bedeutung kommt den beiden Aldehyden Citral und β -Jonyliden-acetaldehyd insofern zu, als sie Zwischenprodukte der Synthese von Vitamin A und anderen Carotinoiden sind.

Es fragt sich, ob man derartige Kettenverlängerungen zu α,β -ungesättigten Aldehyden oder Ketonen nicht zweckmäßiger durch Olefinierung über Phosphorylide erreichen kann. Diese Methode hat zwar eine große Anwendungsbreite gefunden und wurde auch von

Tabelle 3. Darstellung α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen durch gezielte Aldolkondensation und über Phosphorylide; Vergleich der Ausbeuten.

$$\begin{array}{c} \text{---C---} \\ || \\ \text{O} \end{array} + \begin{array}{c} \text{---C---C---} \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{NR} \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} \text{---C---C---C---} \\ | \quad | \quad | \\ \text{O} \quad \text{H} \quad \text{NR} \end{array} \xrightarrow{+\text{H}^+, -\text{H}_2\text{O}} \begin{array}{c} \text{---C---C---C---} \\ | \quad | \quad | \\ \text{O} \quad \text{H} \quad \text{O} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{---C---} \\ || \\ \text{O} \end{array} + \begin{array}{c} \text{---C---C---} \\ | \quad | \\ \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} \text{---C---C---C---} \\ | \quad | \quad | \\ \text{O} \quad \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3 \end{array} \xrightarrow{-(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+\text{O}} \begin{array}{c} \text{---C---C---C---} \\ | \quad | \quad | \\ \text{O} \quad \text{H} \quad \text{O} \end{array}$$

Ungesättigte Carbonylverbindung	Darstellung über	
	gezielte Aldolkondensation Ausb. (%) [a]	Phosphorylide Ausb. (%) [a]
$\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH=CH---CHO}$	65	81
$\text{C}_6\text{H}_5\text{---CH=CH---CHO}$	72	60
$(\text{CH}_3)_2\text{C=CH---CHO}$	40	0
$\text{C}_6\text{H}_5\text{---C}(\text{CH}_3)=\text{CH---CHO}$	71	0
$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C=CH---CHO}$	78	0
$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C=C}(\text{CH}_3)\text{---CHO}$	81	0
$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C=CH---C}(\text{CH}_3)\text{---O}$	50	0

[a] Ausbeuten bezogen auf eingesetzte Carbonylkomponente.

S. Trippett^[16] zur Gewinnung α,β -ungesättigter Aldehyde eingesetzt; jedoch zeigt sie gerade hier auch ihre Nachteile. Die Reichweite beider Methoden ist in Tabelle 3 gezeigt.

Nach Tabelle 3 führt die Olefinierung von Aldehyden über Phosphorylide ebenfalls zu guten Resultaten; dagegen versagt sie völlig, wenn man Ketone einsetzt. Hier findet die neue Methodik der gezielten Aldolkondensation ihr eigentliches Wirkungsfeld.

In diesem Zusammenhang wäre es von Interesse zu untersuchen, ob nicht die Iminderivate von β -Carbonylmethylenphosphoranen $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P=CH---CH=NR}$ analog den metallierten Schiffschen Basen mit Ketonen im gewünschten Sinne reagieren.

An dieser Stelle sei der Stiftung Volkswagenwerk, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG. für die Unterstützung der Untersuchungen gedankt.

Eingegangen am 26. Mai 1967 [A 611]

[16] S. Trippett u. D. M. Walker, J. chem. Soc. (London) 1961, 1266.

Circular dichroismus und optische Rotationsdispersion – Grundlagen und Anwendung auf die Untersuchung der Stereochemie von Naturstoffen^[1]

VON G. SNATZKE [*]

Die Grundlagen des Circular dichroismus und der optischen Rotationsdispersion sowie des Cotton-Effekts werden eingehend besprochen. An Beispielen wird gezeigt, wie diese Methoden zur Bestimmung der Konfiguration und Konformation von Naturstoffen und verwandten Produkten herangezogen werden können. Die Möglichkeiten und Grenzen der Oktantenregel für Ketone werden ausführlich diskutiert.

1. Geschichte

Das Phänomen der optischen Aktivität wurde 1811 von Arago^[2] am Quarz entdeckt und danach von Biot intensiver bearbeitet. Biot fand 1815^[3], daß diese Eigenschaft nicht nur Kristallen, sondern auch Flüssigkeiten wie etwa Terpentinöl oder einer alkoholischen Campherlösung eigen ist. Zwei Jahre später^[4] berichtete er, daß der Drehwinkel größer wird, wenn man bei der Messung zu kürzeren Wellenlängen übergeht, und er hat damit die Grundlage der Spektral-

polarimetrie geschaffen. Obwohl sich in der Folgezeit bedeutende Chemiker und Physiker mit der Methode befaßt haben, blieb sie doch bis etwa 1953 weitgehend unbekannt.

Den Grund für die lange Stagnation sieht Lowry^[5] in der Erfindung des Bunsenbrenners (1866), mit dem es äußerst einfach geworden war (praktisch) monochromatisches Licht, nämlich das der Na_D -Linie (589 nm), zu erzeugen. Anstatt sich eines insbesondere im vorigen Jahrhundert umständlichen Monochromators zu bedienen, brauchte man nur ein Stückchen Steinsalz in die Flamme zu halten, um monochromatisches Licht für die Messung der optischen Drehung einer Substanz zu erhalten. Wegen dieser einfachen Meßmethodik verzichteten fast alle früheren Bearbeiter auf die viel wertvolleren Aussagen einer vollständigen Rotationsdispersionskurve, und es ist sehr erstaunlich, daß dennoch so viele stereochemische Probleme allein durch $[\alpha]_\text{D}$ -Messungen gelöst werden konnten^[6].

[5] T. M. Lowry: Optical Rotatory Power. Nachdruck, Dover Publications, New York 1964, S. 105.

[6] In einer Analogie aus der UV-Spektroskopie müßte man sich vorstellen, daß Aussagen über die Konstitution aus dem molaren Absorptionskoeffizienten ϵ bei einer einzigen Wellenlänge, etwa bei 350 nm, gemacht werden sollten.

[*] Doz. Dr. G. Snatzke
Organisch-Chemisches Institut der Universität
53 Bonn, Meckenheimer Allee 168

[1] Auszugsweise an mehreren Hochschulen und Forschungsinstituten, sowie auf der Tagung der Fachgruppe „Analytische Chemie“ in Berlin (Sept. 1967) vorgetragen.

[2] M. Arago, Mém. Classe Sci. Math. Phys. Inst. Impér. France 12 I, 93 (1811).

[3] J. B. Biot, Bull. Soc. philomath. Paris 1815, 190.

[4] J. B. Biot, Mém. Acad. Roy. Sci. Inst. France 2 [2], 41 (1817).