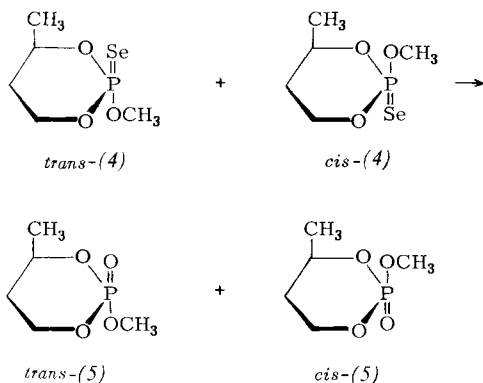


Im Gegensatz zur oben beschriebenen Oxidation der acyclischen Selenoxo-phosphorane (2) ist die Oxidation der diastereomeren 2-Methoxy-4-methyl-4*H*-5,6-dihydro-1,3,2-dioxaphosphorin-2-selenide (4) zu den Oxiden (5)<sup>[9]</sup> stark stereospezifisch; eine Epimerisierung wurde nicht beobachtet<sup>[10]</sup>.



<i>trans</i> -(4) (%)	<i>cis</i> -(4) (%)	Reagens	<i>trans</i> -(5) (%)	<i>cis</i> -(5) (%)
83.5	16.5	N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	79.0	21.0
83.5	16.5	HNO <sub>3</sub>	81.0	19.0
22.0	78.0	N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	25.0	75.0
22.0	78.0	HNO <sub>3</sub>	25.0	75.0

Eingegangen am 15. März 1971 [Z 411]

## Neuartige asymmetrische Cyclisierung zu optisch aktiven Steroid-CD-Teilstücken<sup>[\*\*]</sup>

Von Ulrich Eder, Gerhard Sauer und Rudolf Wiechert<sup>[\*]</sup>

Die Synthese von optisch aktiven 7a-Alkyl-5,6,7,7a-tetrahydroindan-1,5-dionen (4) und 8a-Alkyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydronaphthalin-1,6-dionen (7) – für die Totalsynthese von Steroiden als CD-Baustein wichtige Vorstufen<sup>[1–5]</sup> – wird bis jetzt ausgehend von den racemischen Bicyclen (4) bzw. (7) durch mikrobiologische Umwandlung eines der Antipoden<sup>[7]</sup> oder durch konventionelle Racemat-Trennung<sup>[2,4]</sup> durchgeführt. Beide Verfahren ergeben günstigenfalls 50% der eingesetzten Substanzmenge als Ausbeute.

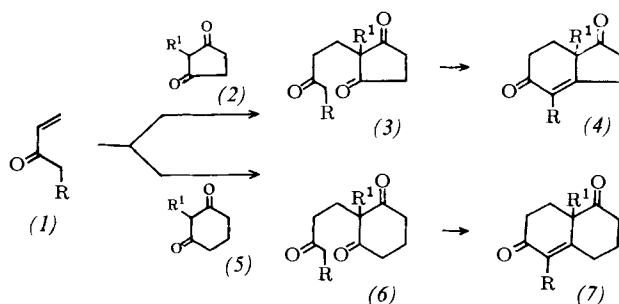
Die Verbindungen (3) und (6) enthalten ein prochirales Zentrum, das sich für ein ökonomisches Herstellungsverfahren der chiralen Bicyclen (4) bzw. (7) ausnutzen lassen sollte.

Bei der Synthese der Verbindungen (3) und (6) durch Michael-Addition der Vinylketone (1) an die cyclischen 1,3-Diketone (2) bzw. (5) ließen sich Ausbeute und Reinheit der Produkte durch Arbeiten in einem wäßrigen Medium ohne basischen Katalysator wesentlich erhöhen.

Als chirale Hilfsreagentien, die eine asymmetrische Cyclisierung bewirken, dienten zunächst optisch aktive primäre und sekundäre Amine, die in Gegenwart von organischen oder wäßrigen anorganischen Säuren ihre Aufgabe recht

[\*] Dr. U. Eder, Dr. G. Sauer und Priv.-Doz. Dr. R. Wiechert  
Forschungslaboratorien der Schering AG  
1 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

[\*\*] 6. Mitteilung zur Totalsynthese optisch aktiver Steroide. – 5. Mitteilung: H. Heidepriem, C. Rufer, H. Kosmol, G. Schröder u. K. Kieslich, Liebigs Ann. Chem. 712, 155 (1968).



gut erfüllen. Noch günstiger erwies sich die Verwendung von natürlichen Aminosäuren (siehe Tabelle 1).

(*S*)-konfigurierte Amine und Aminosäuren induzieren bei den Bicyclen (4) und (7) (*S*)-Konfiguration. (*R*)-Konfiguration im chiralen Hilfsreagens induziert (*R*)-Konfiguration. Eine starke Abhängigkeit der „chiralen Induktion“ vom Substrat, der Amin-Komponente, dem Lösungsmittel und der Säure wurde festgestellt. Das Molverhältnis von Substrat zur Amin-Verbindung ist dagegen im weiten Bereich (1:0.1 bis 1:2) variabel und wirkt sich hauptsächlich auf die Reaktionszeit aus<sup>[6]</sup>.

Arbeitsvorschrift:

Die Lösung von 10 g 2-Methyl-2-(3-oxobutyl)cyclopentan-1,3-dion (3a) in 150 ml Acetonitril wurde mit 3 g L-Prolin

Tabelle 1. Synthetisierte Verbindungen.

Substrat	Amin-Komp.	Rkt.-Bed.	Ausbeute (%)		[α] <sub>D</sub> <sup>RT</sup> (°)
			chem.	opt.	
(3a)	1-α-Phenyl-äthylamin	CH <sub>3</sub> COOH, 2 h, 100 °C	81 (4a)	45	+163 [2, 7]
(3a)	L-Prolin	CH <sub>3</sub> CH, 1 N HClO <sub>4</sub> , 22 h, 80 °C	86.6 (4a)	84	+304 [2, 7]
(3a)	D-Prolin	CH <sub>3</sub> CN, 1 N HClO <sub>4</sub> , 20 h, 80 °C	75 (4a)	67	–242 [2]
(3b)	L-Prolin	DMF, 1 N HCl, 7 h, 100 °C	76 (4b)		+210
(3c)	L-Alanin	CH <sub>3</sub> CN, 1 N HClO <sub>4</sub> , 70 h, 80 °C	69 (4c)		+202
(3d)	L-Phenylalanin	CH <sub>3</sub> CN, 1 N HClO <sub>4</sub> , 43 h, 80 °C	60 (4d)		+181
(3e)	L-Phenylalanin	CH <sub>3</sub> COOH, 4 h, 120 °C	55 (4e)	64	+154 [8]
(6a)	L-Prolin	CH <sub>3</sub> CN, 1 N HClO <sub>4</sub> , 25 h, 80 °C	83 (7a)	71	+72 [7]
(6b)	L-Prolin	CH <sub>3</sub> COOH, 3 h, 100 °C	61 (7b)		+12

[1] C. B. C. Boyce u. J. S. Whitehurst, J. Chem. Soc. 1959, 2022.

[2] Z. G. Hajos, D. R. Parrish u. E. P. Oliveto, Tetrahedron 24, 2039 (1968).

[3] G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddall u. H. Smith, J. Chem. Soc. 1963, 5072.

[4] L. Velluz, G. Nominé, G. Amiard, V. Torelli u. J. Cerede, C. R. Acad. Sci. Paris 257, 3086 (1963).

[5] O. I. Fedorova, G. S. Grinenko u. V. I. Maksimov, Zh. Obshch. Khim. 40, 690 (1970).

[6] Nach Abschluß dieser Arbeiten erfuhren wir, daß auch eine Forschungsgruppe der Hoffmann La Roche Inc., Nutley, ein Verfahren zur Synthese der optisch aktiven Bicyclen entwickelt hat.

[7] W. Acklin, V. Prelog u. A. P. Pietro, Helv. Chim. Acta 41, 1416 (1958).

[8] US-Pat. 3413 314 (1968), Roussel-Uclaf.

	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
(1)	R = H	R = CH <sub>3</sub>	R = CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> (m)	R = CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub>	
(2)	R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub>	R <sup>1</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			
(3)	R = H R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub>	R = H R <sup>1</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R = CH <sub>3</sub> R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub>	R = CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> (m) R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub>	R = CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub> R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub>
(4)	R = H R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub>	R = H R <sup>1</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R = CH <sub>3</sub> R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub>	R = CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> (m) R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub>	R = CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub> R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub>
(5)	R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub>	R <sup>1</sup> = n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>			
(6)	R = H R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub>	R = H R <sup>1</sup> = n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>			
(7)	R = H R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub>	R = H R <sup>1</sup> = n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>			

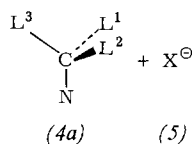
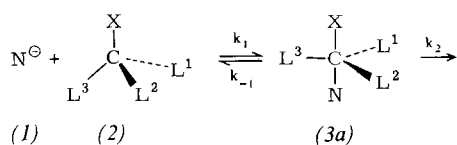
und 15 ml 1 N HClO<sub>4</sub> versetzt und 22 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit gesättigter Kochsalzlösung verdünnt. Das Rohprodukt wurde im Hochvakuum abdestilliert. Ausbeute: 7.81 g (4a), K<sub>p</sub>=97 bis 100°C/0.01 Torr, [α]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = +303° (1% in Benzol). Durch Kristallisation ließen sich 5.9 g optisch reines (4a) erhalten, F<sub>p</sub>=65 bis 66.5°C, [α]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = +362° (1% in Benzol)<sup>[2,7]</sup>.

Eingegangen am 22. März 1971 [Z 400]

## Die mechanistischen Grenzfälle der nucleophilen aliphatischen Substitution aus neuer Sicht

Von Paul Gillespie und Ivar Ugi<sup>[\*]</sup>

Die von Ingold und seiner Schule<sup>[1]</sup> entwickelten mechanistischen Vorstellungen über aliphatische nucleophile Substitutionsreaktionen gehören seit drei Jahrzehnten zum grundlegenden Lehrbuchwissen des Chemikers und erfüllen bisher ihren Zweck. Diese Gedanken dienten als Basis für mechanistische Überlegungen und gestatteten es, viele Reaktionen zu deuten oder ihren Verlauf vorauszusagen. Die Zwischenstufenrolle von Carbonium-Ionen<sup>[2]</sup>



Schema 1. N = Nucleophil, L = Ligand.

mit trikoordiniertem Kohlenstoffatom beim S<sub>N</sub>1-Grenzmechanismus, einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus, dürfte sichergestellt sein. Hingegen steht die Antwort auf die Frage nach dem Wesen der pentakoordinierten Spezies, die bei S<sub>N</sub>2- und S<sub>N</sub>i-Grenzmechanismen durchlaufen werden, noch aus<sup>[3-10]</sup>.

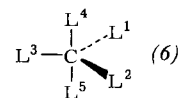
[\*] P. Gillespie, M. A. und Prof. Dr. I. Ugi  
Department of Chemistry  
University of Southern California  
Los Angeles, Calif. 90007 (USA)

Die experimentellen Befunde, auf die sich die gegenwärtig akzeptierten Vorstellungen über den Ablauf von S<sub>N</sub>2-Reaktionen stützen, sind kinetischer und stereochemischer Art<sup>[1,5,6,11]</sup>. Die beobachtete Reaktionskinetik zweiter Ordnung lehrt, daß beide Reaktionsteilnehmer (1) und (2) an der Bildung des die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmenden Übergangszustandes partizipieren; der wohlbekannte sterische Ablauf (Waldensche Umkehrung) solcher Umsetzungen führte zur Annahme, daß ein Übergangszustand (3) mit trigonal-bipyramidaler Anordnung und apikalen ein- und austretenden Gruppen maßgebend ist (Schema 1)<sup>[11,12]</sup>.

Die Annahme, (3) könne nur Übergangszustand und nicht Zwischenstufe sein, beruht lediglich auf der Abneigung, sich – entgegen der Gewohnheit – vorzustellen, daß eine Spezies mit pentakoordiniertem Kohlenstoffatom stabil genug sein könnte, um als Zwischenstufe aufzutreten<sup>[1,11]</sup>. Indes ist auch mehrfach darauf hingewiesen worden, daß Zwischenstufen, die lokalen Minima von Potentialflächen entsprechen, bei S<sub>N</sub>2-Reaktionen eine Rolle spielen könnten<sup>[2b,4-6]</sup>. In den letzten Jahren wurden einige relativ stabile Spezies wie CH<sub>5</sub><sup>⊕</sup><sup>[2]</sup>, CCl<sub>5</sub><sup>⊕</sup><sup>[13]</sup> und CBr<sub>5</sub><sup>⊕</sup><sup>[14]</sup> beschrieben, und ihre Existenzfähigkeit ist geeignet, die Berechtigung des Vorurteils gegen Zwischenstufen mit pentakoordiniertem Kohlenstoffatom in Frage zu stellen, zumal auch aus Arbeiten über die Stabilität von H-CH<sub>3</sub>-H<sup>⊖</sup><sup>[7-10]</sup> und F-CH<sub>3</sub>-F<sup>⊖</sup><sup>[9]</sup> hervorgeht, daß solche Systeme aus quantenmechanischer Sicht möglich erscheinen.

Neuere eigene experimentelle und theoretische Untersuchungen über pentakoordinierte Moleküle<sup>[15]</sup> veranlaßten uns, die mechanistischen Vorstellungen, die der Deutung nucleophiler Substitutionen zugrundeliegen, erneut zu analysieren und zu diskutieren.

Tabelle 1 enthält Bindungsenergie(BE)-Daten pentakoordinierter Kohlenstoff-Verbindungen mit einem trigonal-bipyramidalen Bindungssystem (6), welche nach dem CNDO/2-Näherungsverfahren<sup>[16]</sup> errechnet wurden.



Die Abhängigkeit der Bindungsenergie der „Walden-Spezies“ (6a) vom C-F-Abstand zeigt, daß jegliche Verdrückung der F-Liganden aus der Gleichgewichtslage zu einer Erhöhung der Energie führt [vgl. (6a<sub>1</sub>)-(6a<sub>2</sub>)], d. h. (6a) entspricht einem lokalen Minimum der Potentialfläche und ist somit definitionsgemäß Zwischenstufe und nicht Übergangszustand. Gleiches trifft für die übrigen in Tabelle 1 angegebenen Spezies (6b)-(6k) zu. Die dem CNDO/2-Verfahren eigenen Vereinfachungen und die