

Organische Reaktionen an Aluminiumoxid-Oberflächen

Von Gary H. Posner^[*]

Neue synthetische
Methoden (24)

Aluminiumoxid kann an adsorbierten organischen Molekülen vielfältige und oft auch unerwartete chemische Reaktionen hervorrufen. Diese Reaktivität läßt sich für präparative Zwecke nutzen. So gelingen z.B. einige intramolekulare Reaktionen bereits beim Stehenlassen einer Lösung des Substrats mit Aluminiumoxid bei Raumtemperatur. Besondere Vorteile bietet das Arbeiten mit Aluminiumoxid, das vor der Reaktion mit einem der Reaktionspartner belegt wird. Beispielsweise lassen sich Epoxide mit (adsorbierten) Nucleophilen umsetzen; der Epoxiderring wird dabei regio- und stereospezifisch geöffnet. Mit 2-Propanol belegtes Aluminiumoxid ist als Reduktionsmittel in manchen Fällen den hochspezialisierten Bor- und Aluminiumhydriden überlegen. – Die meisten dieser Reaktionen verlaufen unter ungewöhnlich milden Bedingungen; viele sind hochselektiv. Vorteilhaft ist oft auch die heterogene Arbeitsweise.

1. Einleitung

Mit diesem Aufsatz ist zweierlei beabsichtigt: a) Anhand neuerer Beispiele soll die ausgeprägte katalytische Aktivität von γ -Aluminiumoxid unterstrichen werden, das bei adsorbier-ten organischen Molekülen ganz unterschiedliche und oft unerwartete chemische Reaktionen hervorrufen kann^[1]; b) insbesondere soll auf neue Entwicklungen hingewiesen werden, die sich aus der Verwendung fester, *gezielt* mit diversen Reagentien belegter Aluminiumoxide ergaben. An der Oberfläche solcher Aluminiumoxide sind heterogene organische Reaktionen unter ungewöhnlich milden Bedingungen möglich. Die hier aufgeführten Beispiele sind nach ihrer Bedeutung für die organische Synthese ausgewählt; es handelt sich also nicht um eine vollständige Literaturübersicht. Da über γ -Alumini-umoxid ein Übersichtsaufsat-z vorliegt^[2], braucht auf die Natur dieses Materials hier nur kurz eingegangen zu werden. Katalytisch aktives γ -Aluminiumoxid, wie es für die Chromatographie verwendet wird, besitzt sowohl saure als auch basische Zentren; es könnte sein, daß ihre synergistische Wirkung auf organische Moleküle zu den ungewöhnlich milden Reak-tionsbedingungen und zur hohen Selektivität vieler der im folgenden besprochenen chemischen Umsetzungen führt.

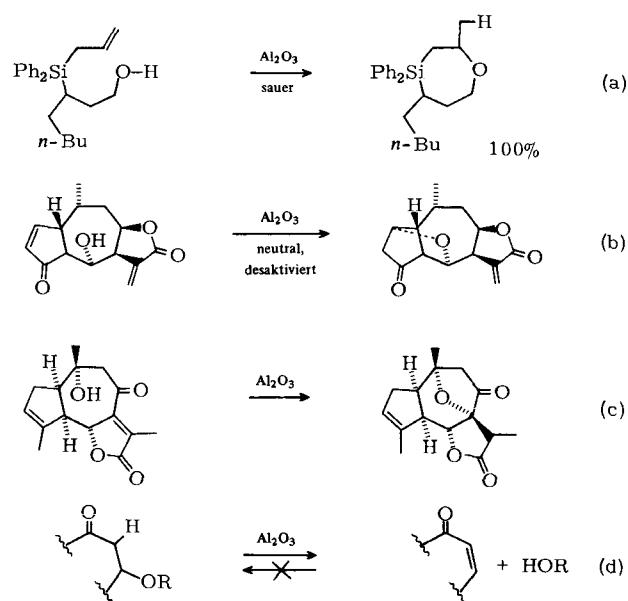
In einer Patentschrift wurde bereits 1924 die Verwendung chemischer Reagentien auf porösen Trägern für einige hochselektive Reaktionen unter milden Bedingungen beschrieben^[3]; das Interesse an diesem Gebiet wurde jedoch erst kürzlich wieder wach, wie die Erscheinungsdaten der im folgenden zitierten Veröffentlichungen zeigen: Collins Reagens^[4] und Silbercarbonat^[5] auf Celite, Chromsäure auf einem Anionenaustauscherharz^[6] und zwischen Graphitschichten gescho-ben^[7]; Chromylchlorid auf Siliciumdioxid/Aluminiumoxid^[8] zur Oxidation von Alkoholen; Ozon auf Silicagel zur Oxida-tion von tertiären Alkylzentren^[9] und Arenen^[10] sowie zur Oxidation von primären Aminen zu Nitroverbindungen^[11]; Thallium(III)-nitrat auf Montmorillonit vom Typ K-10 für Oxythallierungen^[12]; Alkohole auf Zeolithen^[13] zur Reduk-tion kleiner Carbonylverbindungen^[14]; Salpetersäure auf Celite zur Nitrierung von Arenen^[15] und zwischen Graphitschichten gescho-benes SbCl₅ für den Austausch von Brom durch Chlor^[16, 17].

Solche heterogenen organischen Reaktionen mit an porösen Feststoffen fixierten Reagentien gewinnen Bedeutung für Synthesen im Laboratoriumsmaßstab, und zwar hauptsächlich aus folgenden Gründen: a) die Reaktionen sind häufig selektiver als die entsprechenden Umsetzungen in homogener Phase, und deshalb gelingen einige vor kurzem noch unbekannte Um-setzungen; b) meist verlaufen die Reaktionen unter milden Bedingungen, so daß nun auch einige hochempfindliche Moleküle umgesetzt werden können; c) oft sind die Verfahren einfacher durchzuführen als im homogenen System; die Pro-dukte werden gewöhnlich einfach durch Filtrieren und Vertreiben des Lösungsmittels gewonnen. – An Aluminiumoxid-Oberflächen ausgeführte organische Reaktionen besitzen in der Regel ebenfalls die unter a bis c genannten Vorteile.

2. Additionsreaktionen

2.1. Intramolekulare Additionen von OH-Gruppen

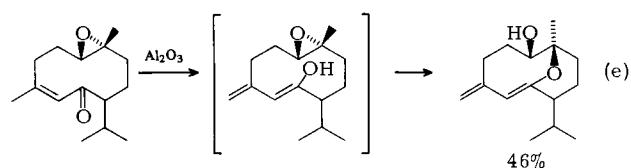
Aluminiumoxid-induzierte intramolekulare Additionen von Hydroxylgruppen an isolierte [Gl. (a)]^[18, 21] und Carbonylkonjugierte [Gl. (b) und (c)]^[19, 20] Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen sind bekannt. Für diese Reaktionen ist der intramolekulare Ablauf typisch; vergleichbare intermolekulare



[*] Prof. Dr. G. H. Posner
Department of Chemistry, The Johns Hopkins University
Baltimore, MD 21218 (USA)

Additionen von Alkoholen an Alkene oder von Alkoholen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen bei Gegenwart von Aluminiumoxid wurden nicht beobachtet. Im Gegensatz zu dieser intramolekularen OH-Addition wurde Aluminiumoxid verwendet, um α,β -ungesättigte Ketone durch Eliminierung von Alkoholen aus β -Alkoxyketonen herzustellen [Gl. (d); vgl. Abschnitt 5.2].

Ungewöhnlich ist eine bei Gegenwart von Aluminiumoxid ablaufende Keton-Enolisierung mit anschließender intramolekularer Addition der enolischen OH-Gruppe an ein transanulares Epoxid [Gl. (e)]^[22].

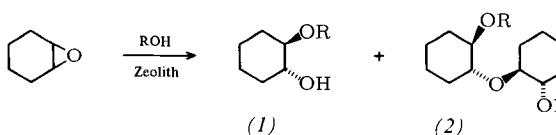


2.2. Intramolekulare Additionen saurer CH-Gruppen

Wie aus Gleichung (e) hervorgeht, sind bestimmte Formen von Aluminiumoxid basisch genug, um eine Enolisierung von Ketonen zu ermöglichen. Enthält das Molekül eine zweite Carbonylgruppe, so führt die intramolekulare Addition des Enol- (oder Enolat-)Kohlenstoffatoms an die nicht enolierte Carbonylgruppe zur Bildung carbocyclischer Verbindungen.

chromatographische Zwecke verwendet wird, als Katalysator zur intermolekularen nucleophilen Addition von Heteroatom-H-Agentien ($RZ-H$) an elektrophile Verbindungen nutzbar zu machen. Von den geprüften Elektrophilen (Olefine, Ketone, Epoxide) versprachen die Epoxide am meisten. Wir fanden, daß eine gerührte Aufschämmung des käuflichen^[26] Aluminiumoxids Woelm 200, neutral (W-200-N) zur Chromatographie (Aktivität nach Brockmann „super I“)^[27] die Ringöffnung vieler sehr verschiedener Epoxide katalytisch beschleunigt; es sind nur wenige Äquivalente des Nucleophils $RZ-H$ erforderlich, die Reaktion verläuft reproduzierbar unter äußerst milden Bedingungen (10 min bis 1 h, 25°C, Lösungsmittel Diethylether)^[28]. Unsere ersten Versuche führten wir mit Aluminiumoxid W-200-N aus, das wir bei 400°C im Vakuum aktiviert hatten^[29]; inzwischen fanden wir, daß das käufliche, direkt aus dem Behälter entnommene Produkt im wesentlichen die gleichen Ergebnisse bringt. Zu den unter diesen Bedingungen umgesetzten Nucleophilen gehören Alkohole, Thiole, Benzolselenol, Amine und Essigsäure. Mit wenigen Äquivalenten dieser Nucleophile imprägniertes Aluminiumoxid öffnet Epoxide regiospezifisch am niedriger substituierten Kohlenstoffatom; außerdem verläuft die Spaltung stereospezifisch (*trans*), so daß die entsprechenden β -funktionellen Alkohole rein und in guten Ausbeuten erhalten werden^[28].

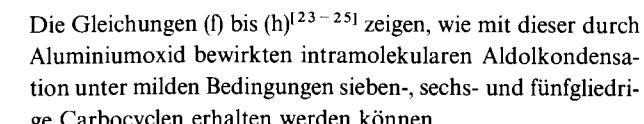
Reaktionen von Epoxiden mit aktivem Aluminiumoxid zur Chromatographie führen nach Literaturangaben normalerweise zu Gemischen, die Allylalkohole als Hauptkomponenten enthalten^[30]. Mit einem Molekularsieb vom Aluminosilicattyp (Zeolith) als Katalysator wurden bei der Alkoholyse von Cyclohexenoxid das 1,2-Cyclohexandiol- (1) und das Dicyclohexylether-Derivat (2) erhalten^[31]. Im Gegensatz hierzu reagiert Cyclohexenoxid mit Aluminiumoxid W-200-N, das mit 4 % $RZ-H$ belegt ist, reproduzierbar und in guter Ausbeute ausschließlich zu den *trans*-2-substituierten Cyclohexanolen [Gl. (i)]. Es wurde weder Allylalkohol noch 1,2-Diol und auch nicht das *cis*-Isomer gefunden. Mit dieser heterogenen Reaktion ließen sich einige Gramm Epoxid umsetzen^[28]. Die Ausbeuten in Gl. (i) beziehen sich auf gereinigte Produkte.



ZR	Ausb. [%]
OMe	66
OCH ₂ Ph	47
SEt	78
SPh	70
SePh	95
NH- <i>n</i> -Bu	73
N <i>c</i> 5H ₅	40

In manchen Fällen sind die Reaktionen von Cyclohexenoxiden mit $RZ-H$ -belegtem Aluminiumoxid der homogen ausgeführten Synthese überlegen^[28].

Zur vollständigen Umsetzung bei 25°C sind üblicherweise pro mmol Epoxid etwa 7.5 g Aluminiumoxid W-200-N erforderlich. In einem Ansatz in Dibutylether bei 100°C und bei einer Reaktionszeit von 24 h gelang es uns jedoch kürzlich,

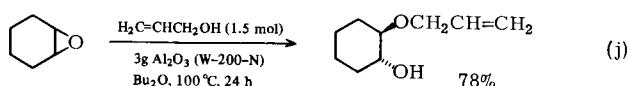


Die Gleichungen (f) bis (h)^[23-25] zeigen, wie mit dieser durch Aluminiumoxid bewirkten intramolekularen Aldolkondensation unter milden Bedingungen sieben-, sechs- und fünfgliedrige Carbocyclen erhalten werden können.

2.3. Intermolekulare Additionen von OH- und anderen Heteroatom-H-Gruppen

Obgleich sporadisch intramolekulare Additionen von OH-Gruppen unter der katalytischen Wirkung von Aluminiumoxid beschrieben worden waren, hat bis 1974 niemand versucht, einen Alkohol mit einem elektrophilen Agens an Aluminiumoxid umzusetzen. 1974 begannen wir eine systematische Untersuchung mit dem Ziel, poröses Aluminiumoxid, wie es für

mit nur 3 g Aluminiumoxid W-200-N 30 g (ca. 300 mmol) Cyclohexenoxid umzusetzen [Gl. (j)]^[32]. Die Ausbeute bezieht sich auf destilliertes Produkt. Dieser Typ einer *katalytischen* Reaktion ist für mögliche Anwendungen auch im technischen Maßstab attraktiv.



30 g (0.3 mol)

Auch Oxide von symmetrischen 5-, 7-, 8- und 12gliedrigen Cycloalkenen sind unter milden Bedingungen der selektiven Ringöffnung mit RZ—H-belegtem Aluminiumoxid zugänglich^[28].

Cycloalkenoxide mittlerer Ringgröße (C₈ bis C₁₂) sind sehr viel weniger reaktiv als Cyclohexenoxide und lassen sich in homogener Reaktion nur schwer zu ausschließlich 2-substituierten Cycloalkanolen öffnen; normalerweise werden neben der direkten Spaltung des Epoxidrings auch erhebliche transanulare Wechselwirkungen und ihre Folgeprodukte beobachtet^[33]. Im krassen Gegensatz zu diesem Verhalten in homogenen Systemen erhält man bei der Öffnung von Oxiden mittlerer Ringe unter der katalytischen Wirkung von RZ—H-belegtem Aluminiumoxid *keinerlei* Produkte transanulärer Reaktionen, und die Ausbeuten an reinen 1,2-substituierten Produkten sind reproduzierbar gut. Diese milde und von Nebenreaktionen freie heterogene Ringöffnung von Epoxiden durch RZ—H-belegtes Aluminiumoxid scheint die beste Methode überhaupt zur stereospezifischen Umwandlung von *cis*- oder *trans*-Cycloalkenoxiden mittlerer Ringgröße in die 2-substituierten *trans*- bzw. *cis*-Cycloalkanole zu sein.

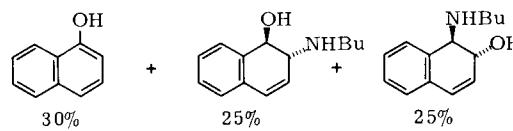
Oxide symmetrischer acyclischer Alkene (symmetrisch substituierte Oxirane) werden von RZ—H-belegtem Aluminiumoxid glatt *trans*-geöffnet, unsymmetrisch substituierte Oxirane bevorzugt so, daß die RZ-Gruppe am weniger substituierten Epoxid-Kohlenstoffatom angreift. Beispielsweise wird bei der Reaktion mit ROH-belegtem Aluminiumoxid ein unsubstituiertes Kohlenstoffatom vor einem mono- oder disubstituierten Kohlenstoffatom im Verhältnis 6:1 bevorzugt (Regioselektivität)^[28].

Da es oft wünschenswert ist, einen Epoxidring in Gegenwart anderer funktioneller Gruppen (chemoselektiv) zu öffnen, haben wir uns vergewissert, daß Alkohole, Nitrile, Ketone, Ester und Olefine gegenüber RZ—H-belegtem Aluminiumoxid bei 25 °C eine Stunde lang verhältnismäßig beständig sind^[28].

1,5-Cyclooctadien-monoxid (3) reagiert mit Lithiumdiethylamid zu einer Mischung aus Cycloocten-Derivaten [Gl. (k)]^[34]. Im Gegensatz hierzu entsteht mit *n*-Butylamin-belegtem Aluminiumoxid der analytisch reine *trans*-Aminoalkohol (4) in 68 % Ausbeute nach säulenchromatographischer Reini-

gung. Ähnlich – wieder in scharfem Kontrast zur homogen ausgeführten sauren Solvolyse des Epoxids (3), die in etwa 20 % Ausbeute zu bicyclischen Produkten führt – ergibt Essigsäure-belegtes Aluminiumoxid keinerlei bicyclische Produkte. Diese Ergebnisse sowie Ergebnisse mit Epoxycyclooctan stützen die Ansicht, daß die nucleophile Epoxidringöffnung an RZ—H-belegtem Aluminiumoxid nicht in Einzelschritten abläuft, sondern konzertiert^[28].

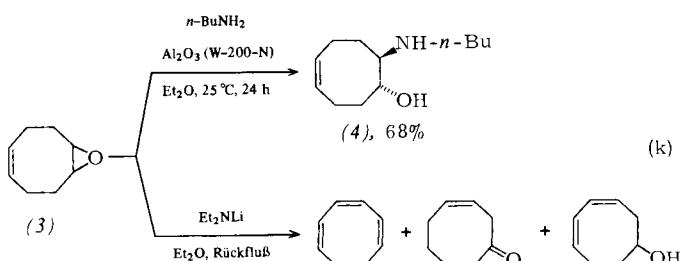
RZ—H-belegtes Aluminiumoxid katalysiert auch die *trans*-Öffnung von Vinyl- oder Aryloxiranen und sowohl von K-Region- als auch von nicht-K-Region-Arenoxiden^[35]. Vinyloxirane, z. B. 1,3-Cyclopentadien-monoxid, werden von RZ—H-Verbindungen regiospezifisch an der allylständigen Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung angegriffen; es entstehen Homallylalkohole. 2,3-Indenoxid reagiert mit Methanol-belegtem Aluminiumoxid ausschließlich zu *trans*-1-Methoxy-2-indanol in 97 % Ausbeute, d. h. vollkommen regio- und stereospezifisch. Die Reaktion mit Amin-belegtem Aluminiumoxid ist die einzige derzeit bekannte Möglichkeit zur Öffnung von 1,2-Naphthalinoxid (und wahrscheinlich auch anderen nicht-K-Region-Arenoxiden) mit schwachen Stickstoff-Nucleophilen [Gl. (l)]. Das ist besonders bedeutsam, weil die Öffnung von Arenoxiden mit schwachen Nucleophilen als grundlegend für die toxikologischen Wirkungen dieser Systeme angesehen wird^[35].



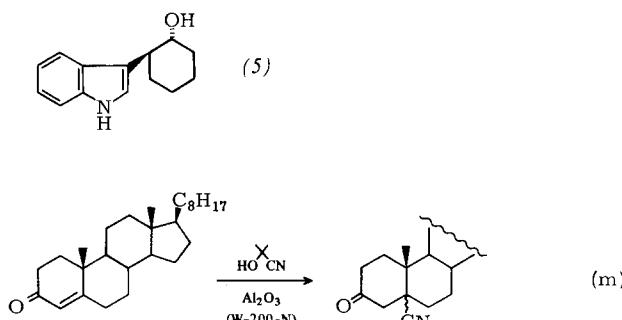
Die Öffnung des Epoxidrings durch Alkohole, Thiole, Benzolselenol, Amine und Essigsäure auf handelsüblichem Aluminiumoxid W-200-N ist eine wertvolle neue synthetische Methode. Das neue Verfahren bietet folgende Vorteile: wohldefinierte Bildung von normalerweise nur einem Produkt, einfache Handhabung (Verwendung von Aluminiumoxid ohne weitere Vorbehandlung, Umsetzungen bei Raumtemperatur, Möglichkeit zum Arbeiten im Gramm-Bereich, leichte Isolierung der Produkte) sowie hohe Chemoselektivität und Stereospezifität.

2.4. Intermolekulare Additionen saurer CH-Gruppen

Versuche, Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen dadurch zu knüpfen, daß man Aluminiumoxid gleichzeitig mit Cyclohexenoxid und mit 1-Octin, Diethylmalonat oder Nitromethan belegte, führten nie zu Produkten, die einer Reaktion mit dem sauren Partner entstammten^[36]. Zwei vorläufige Ergebnisse sind jedoch vielversprechend. Mit Indol belegtes Aluminiumoxid spaltete Cyclohexenoxid innerhalb von 10 min bei 25 °C, wobei sich 2-(3-Indolyl)cyclohexanol (5) in guter Ausbeute bildete^[36]; Aluminiumoxid mit Acetoncyanhydrin übertrug die Nitrilgruppe auf das Kohlenstoffatom 5 des 4-Cholesten-3-ons [Gl. (m)]^[37]. Weitere Versuche in dieser Richtung könnten zu einer allgemein anwendbaren Methode zur selektiven Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen an Aluminiumoxidoberflächen führen.



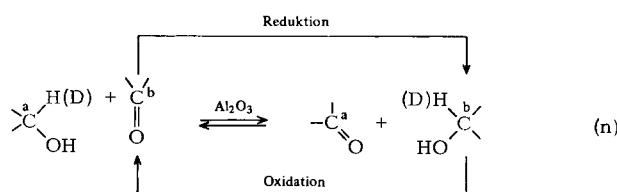
Die Addition von an Aluminiumoxid erzeugten Dihalogen-carbenen an Olefine wurde als einfache und bequeme Methode zur Synthese von Dihalogencyclopropanen vorgeschlagen^[38].



3. Reduktions- und Oxidationsreaktionen

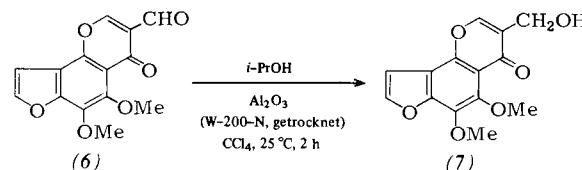
3.1. Reduktionen

Aluminiumoxid als Trägermaterial für Metalle wurde als Hydrierungskatalysator zur Reduktion von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen verwendet^[39], und Natriumtetrahydridoborat auf neutralem Aluminiumoxid hat man zur Reduktion von Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindungen speziell bei baseempfindlichen Molekülen benutzt^[40]. Bekannt ist ferner die Disproportionierung eines Aldehyds nach Art der Cannizzaro-Reaktion zum Alkohol/Carbonsäure-Paar bei Raumtemperatur über Aluminiumoxid Woelm-1-neutral^[41]. Bei einigen Ketoalkoholen mit sekundärer Hydroxylgruppe wurde an Aluminiumoxid das C-ständige Wasserstoffatom dieser Gruppe intramolekular auf die Carbonylgruppe übertragen^[42]; in Mischungen aus Alkohol und Carbonylverbindung fand die entsprechende intermolekulare Reaktion statt^[43]. Daß bei dieser Carbonylreduktion ein Hydrid-Ion (und nicht z. B. ein Wasserstoffatom) übertragen wird, ließ sich durch Versuche mit Deuterium-markierten Substanzen^[44] und durch Verwendung von Cyclobutanol als Hydrid-Donor nachweisen [Gl. (n)]^[45].



Die Carbonylreduktion vom Meerwein-Ponndorf-Verley-Typ (mit Aluminium-tri(2-propanolat)) bei Raumtemperatur mit 2-Propanol über vakuumgetrocknetem Aluminiumoxid W-200-N wurde als allgemeines synthetisches Verfahren vorgeschlagen^[43a]. Die wesentlichen Merkmale dieser neuen heterogenen Arbeitsweise sind: 1. α,β -ungesättigte Aldehyde können sauber zu den Allylalkoholen (frei von gesättigten Anteilen) reduziert werden. 2. Aldehyde lassen sich auch bei Gegenwart von Ketonen reduzieren. 3. Viele empfindliche funktionelle Gruppen (z. B. Nitro-, Alkoxykarbonyl-, Cyano-, Brom- und Iodsubstituenten) werden bei dieser Arbeitsweise an Aluminiumoxid nicht angegriffen. 4. Das 2-Propanol-Aluminiumoxid-„Reagens“ kann ohne Verlust der reduzierenden Wirkung in verschlossenen Gefäßen mindestens acht Monate aufbe-

wahrt werden. 2-Propanol auf aktiviertem Woelm-Aluminiumoxid ist als reduzierendes „Reagens“ ebenso selektiv wie die hochspezialisierten komplexen Bor- und Aluminiumhydride; in manchen Fällen ist es sogar besser^[43a]. Im Chromon (6) wird durch folgende Reagentien neben der Aldehydgruppe auch die α,β -Doppelbindung reduziert: NaBH₄, NaBH₄/AlCl₃, Diisobutylaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran und NaB(CN)H₃ bei Gegenwart von Säure^[43a]. Bei homogener Versuchsführung wird das polyfunktionelle Chromon (6) von Aluminium-tri-(2-propanolat) nicht verändert; dagegen wird (6) im heterogenen System mit 2-Propanol an aktiviertem



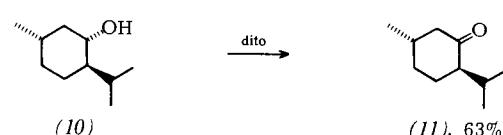
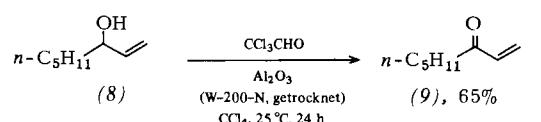
Aluminiumoxid selektiv zum Allylalkohol (7) in 80 % (Roh-) Ausbeute reduziert (spektroskopisch rein); analytisch reines Material wurde in 55 % Ausbeute erhalten.

3.2. Oxidationen

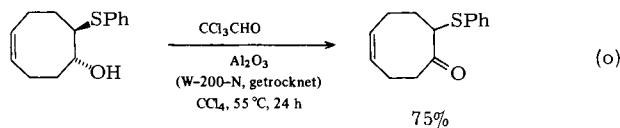
Ebenfalls als neue synthetische Methode vorgeschlagen^[46] wurde die Oxidation sekundärer Alkohole zu Ketonen nach Oppenauer mit Trichloracetaldehyd auf aktiviertem Woelm-Aluminiumoxid. Die Vorteile dieser heterogen geführten Reaktion sind: milde Bedingungen, Anwendbarkeit auch bei Gegenwart säure- und baseempfindlicher funktioneller Gruppen sowie Chemospezifität.

Unter welch milden Bedingungen sich Chloral an aktiviertem Aluminiumoxid W-200-N umsetzt, zeigt sich a) bei der Oxidation des Allylalkohols (8) zum Vinylketon (9), das normalerweise bereits beim geringsten Anlaß polymerisiert; b) bei der Oxidation der substituierten Cyclohexanole (10) und (12) zu den Ketonen (11) bzw. (13), die ohne Epimerisierung zu den thermodynamisch stabileren Isomeren verläuft, und c) bei der in hoher Ausbeute möglichen Oxidation von Cyclobutanol zu Cyclobutanon, die ja sonst häufig mit Fragmentierungsvorgängen einhergeht^[46b].

Unverändert bleiben bei diesem heterogenen Oxidationsverfahren primäre Iodide, Benzylchloride, Methylester, Nitrogruppen, Lactone und Ether^[46a].



Die Chemospezifität von Chloral auf Aluminiumoxid zeigt sich darin, daß a) sekundäre Alkohole oxidiert werden, nicht jedoch primäre; b) ungesättigte Alkohole zu den ungesättigten Ketonen und c) β -Hydroxysulfide und -selenide zu den β -Ketosulfiden bzw. -seleniden oxidierbar sind [Beispiel: Gl. (v)]^[46b]. Es gibt nur wenige Reagentien, die in homogenen Systemen eine vergleichbare chemische Spezifität aufweisen wie Chloral auf aktiviertem Aluminiumoxid.



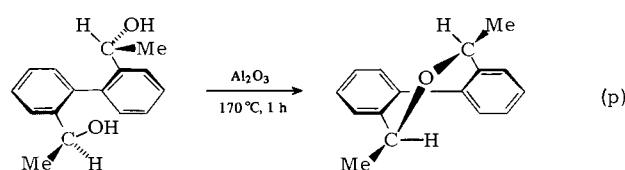
Die in diesem Aufsatz beschriebenen Reaktionen an Woelm-Aluminiumoxid sind üblicherweise gut reproduzierbar. Als Ausnahme – und im Gegensatz zu unseren früher mitgeteilten Ergebnissen – erhielten wir bei der Oxidation von Steroiddienen unterschiedliche Resultate^[46c].

Der Hauptnachteil bei der Oxidation von Alkoholen mit Chloral auf aktiviertem Aluminiumoxid liegt in der erforderlichen langwierigen Trocknungsprozedur des handelsüblichen Trägers bei 400°C im Vakuum direkt vor dem Gebrauch. Die Ergebnisse mit nicht aktiviertem Aluminiumoxid W-200-N waren erheblich weniger gut.

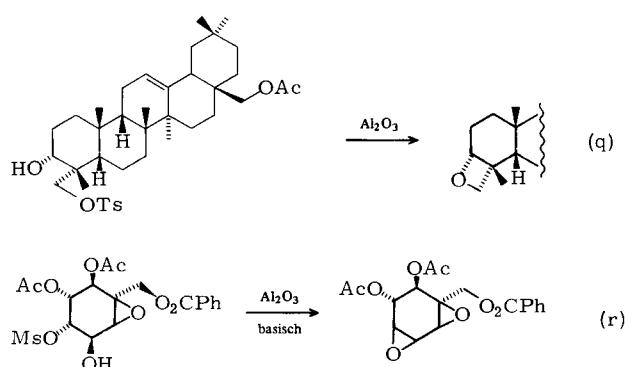
4. Substitutionsreaktionen

4.1. Intramolekulare Substitution durch Heteroatom-Nucleophile

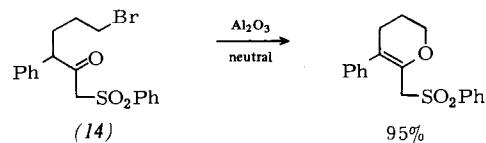
Kessler^[47] beschrieb eine durch Aluminiumoxid beschleunigte stereoselektive und konzertierte (d.h. nicht ionische) intramolekulare Substitution einer OH-Gruppe durch Angriff einer zweiten desselben Moleküls [Gl. (p)]; man vermutet, daß das Aluminiumoxid hierbei die Abspaltung einer der OH-Gruppen und damit die Etherbildung fördert.



Auch Verdrängungen von Sulfonat- durch benachbarte Hydroxylgruppen sind bekannt; auf diese Weise entstehen viergliedrige (Oxetane)^[48] und dreigliedrige (Oxirane) Sauerstoffheterocyclen^[49] [Gleichungen (q) und (r)].

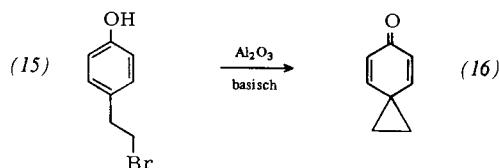


Cooke und Magnus^[50] zeigten, daß das Bromketon (14) durch Aluminiumoxid enolisiert wird und daß bei der intramolekularen Substitution des Broms ausschließlich der enolische Sauerstoff als Nucleophil wirkt; eine enolische C-Alkylierung findet nicht statt.

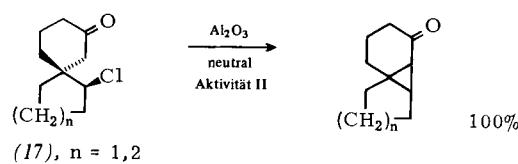


4.2. Intramolekulare Substitution durch nucleophile Kohlenstoffatome

Als immer noch beste Darstellungsmethode (trotz geringer Ausbeute) für das ungewöhnlich reaktive Spiro-Dienon (16) fanden Baird und Winstein^[51] die bei Gegenwart von Aluminiumoxid ausgeführte intramolekulare Verdrängung eines Bromid-Ions aus 4-(Bromethyl)phenol (15).

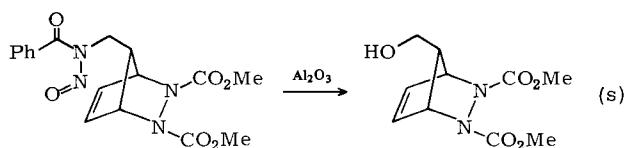


Ruppert und White^[52] führen die leichte Abspaltung eines Chlorid-Ions aus den Spiro-Chlorketonen (17) auf die stereo-elektronisch günstige Nachbarschaft der austretenden Gruppe zu dem am Aluminiumoxid gebildeten Enolat-Ion zurück.



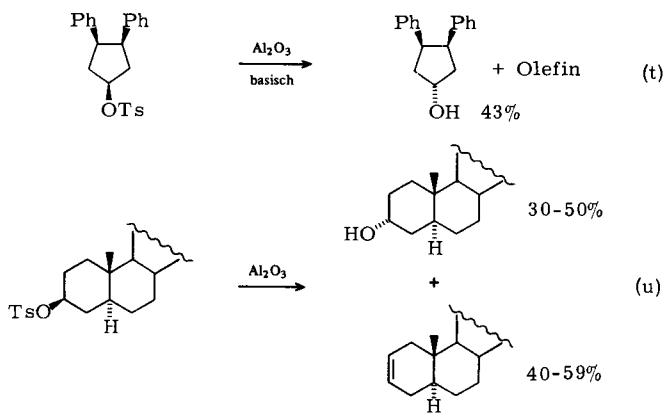
4.3. Intermolekulare Substitution durch Heteroatom-Nucleophile

Bei Versuchen, organische Verbindungen chromatographisch an Aluminiumoxid zu reinigen, treten oft unerwünschte Reaktionen ein^[11]. Nucleophile Hydroxylgruppen von der Aluminiumoxid-Oberfläche führen beispielsweise zu hydrolytischer Spaltung. Solche durch Aluminiumoxid begünstigten Hydrolysen wurden stets als störende und unbeabsichtigte Nebenreaktionen betrachtet; ein neueres Beispiel ist in Gleichung (s) beschrieben^[53].

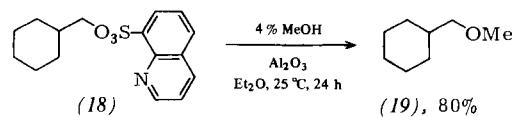


Seit einiger Zeit wird Aluminiumoxid jedoch benutzt, um selektive Hydrolysen unter milden Bedingungen gezielt auszuführen. Johns und Jerina^[54] beschrieben die selektive Hydroly-

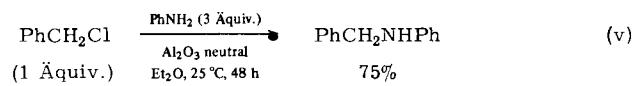
se primärer Acetate von Steroiden an Aluminiumoxid; *Barton* et al.^[55] stellten fest, daß sich Enamide an Aluminiumoxid bequem zu Enamiden hydrolysieren lassen. Die Hydrolyse von Carbon-^[56] und Sulfonsäureestern an Aluminiumoxid verläuft über eine Spaltung der O—Alkyl- (nicht der O—Acyl- bzw. O—Sulfonyl-)Bindung; daraus ergibt sich die Möglichkeit zur hydrolytischen Epimerisierung von Alkohol-Derivaten, die in einigen Fällen auch synthetisch genutzt wurde [siehe z. B. die Gleichungen (t)^[57] und (u)^[58]]. Eine Einschränkung besteht insofern, als die konkurrierende Eliminierung (Olefinbildung) in erheblichem Ausmaß eintritt (vgl. Abschnitt 5.3).



In den sechziger Jahren unternahmen *Hodosan* et al. die ersten gezielten Versuche zum Imprägnieren von Aluminiumoxid mit Heteroatom-Nucleophilen, um mit diesem Material intramolekulare Substitutionen an Steroidtosylaten unter Konfigurationsumkehr durchzuführen. Die Autoren synthetisierten auf diese Weise Nitrate, Thiocyanate und Isothiocyanate von Steroiden^[59]. Kürzlich zeigten wir, daß Methanol-belegtes Aluminiumoxid L-1-Methylheptyltosylat in D-2-Methoxyoctan (40 % chemische Ausbeute, 90–95 % Konfigurationsumkehr) und den Sulfonsäureester (18) in den Methylether (19) überführt^[60].



1974 berichtete *Hudlicky*^[61], daß in einer Säule mit saurem Aluminiumoxid, die „mit einer Lösung von Benzylchlorid und Stickstoffwasserstoffssäure in Chloroform getränkten war“, in guter Ausbeute Benzylazid entstand, und zwar unter erheblich milderden Bedingungen als bei homogen ausgeführten Reaktionen. Wir beobachteten ähnliche Substitutionsvorgänge an Alkyl- und Benzylhalogeniden mit Amin-belegtem Aluminiumoxid [siehe z. B. Gl. (v)]^[36b].



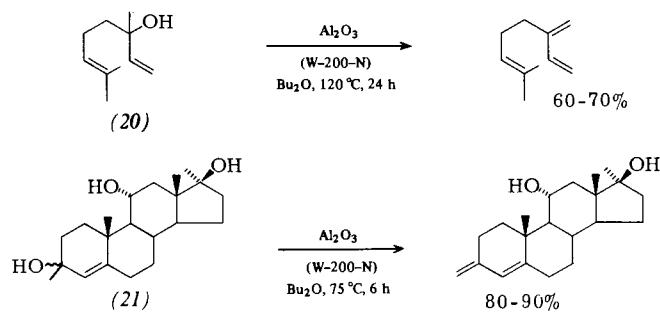
Die radikalische Substitution von H durch Cl erfolgt selektiv in ω -Stellung von Octansäure, die an neutralem Aluminiumoxid adsorbiert ist^[62].

5. Eliminierungsreaktionen

Dieser Abschnitt behandelt durch Aluminiumoxid beschleunigte Eliminierungen der folgenden Gruppen: H—OH, H—OR, H—OAc, H—OTs, H—Halogen und H—SO₂R.

5.1. Eliminierung von H—OH aus Alkoholen

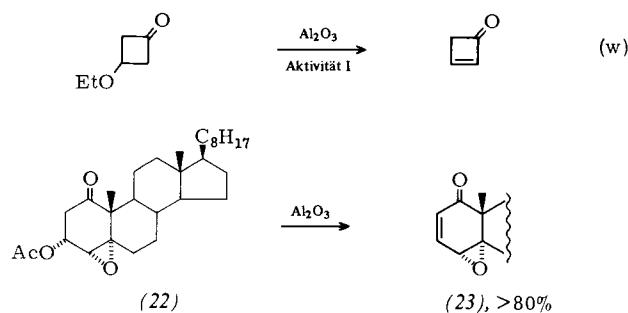
Pines et al.^[63] haben sich eingehend mit der Aluminiumoxid-induzierten Gasphasendehydrierung vieler Alkohole mit weniger als 15 Kohlenstoffatomen beschäftigt; die Autoren kamen zu dem Schluß, daß die Wasserabspaltung aus tertiären Alkoholen über Carbenium-Ionen abläuft, während bei sekundären und primären Alkoholen ein synchroner Ablauf vorzuliegen scheint. Kürzlich hat *Knözinger* zusammenfassend über dieses Gebiet berichtet^[64]; in zwei weiteren Aufsätzen wird herausgestellt, daß die Eliminierung häufig nicht der Saytzeff-Regel folgt^[65]. 1961 berichtete *von Rudloff*^[66] über die Verwendung von Pyridin- oder Chinolin-belegtem Aluminiumoxid zur Wasserabspaltung aus nichtflüchtigen Terpenalkoholen bei $\geq 200^\circ\text{C}$ in flüssiger Phase. Die in dieser Arbeit eingehaltenen Bedingungen wurden zur Synthese mehrerer Sesquiterpen-Naturprodukte benutzt^[67]; sie sind jedoch nicht mild, und sie ermöglichen auch nicht die selektive Abspaltung einer Hydroxylgruppe aus Diolen. Wir fanden, daß aus Linalool



(20) und aus dem Steroidtriol (21) in Dibutylether als Lösungsmittel bei 75–120 °C über käuflichem Aluminiumoxid W-200-N selektiv Wasser abgespalten wird^[68].

5.2. Eliminierung von H—OR und H—O₂CCH₃ aus Ethern bzw. Acetaten

Ether und Carbonsäureester werden bei Raumtemperatur von Aluminiumoxid normalerweise nicht verändert. Befindet sich allerdings die Ether- oder die Acetoxygruppe in β -Position zu einer Ketogruppe, so können H—OR bzw. H—OAc unter Bildung eines Enons abgespalten werden, sogar bereits bei der Säulenchromatographie an Aluminiumoxid [siehe z. B. Gl. (w)]^[69, 70]. Das funktionalisierte Steroid (22) mit β -Acet-



oxyketon-Struktur reagiert an Aluminiumoxid chemospezifisch unter Bildung des epoxykonjugierten Enons (23)^[71].

5.3. Eliminierung von H—OTs aus Tosylaten

Im Laufe der Jahre wurde verschiedentlich auf zwei Nebenreaktionen bei der Chromatographie von Steroidsulfonaten an Aluminiumoxid hingewiesen: die Eliminierung von H—OSO₂R unter Bildung von ungesättigten Steroiden und die konkurrierende Hydrolyse zu epimeren Steroidalkoholen (vgl. Abschnitt 4.3)^[72, 73]. Da Hydroxylgruppen an der Aluminiumoxid-Oberfläche für die Hydrolyse verantwortlich sind, konnte durch Aktivierung (Dehydratisierung) des Aluminiumoxids die Sulfonsäureester-Hydrolyse unterdrückt und zugleich die Olefinbildung begünstigt werden. Zum Beispiel sinkt beim Übergang von Aluminiumoxid der „Aktivität I“ über „super-I“ (Woelm-200) zu „super-I-wasserfrei“ (Woelm-200 bei 400°C im Vakuum getrocknet) der Anteil von 2-Octanol (Hydrolyse von 1-Methyl-heptyltosylat) von 30 % über 10 bis 15 % auf 0 bis 7 %; entsprechend steigt der Anteil von Octen^[60b]. Olefine bilden den weitaus überwiegenden Teil, zuweilen sogar das einzige Produkt, wenn man cyclische sekundäre Tosylate mit handelsüblichem, nicht aktiviertem Aluminiumoxid W-200-N röhrt. Eine systematische Untersuchung ergab, daß Aluminiumoxid W-200-N in folgenden Fällen besonders gut für die Synthese von Olefinen durch konzertierte Sulfonsäureabspaltung geeignet ist^[60b]: 1. wenn stereoelektronische Faktoren eine von zwei möglichen Eliminierungen stark begünstigen (z. B. gibt 3β-Cholestanlytosylat ausschließlich 2-Cholesten); 2. wenn ein β-Wasserstoffatom an einem Brückenkopf nicht eliminiert wird, weil sonst eine Brückenkopf-Doppelbindung entstünde; 3. wenn die Eliminierung bei einem symmetrischen Sulfonsäureester in beiden Richtungen zum gleichen Produkt führt; 4. wenn eine β-Eliminierung nur in einer Richtung möglich ist, weil keine β'-ständigen Wasserstoffatome vorhanden sind (z. B. bei Neopentylsulfonaten).

Die wichtigsten Nachteile dieser heterogenen Verfahren zur Oleinsynthese sind: 1. die unbefriedigende regiochemische Steuerung, wenn die Bildung zweier isomerer Olefine möglich ist; 2. die unbefriedigende stereochemische Steuerung bei der Möglichkeit zur Bildung von *cis*- und *trans*-Isomeren; 3. der notwendige Umweg (Alkohol → Sulfonat → Olefin); 4. die für die vollständige Umsetzung erforderliche große Menge an Aluminiumoxid (5 bis 7 g Al₂O₃ pro mmol Sulfonsäureester) und 5. der erhebliche Aufwand zur Entwässerung des käuflichen Aluminiumoxids, um die Hydrolyse primärer und allyclischer sekundärer Tosylate vollständig zu unterdrücken.

Die wichtigsten Vorteile dieser Sulfonsäure-Eliminierungsmethode sind: 1. viele säure- und baseempfindliche funktionel-

le Gruppen (z. B. Carbonsäureester) werden nicht angegriffen; 2. die Eliminierung verläuft konzertiert ohne Gerüstumlagerungen bei einigen hierfür sonst anfälligen (z. B. Neopentyl-)Tosylaten; 3. es kann handelsübliches Aluminiumoxid W-200-N für die Eliminierung verwendet werden, speziell bei cyclischen sekundären Sulfonaten, bei denen keine merkliche Hydrolyse zu erwarten ist; 4. die Isolierung der Reaktionsprodukte bereitet keinerlei Schwierigkeiten (man filtriert vom Aluminiumoxid ab und verteilt das Lösungsmittel).

Die Vorteile, die Woelm Aluminiumoxid zur Chromatographie bei der Einführung von Doppelbindungen in polyfunktionelle und empfindliche Substanzen bietet, machen dieses „heterogene Reagens“ für organische Chemiker interessant; ein Beispiel zeigt Gleichung (x)^[60b].

5.4. Eliminierung von H—X aus Halogenkohlenwasserstoffen

Erst bei höheren Temperaturen setzt an Aluminiumoxid Halogenkohlenwasserstoffabspaltung ein^[74], bei Raumtemperatur sind die meisten nicht aktivierten (z. B. nicht allylischen) Halogenide bei Gegenwart von Aluminiumoxid stabil. Anders als bei der Halogenkohlenwasserstoffabspaltung in flüssiger homogener Phase, bei der die Alkylfluoride am wenigsten reaktiv sind, zeigen diese im heterogenen System an Aluminiumoxid die größte Bereitschaft zu Eliminierungsreaktionen^[75]. 2-Iodoctan setzt sich beispielsweise an entwässertem Aluminiumoxid W-200-N bei 25°C in 24 Stunden nicht um, dagegen lässt sich 1,1-Difluorcycloheptan in guter Ausbeute in 1-Fluorcyclohepten überführen^[60b].

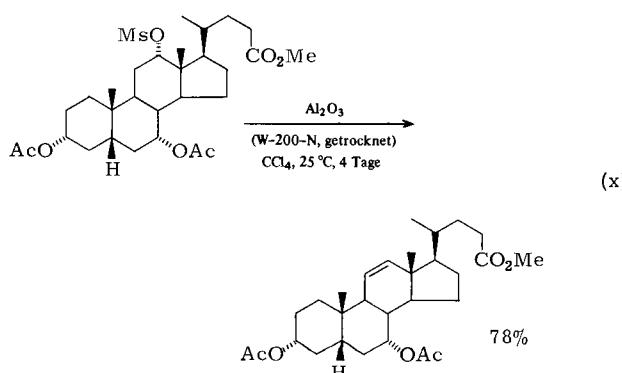
5.5. Eliminierung von H—SO₂R

Die β-Eliminierung einer Sulfinsäure gelingt an Aluminiumoxid in Systemen mit einem durch eine Nitrogruppe aktivierten α-Proton (RO₂S—C(=O)—CHNO₂)^[76]; die α-Eliminierung von *p*-Toluolsulfinsäure aus einem Tosylhydrazone an Aluminiumoxid wurde als verbessertes Verfahren zur Darstellung von α-Diazocarbonylverbindungen vorgeschlagen^[77].

6. Abspaltung saurer Wasserstoffatome

Nicht-aktivierte C—H-Bindungen von Alkanen können in der Gasphase an Aluminiumoxid heterolytisch in H⁺ und das Carbanion gespalten werden. Es wurde ein linearer Zusammenhang zwischen Austauschbarkeit des H-Atoms und Acidität des Kohlenwasserstoffes festgestellt^[78].

Durch Carbonylgruppen aktivierte C—H-Gruppen lassen sich durch Aluminiumoxid schon bei Raumtemperatur ionisieren. Solche an Aluminiumoxid erzeugten intermedien Enolate können unter Addition oder Substitution reagieren; ähnliche Beispiele wurden bereits in den Abschnitten 2.2 bzw. 4.2 behandelt. Die Einführung von Tritium in Ketosteroide gelingt bei Raumtemperatur durch Chromatographie an basischem Aluminiumoxid, das zuvor mit tritiertem Wasser behandelt worden war; dieser H/T-Austausch ergibt reine Ketone mit hohem Markierungsgrad bei sehr guter Ausnutzung des Markierungsmittels^[79]. Eine Enolisierung von Ketonen an Aluminiumoxid spielt eine Rolle auch bei der Epimerisierung von C⁹-H_β zu C⁹-H_α eines 11-Ketosteroids^[80] und bei der Um-



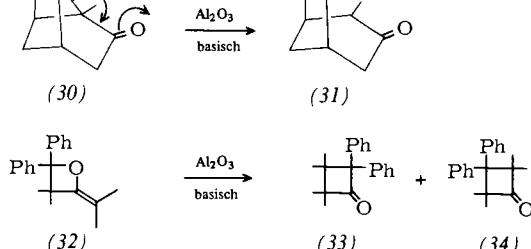
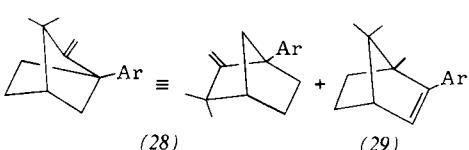
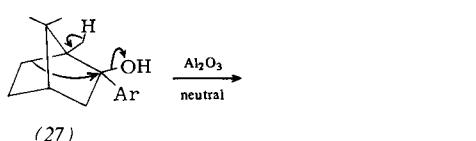
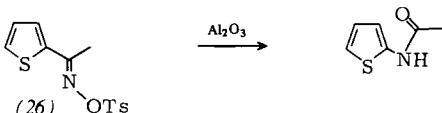
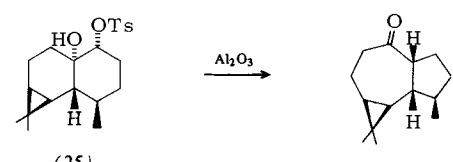
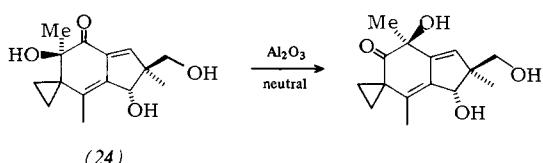
wandlung der konjugierten Enonstruktur in einem Sesquiterpen-Pseudoguaianolid in das β,γ -ungesättigte Isomer^[81].

Phosphonium-aktivierte N—H-Gruppen können an basischem Aluminiumoxid bei Raumtemperatur zu Yliden des Typs $\text{Ar}_3\text{P}^+ - \ddot{\text{N}}\text{R}$ deprotoniert werden^[82].

7. Gerüstumlagerungen

Aluminiumoxid kann als Base, als Säure oder als polares Medium für molekulare Umorientierungen in vielen organischen Verbindungsklassen wirksam werden^[1].

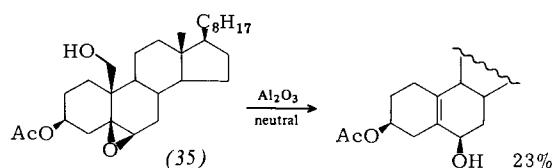
Zur Illustration einige Beispiele: Die intramolekulare Verschiebung einer Methylgruppe an das Kohlenstoffatom einer benachbarten Carbonylgruppe wird im Ketoalkohol (24) bei der Chromatographie an Aluminiumoxid beobachtet^[83]. Ebenfalls glatt verlaufen bei Raumtemperatur an Aluminiumoxid der intramolekulare Ersatz von OTs durch ein benachbartes Kohlenstoffatom im Hydroxytosylat (25)^[84] oder durch eine benachbarte Thienylgruppe (Beckmann-Umlagerung) im



O-Tosyloxim (26)^[85]. Wasserabspaltung aus dem tertiären Benzylalkohol (27) an neutralem Aluminiumoxid ergibt ein Gemisch aus umgelagertem Olefin (28) und nicht umgelagertem Olefin (29) im Verhältnis 2:3^[86]. Die über eine Enolisierung ablaufende Spaltung des Carvoncamphers (30) an basischem Aluminiumoxid führt in guter Ausbeute zum ungesättigten Keton (31)^[87]; die Umlagerung des Isopropylidenoxetans (32) ergibt die Cyclobutanone (33) und (34) im Verhältnis 78:22^[88].

8. Decarboxylierungen

Crabbé^[89] beschrieb vor kurzem ein neues bequemes Verfahren zur milden Decarboxylierung auch empfindlicher β -Ketoester mit basischem Aluminiumoxid in siedendem Dioxan

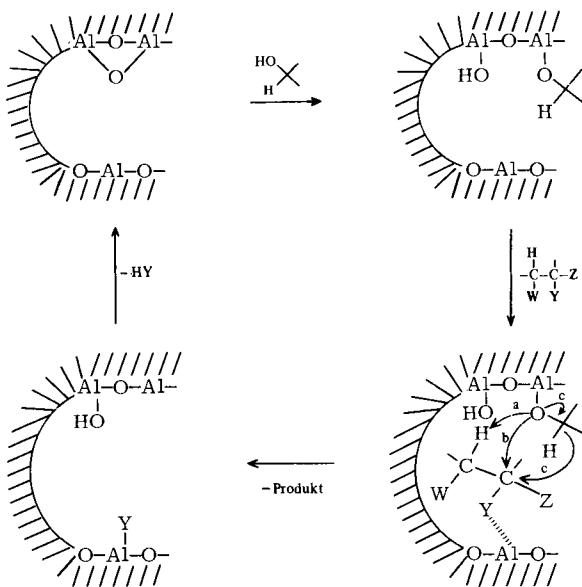


mit 1.5 % Wassergehalt. Die Abspaltung eines Kohlenstoffatoms aus dem Hydroxyepoxid (35) beim Kontakt mit Aluminiumoxid wurde von Morand^[90] beobachtet.

9. Die Rolle des Aluminiumoxids

Es muß noch viel Material zusammengetragen werden (z. B. auf spektroskopischem Gebiet), bis sich ein genaueres Bild der Wirkungsweise des festen Trägers abzeichnet. Aluminiumoxid scheint die Aktivierungsentropie zu erniedrigen, sofern die Reaktionspartner in der für die Reaktion erforderlichen Orientierung genügend nahe beieinander adsorbiert vorliegen^[91]. Eine weitere wichtige Funktion des Aluminiumoxids ist wohl die Aktivierung eines oder beider Reaktionspartner^[92]. In Schema 1 wird ein Arbeitsmodell für die Beteiligung des Aluminiumoxids an den Umsetzungen vorgeschlagen.

Von aktivem Aluminiumoxid, das einige gespannte Al—O—Al-Ringe enthält, weiß man aus spektroskopischen Untersuchungen, daß es Bindungen zwischen Heteroatomen und Wasserstoff in Alkoholen (Schema 1: Isopropylalkohol) sowie in primären und sekundären Aminen spalten kann, wobei die verbleibenden Alkoxid- bzw. Amingruppen an die Aluminiumoxid-Oberfläche gebunden werden^[93]. Da die meisten der hier besprochenen Reaktionen unter milden Bedingungen ablaufen, liegt es nahe, auch eine Aktivierung des Reaktionspartners durch Koordination seines Heteroatoms Y an eines der sauren Aluminiumatome der Oberfläche in Betracht zu ziehen. Mögliche Reaktionswege (a bis c) sind für Epoxide, Carbonylverbindungen und Verbindungen mit leicht austretenden Gruppen in der Legende zu Schema 1 aufgeführt. Die Abspaltung von HY von der Aluminiumoxid-Oberfläche könnte zu einer hohen katalytischen Wirksamkeit führen [vgl. z. B. Gl. (j)]. Diese Vorstellung von der Rolle des Aluminiumoxids als Matrix und als Aktivator ähnelt heutigen Vorstellungen von der Funktion einiger Enzyme.



Schema 1. Vorstellungen über den Ablauf chemischer Reaktionen an Aluminiumoxid-Oberflächen.

Reaktionspartner:	Weg:	Reaktionstyp:
Fall I: W, Y = O; Z = H (Epoxide)	a b c	selten beobachtet Addition nicht beobachtet
Fall II: W = H; Y, Z = O (Aldehyde, Ketone)	a b c	Enolisierung selten beobachtet Reduktion/Oxidation
Fall III: Y = OH, OR, OTs oder Halogen	a b c	Eliminierung Substitution nicht beobachtet

10. Wichtige offene Probleme

In der Chemie beginnt man die Möglichkeiten zu erkennen, die Aluminiumoxid (und andere Trägermaterialien) für selektive organische Umsetzungen unter sehr milden Bedingungen bieten. Weitere Untersuchungen werden nötig sein, um die folgenden Ziele zu erreichen: a) Das Verständnis der physikalischen und chemischen Eigenschaften von Aluminiumoxid-Oberflächen und damit der Unterschiede zwischen Präparaten verschiedener Hersteller; b) die gezielte chemische und/oder physikalische Veränderung der Aluminiumoxidoberfläche, um Trägermaterialien mit vorbestimmten Eigenschaften zu erhalten; c) Verwendung von Aluminiumoxid als Katalysator, speziell für Reaktionen im großen Maßstab; d) Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen durch intermolekulare Reaktionen an Aluminiumoxid-Oberflächen; e) selektiver Schutz einer der funktionellen Gruppen von bifunktionellen Molekülen durch selektive Adsorption an der Aluminiumoxid-Oberfläche; f) Abwandlung der Reaktivität bekannter Reagenzien durch Aufbringen auf Aluminiumoxid.

Ich möchte an dieser Stelle allen meinen Mitarbeitern, deren Namen in den Literaturzitaten erscheinen, für die vielen Beiträge zu unseren Arbeiten über organische Reaktionen an Aluminiumoxid-Oberflächen danken. Besonderer Dank gebührt Maurice Whalen, George Gurria, Al Runquist und Donald Rogers für ihre sehr wirkungsvolle und stimulierende Beteiligung an diesem

Projekt. Finanzielle Unterstützung vom National Institute of Health (CA-16068) und von der Research Corporation sowie die großzügige Spende an Aluminiumoxid von der Firma Woelm Pharma werden dankbar anerkannt.

Eingegangen am 9. August 1977 [A 222]
Übersetzt von Dr. Bert Peters, Stuttgart

- [1] a) Zusammenfassung über Sekundärreaktionen bei der Chromatographie an Aluminiumoxid siehe E. Lederer, M. Lederer: *Chromatography - A Review of Principles and Applications*. Elsevier, Amsterdam 1957, S. 61-67; b) Hinweise auf Literatur aus den Jahren 1958 bis 1968 siehe V. S. Joshi, N. P. Damodaran, S. Dev, *Tetrahedron* 24, 5817 (1968); V. S. Joshi, S. Dev, *ibid.* 33, 2955 (1977).
- [2] a) Allgemeine Behandlung siehe K. Tanabe: *Solid Acids and Bases, Their Catalytic Properties*. Academic Press, New York 1970; b) B. G. Linsen: *Physical and Chemical Aspects of Adsorbents and Catalysts*. Academic Press, New York 1970; c) B. D. Flockhardt, C. Naccache, J. A. N. Scott, R. C. Pink, *Chem. Commun.* 1965, 238, zit. Lit.; d) J. B. Peri, *J. Phys. Chem.* 69, 211, 220 (1965).
- [3] Brit. Pat. 231901 (1924), Akt.-Ges. für Chemiewerte; *Chem. Abstr.* 19, 3571 (1925).
- [4] a) N. H. Andersen, H. Uh, *Synth. Commun.* 3, 115 (1975); b) E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekeran, *J. Org. Chem.* 41, 260 (1976).
- [5] M. Fetizon, M. Golfier, C. R. Acad. Sci. Ser. C 267, 900 (1968); F. Kakis, M. Fetizon, N. Douchkine, M. Golfier, P. Morgues, T. Prange, *J. Org. Chem.* 39, 523 (1974).
- [6] G. Cainelli, G. Cardillo, M. Orena, S. Sundri, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 6737 (1976).
- [7] J. M. Lalancette, G. Rollin, P. Cumas, *Can. J. Chem.* 50, 3058 (1972).
- [8] J. San Filippo, Jr., C. I. Chern, *J. Org. Chem.* 42, 2182 (1977).
- [9] Z. Cohen, E. Keinan, Y. Mazur, T. H. Varkony, *J. Org. Chem.* 40, 2141 (1975).
- [10] H. Klein, A. Steinmetz, *Tetrahedron Lett.* 1975, 4249.
- [11] E. Keinan, Y. Mazur, *J. Org. Chem.* 42, 844 (1977); *J. Am. Chem. Soc.* 99, 3888 (1977).
- [12] E. C. Taylor, C.-S. Chiang, A. McKillop, J. F. White, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 6750 (1976).
- [13] F. Schwochow, L. Puppe, *Angew. Chem.* 87, 659 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 620 (1975).
- [14] E. Biron, Ph. D. Thesis, Weizmann Institute of Science, Rehovot 1975.
- [15] T. Kameo, O. Manabe, *Chem. Lett.* 1972, 33; Nippon Kagaku Kaishi 1, 195 (1974).
- [16] H. B. Kagan, *Chemtech* 1976, 510; *Pure Appl. Chem.* 46, 177 (1976).
- [17] Kurzer Überblick über die Verwendung fester Trägermaterialien bei organisch-präparativen Arbeiten: C. K. VanCantfort: *Solid Supports in Organic Preparations*. Department of Chemistry, University of Illinois at Urbana-Champaign (Seminarmanuskript vom 28. März 1977); ich danke Mr. VanCantfort für eine Kopie.
- [18] R. J. P. Corru, G. F. Lanneau, J. P. Masse, D. Samate, *J. Organomet. Chem.* 127, 281 (1977).
- [19] A. T. MacPhail, K. D. Oran, K. H. Lee, H. Furokawa, C. Piantadosi, *Tetrahedron Lett.* 1973, 4641.
- [20] M. A. Irwin, T. A. Geissman, *Phytochem.* 8, 305 (1969).
- [21] Sofern nicht anders vermerkt, gelten die Gleichungen in diesem Aufsatz für Reaktionen bei Raumtemperatur.
- [22] M. Iguchi, M. Niwa, S. Yamamura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 689.
- [23] W. Hoffmann, H. Siegel, *Tetrahedron Lett.* 1976, 533.
- [24] A. Rosan, M. Rosenblum, *J. Org. Chem.* 40, 3621 (1975).
- [25] a) G. H. Posner, C. M. Lentz, unveröffentlichte Ergebnisse; b) siehe R. C. Cookson, P. J. Parsons, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 990; zit. Lit.; c) wir danken Prof. S. Julia und Dr. B. Cazes (Paris) für eine Probe des Keto-acetals.
- [26] Woelm, D-3440 Eschwege; ICN Pharmaceuticals, Cleveland, Ohio.
- [27] H. Brockmann, H. Schodder, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 74 B, 73 (1941).
- [28] G. H. Posner, D. Z. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 8208 (1977).
- [29] G. H. Posner, D. Z. Rogers, C. M. Kinzig, G. M. Gurria, *Tetrahedron Lett.* 1975, 3597.
- [30] a) S. Dev, *J. Sci. Ind. Res.* 31, 60 (1972); b) K. Arata, K. Tanabe, *Chem. Lett.* 1976, 321.
- [31] L. Cevery, J. Barton, V. Ruzicka, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 39, 2471 (1974).
- [32] G. H. Posner, A. Romero, unveröffentlichte Ergebnisse; siehe auch [28].
- [33] Siehe z. B. J. Buchanan, H. Z. Sable in B. S. Thyagarajan: *Selective Organic Transformations*. Vol. 2. Wiley-Interscience, New York 1972.
- [34] J. K. Crandall, L. Chang, *J. Org. Chem.* 32, 532 (1967).
- [35] G. H. Posner, D. Z. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 8214 (1977).
- [36] a) G. H. Posner, D. Z. Rogers, unveröffentlichte Ergebnisse; b) D. Z. Rogers, Ph. D. Thesis, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, Juni 1977.
- [37] G. H. Posner, I. Mukharji, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [38] F. Serratos, *J. Chem. Educ.* 41, 564 (1964).

- [39] a) *P. A. Sermon, G. C. Bond, G. Webb*, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1974, 417, zit. Lit.; b) *T. Alvik*, J. Dale, Acta Chem. Scand. 25, 1153 (1971); c) *L. H. Schwartz, B. L. Bathija*, J. Am. Chem. Soc. 98, 5344 (1976).
- [40] *F. Hodosan, N. Serban*, Rev. Roum. Chim. 14, 121 (1969).
- [41] *F. A. Lamb, P. N. Cote, B. Slutsky, B. M. Vittimberga*, J. Org. Chem. 39, 2796 (1974).
- [42] *W. Acklin, V. Prelog*, Helv. Chim. Acta 42, 1239 (1959).
- [43] a) *G. H. Posner, A. W. Runquist, M. J. Chapdelaine*, J. Org. Chem. 42, 1202 (1977); b) Gasphasenreduktion (300°C) von Carbonylverbindungen durch Alkohole über Aluminiumoxid: *D. V. Ramana, C. N. Pillai*, Can. J. Chem. 47, 3705 (1969); *Indian J. Chem.* 8, 1106 (1970); *L. H. Klemm, D. R. Taylor*, J. Org. Chem. 35, 3216 (1970); c) zur Verwendung von Ethanol an nicht entwässertem Aluminiumoxid für die Reduktion von Carbonylgruppen siehe *A. Ichihara, T. Matsumoto*, Bull. Chem. Soc. Jpn. 47, 1030 (1974).
- [44] a) *G. H. Posner, A. W. Runquist*, Tetrahedron Lett. 1975, 3601; b) *V. Z. Sharf, L. Kh. Friedlin, E. N. German, N. K. Vorob'eva*, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1970, 1878; c) *W. R. Patterson, R. L. Burwell, Jr.*, J. Am. Chem. Soc. 93, 833 (1971).
- [45] *G. H. Posner, M. J. Chapdelaine*, Synthesis 1977, 555.
- [46] a) *G. H. Posner, R. B. Perfetti, A. W. Runquist*, Tetrahedron Lett. 1976, 3499; b) *G. H. Posner, M. J. Chapdelaine*, ibid. 1977, 3227; c) *G. H. Posner, M. J. Chapdelaine*, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [47] *H. Kessler*, Tetrahedron Lett. 1968, 1461.
- [48] *T. Tsuda, K. Isobe, T. Sano, A. Morimoto*, Chem. Pharm. Bull. 23, 98 (1975).
- [49] *K. Oda, A. Ichihara, S. Sakanura*, Tetrahedron Lett. 1975, 3187.
- [50] *F. Cooke, P. Magnus*, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 519.
- [51] *R. Baird, S. Winstein*, J. Am. Chem. Soc. 85, 567 (1963); 79, 4238 (1957).
- [52] *J. F. Ruppert, J. D. White*, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 976.
- [53] *B. M. Trost, R. M. Cory, P. H. Scudder, H. B. Neubold*, J. Am. Chem. Soc. 95, 7813 (1973).
- [54] *W. F. Johns, D. M. Jerina*, J. Org. Chem. 28, 2922 (1963).
- [55] *R. D. Boar, J. F. McGhie, M. Robinson, D. H. R. Barton, D. C. Horwell, R. V. Stick*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1975, 1237.
- [56] *H. Mühle, E. Orosz, Ch. Tamm*, Helv. Chim. Acta 49, 939 (1966).
- [57] *A. Warshawsky, B. Fuchs*, Tetrahedron 25, 2633 (1969).
- [58] *F. C. Chang, R. T. Blickenstaff*, Chem. Ind. (London) 1958, 590; J. Am. Chem. Soc. 80, 2906 (1958).
- [59] a) *F. Hodosan, I. Jude, N. Serban*, Bull. Soc. Chim. Fr. 1964, 2691; b) *F. Hodosan, I. Jude*, Rev. Roum. Chim. 14, 1057 (1969).
- [60] a) *G. H. Posner, D. Z. Rogers, C. M. Kinzig, G. M. Gurria*, Tetrahedron Lett. 1975, 3597; b) *G. H. Posner, G. M. Gurria, K. A. Babiak*, J. Org. Chem. 42, 3173 (1977).
- [61] *M. Hudlicky*, J. Org. Chem. 39, 3460 (1974).
- [62] *N. C. Deno, R. Fishbein, C. Pierson*, J. Am. Chem. Soc. 92, 1451 (1970).
- [63] *H. Pines, J. Manassen*, Adv. Catal. 16, 49 (1966).
- [64] *H. Knözinger*, Adv. Catal. 25, 184 (1976); Angew. Chem. 80, 778 (1968); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 7, 791 (1968).
- [65] a) *B. Floris*, J. Org. Chem. 41, 2774 (1976); b) *H. L. Peters*, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 1330.
- [66] *E. von Rudloff*, Can. J. Chem. 39, 1860 (1961).
- [67] a) *J. Ficini, A. M. Touzin*, Tetrahedron Lett. 1977, 1081; b) *J. W. Huffman, C. A. Miller, A. R. Pinder*, J. Org. Chem. 41, 3705 (1976); c) *H. C. Burrett, G. Büchi*, J. Am. Chem. Soc. 89, 5665 (1967); d) *E. J. Corey, A. G. Hortmann*, ibid. 87, 5736 (1965).
- [68] *G. H. Posner, Ch. Fehr*, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [69] a) *H. Mayr, R. Huisgen*, Angew. Chem. 87, 491 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 499 (1975); b) siehe auch *C. P. Casey, W. R. Brumsvold*, J. Organomet. Chem. 103, 175 (1975) (Eliminierung von H—OCH₃ aus einem Übergangsmetall-Carbon-Komplex).
- [70] Einige intramolekulare H—OR-Eliminierungen findet man in a) *H. Ishii, T. Tozyo, M. Nakamura*, Tetrahedron 27, 4263 (1971), zit. Lit.; b) *H. Hirota, Y. Tanahashi, T. Takahashi*, Tetrahedron Lett. 1975, 4579.
- [71] *M. Weissenberg, E. Glotter, D. Lavie*, Tetrahedron Lett. 1974, 3063; vgl. *Y. Sugihara, N. Morokoshi, I. Murata*, ibid. 1977, 3887.
- [72] a) *R. J. W. Cremlyn, C. W. Shoppee*, J. Chem. Soc. 1954, 3515; b) *J. McKenna, J. K. Norymberski*, ibid. 1957, 3893; c) *F. Chang, R. T. Blickenstaff*, Chem. Ind. (London) 1958, 590; d) *G. H. Douglas, P. S. Ellington, G. D. Meakins, R. Swindells*, J. Chem. Soc. 1959, 1720; e) *J. F. McGhie, P. J. Palmer, M. Rosenberger, J. M. Bircheneough, J. F. Cavallo*, Chem. Ind. (London) 1959, 1221; f) *F. Kohen, B. K. Patnaik, R. Stevenson*, J. Org. Chem. 29, 2710 (1964); g) *A. Bekaert, M. Devys, M. Barbier*, Helv. Chim. Acta 58, 1071 (1975).
- [73] Zur Verwendung von Aluminiumoxid für die Umwandlung sekundärer cyclischer Tosylate in Cycloalkene siehe a) *L. A. Paquette, W. B. Farnham, S. V. Ley*, J. Am. Chem. Soc. 97, 7273 (1975); b) *C. Mercier, P. Soucy, W. Rosen, P. Deslongchamps*, Synth. Commun. 3, 161 (1973).
- [74] a) *K. Shinoda, S. Arzai*, Nippon Kagaku Kaishi 4, 661 (1975); b) *Z. Czarny et al.*, Roczn. Chem. 49, 807 (1975).
- [75] *D. Strobach, G. A. Boswell, Jr.*, J. Org. Chem. 36, 818 (1971).
- [76] *C. L. Arcus, P. A. Hallgarten*, J. Chem. Soc. 1958, 4214.
- [77] *J. M. Muchowski*, Tetrahedron Lett. 1966, 1773.
- [78] *P. J. Robertson, M. S. Scurrell, C. Kemball*, J. Chem. Soc. Faraday Trans. I 1975, 903.
- [79] a) *P. D. Klein, J. C. Knight*, J. Am. Chem. Soc. 87, 2657 (1965); b) *P. D. Klein, E. H. Erenrich*, Anal. Chem. 38, 480 (1966).
- [80] *P. D. Bladon et al.*, J. Chem. Soc. 1953, 2921.
- [81] *K. H. Lee, S. H. Kim, H. Furukawa, C. Piantadosi*, J. Med. Chem. 18, 59 (1975).
- [82] *G. B. Merrill, H. Shechter*, Tetrahedron Lett. 1975, 4527.
- [83] *A. Ichihara, T. Matsumoto*, Bull. Chem. Soc. Jpn. 47, 1030 (1973); *A. P. W. Bradshaw, J. R. Hanson, M. Sivers*, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978, 303.
- [84] a) *G. Büchi, W. Hofsheinz, J. V. Paukstelis*, J. Am. Chem. Soc. 88, 4113 (1966); b) vgl. *Y. Mazur, M. Nussim*, ibid. 83, 3911 (1961); Tetrahedron Lett. 1961, 817; c) siehe auch *C. J. Cheer, C. R. Johnson*, J. Am. Chem. Soc. 90, 178 (1968), zit. Lit.
- [85] *J. C. Craig, A. R. Naik*, J. Am. Chem. Soc. 84, 3410 (1962).
- [86] *C. R. Hughes, D. F. MacSweeney, R. Ramage*, Tetrahedron 27, 2247 (1971).
- [87] a) *S. Wolff, S. Ayral-Kaloustian, W. C. Agosta*, J. Org. Chem. 41, 2947 (1976); b) *G. Büchi, I. M. Goldman*, J. Am. Chem. Soc. 79, 4741 (1957).
- [88] *H. Gotthardt, G. S. Hammond*, Chem. Ber. 107, 3922 (1974).
- [89] *A. E. Greene, A. Cruz, P. Crabbe*, Tetrahedron Lett. 1976, 2707.
- [90] *M. Kaufman, P. Morand, S. A. Samad*, J. Org. Chem. 37, 1067 (1972).
- [91] *C. J. Cheer, C. R. Johnson*, J. Am. Chem. Soc. 90, 178 (1968).
- [92] Der Oberflächencharakter von Aluminiumoxid wird durch Adsorption von Alkohol verändert: *G. C. Bye, G. O. Chigko*, Chem. Ind. (London) 1972, 31.
- [93] *J. M. Parera, N. S. Figoli*, J. Catal. 14, 303 (1969).