

kann durch Cyclopropyliden-Allen-Umlagerung (4) → (11) eingeleitet werden. Während das aus (6) gebildete *trans*-1,2,4,6-Heptatetraen (10) unter den Reaktionsbedingungen stabil ist, kann sich das *cis*-konfigurierte Allen (11) durch elektrocyclischen Ringschluß zu (12) stabilisieren. Von Tetracyanethylen ließ sich (12) in Form seines bekannten En-Addukts absangen<sup>[19]</sup>.

Für die Entstehung von 1,3,5-Cycloheptatrien (13) müssen mehrere mechanistische Alternativen diskutiert werden: So ergäbe Einschiebung des zweiwertigen Kohlenstoffs in die terminale vinyliche C—H-Bindung Norcaradien, das sich rasch in das valenzisomere (13) umlagert; für Carbenoide ist dieser Insertionstyp jedoch unseres Wissens nicht bekannt. Durch intramolekulare Addition des divalenten Kohlenstoffs an die terminale Doppelbindung von (4) könnte Tricyclo-[4.1.0.0<sup>1,3</sup>]hept-4-en (14) entstehen, das entweder in einer cheletropen Retro-Carben-Addition zu 3,5-Cycloheptadienyliden (5) zerfällt und sich zu (13) stabilisiert oder durch Fragmentierung und Wasserstoffverschiebungen über diradikalische Zwischenstufen Cycloheptatrien (13) ergeben kann; thermochemische Abschätzungen weisen beide Prozesse jedoch als endotherm aus. Eine plausible Erklärung für die Entstehung von (13) bietet die neue Carben-Carben-Umlagerung mit 1,5-Kohlenstoffverschiebung von (4) zu 3,5-Cycloheptadienyliden (5) und anschließende 1,2-Wasserstoffverschiebung.

Mit (3) und (4) liegt erstmals ein Paar konfigurationsisomere Carbene vor, die sich bei Carben-Carben-Umlagerungen regiospezifisch verhalten.

Eingegangen am 13. Februar 1979 [Z 201]

CAS-Registry-Nummern:

(3): 69961-19-9 / (4): 69961-20-2 / (5): 69961-21-3 / (6): 69961-22-4 / (7): 69961-23-5 / (8): 24460-02-4 / (9): 32379-33-2 / (10): 69961-24-6 / (11): 69961-25-7 / (12): 20679-59-8 / (13): 544-25-2 / (14): 69961-26-8 / Dibromcarben: 4371-77-1 / *trans*-1,3,5-Hexatrien: 821-07-8 / *cis*-1,3,5-Hexatrien: 2612-46-6 / Toluol: 108-88-3 / Ethylbenzol: 100-41-4 / *cis*-1-Brom-1-methyl-2-(1,3-butadienyl)cyclopropan: 69961-27-9 / *trans*-1-Brom-1-methyl-2-(1,3-butadienyl)cyclopropan: 69961-28-0 / *cis*-1-Brom-2-(1,3-butadienyl)cyclopropan: 69961-29-1 / *trans*-1-Brom-2-(1,3-butadienyl)cyclopropan: 69961-30-4 / Benzaldehyd: 100-52-7.

[1] W. M. Jones, U. H. Brinker in A. P. Marchand, R. E. Lehr: Pericyclic Reactions. Bd. I. Academic Press, New York 1977; W. M. Jones, Acc. Chem. Res. 10, 353 (1977).

[2] M. S. Baird, C. B. Reese, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 523.

[3] L. Skattebøl, Tetrahedron 23, 1107 (1967); K. H. Holm, L. Skattebøl, Tetrahedron Lett. 1977, 2347; J. Am. Chem. Soc. 99, 5480 (1977).

[4] W. W. Schoeller, U. H. Brinker, J. Am. Chem. Soc. 100, 6012 (1978).

[5] Bei (3) und (4) handelt es sich um Carbenoide; zum Verhalten von Carbenoiden und Carbenen bei Carben-Carben-Umlagerungen vom Typ II siehe P. Warner, S.-C. Chang, Tetrahedron Lett. 1978, 3981.

[6] Die neuen Verbindungen (Tabelle 1) ergaben korrekte Elementaranalysen.

[7] J. M. E. Krekels, J. W. de Haan, H. Kloosterziel, Tetrahedron Lett. 1970, 2751; R. Schröder, A. Striegler, G. Zimmermann, M. Mühlstädt, Z. Chem. 11, 149 (1971); durch Dien-Synthese von (8) mit N-Phenylmaleinsäureimid erhält man ein 1:1-Addukt, während (9) nach primärer Diels-Alder-Reaktion erneut mit dem Dienophil zum 1:2-Addukt reagiert.

[8] a) W. A. Pryor, W. D. Graham, J. G. Green, J. Org. Chem. 43, 526 (1978); b) W. J. Bailey, R. A. Baylouny, ibid. 27, 3476 (1962); c) C.

Walling, S. A. Buckler, J. Am. Chem. Soc. 77, 6032 (1955); d) W. A. Pryor, W. D. Graham, J. Org. Chem. 43, 770 (1978).

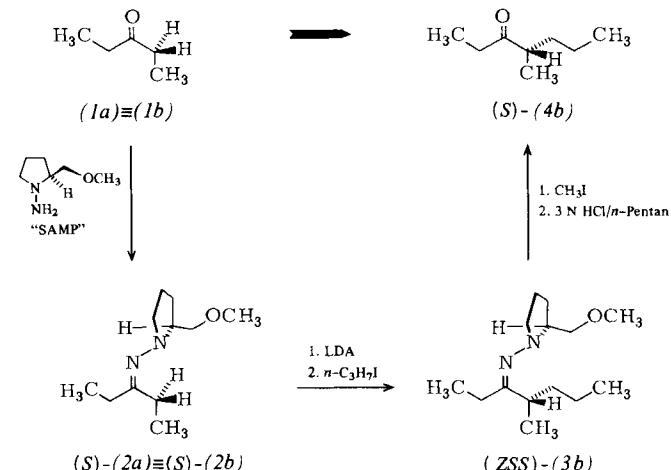
[9] K. R. Kopecky, M.-P. Lau, J. Org. Chem. 43, 525 (1978); D. Hasselmann, K. Loos, Angew. Chem. 90, 641 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 606 (1978).

## Asymmetrische Synthese von Ameisen-Alarmpheromonen – $\alpha$ -Alkylierung von acyclischen Ketonen mit praktisch vollständiger asymmetrischer Induktion<sup>[\*\*]</sup>

Von Dieter Enders und Herbert Eichenauer<sup>[\*]</sup>

(+)-(S)-4-Methyl-3-heptanon (S)-(4b) wurde als Alarmpheromon in vier Ameisengattungen der Unterfamilie *Myrmicinae* identifiziert<sup>[1a]</sup>. Es ist das Hauptalarmpheromon der Blattschneiderameise *Atta texana* und 400mal aktiver als sein optischer Antipode<sup>[1c]</sup>. Damit war erstmals gezeigt worden, daß Insekten zwischen Enantiomeren unterscheiden können<sup>[1b]</sup>. Die Synthese von enantiomerenreinem (4b) erforderte bisher viele Stufen und/oder eine zeitraubende und unökonomische Racematspaltung<sup>[1c, 2]</sup>. Ein lohnender Weg zur Synthese acyclischer Ketone von hoher Enantiomerienreinheit wäre die asymmetrische  $\alpha$ -Alkylierung (1) → (4). Erste Reaktionen dieser Art über metallierte Hydrazone des (S)-1-Amino-2-methoxymethyl-pyrrolidins (SAMP)<sup>[3]</sup> verließen jedoch, anders als bei cyclischen Ketonen und Aldehyden, in nur unbefriedigenden optischen Ausbeuten<sup>[3a, 4]</sup>.

Es ist uns nun durch Modifizierung der Methodik gelungen, acyclische Ketone enantioselektiv und mit praktisch vollständiger asymmetrischer Induktion zu alkylieren. Hierzu wandelt man z. B. Diethylketon (1b) in das Hydrazon (S)-(2b) um, metalliert mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) in Ether bei 0°C und versetzt die Suspension der Lithiumverbindung



bei -110°C mit *n*-Propyliodid. Das resultierende Hydrazon (ZSS)-(3b) wird über sein *N*-Methyliodid in einem Zweiphasensystem (3 N HCl/*n*-Pentan) sauer gespalten. Die optische Reinheit des auf diese Weise in drei Stufen (Gesamtausbeute 60 %) hergestellten (S)-(4b) lag bei mehreren Ansätzen reproduzierbar über 99 %.

Zur Sicherung dieser außergewöhnlich hohen asymmetrischen Induktion haben wir neben dem Drehwert des Endprodukts auch die Diastereomerienreinheit des Hydrazons (3b) überprüft. Hierzu wurde aus racemischem 4-Methyl-3-heptanon (4b)<sup>[5]</sup> und SAMP eine 1:1-Diastereomerienmischung von (SS)-(3b) und (SR)-(3b) hergestellt (*E*:*Z* = 70:30)

[\*] Dr. D. Enders, Dipl.-Chem. H. Eichenauer  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Lahn-Gießen 1

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

(Abb. 1 a) und der Bereich der  $\text{OCH}_3$ -Singulets im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach Zugabe des Verschiebungsreagens  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  mit dem des aus (2b) erhaltenen Hydrazons (3b) (Abb. 1 b) verglichen. Von den vier möglichen Diastereomeren ergibt die Alkylierung (2b)  $\rightarrow$  (3b) praktisch ausschließlich (ZSS)-(3b), das in Lösung teilweise zum thermodynamisch stabileren (ESS)-(3b) isomerisiert. (SR)-(3b) war innerhalb der Nachweisgrenze ( $\geq 2\%$ ) nicht zu finden.

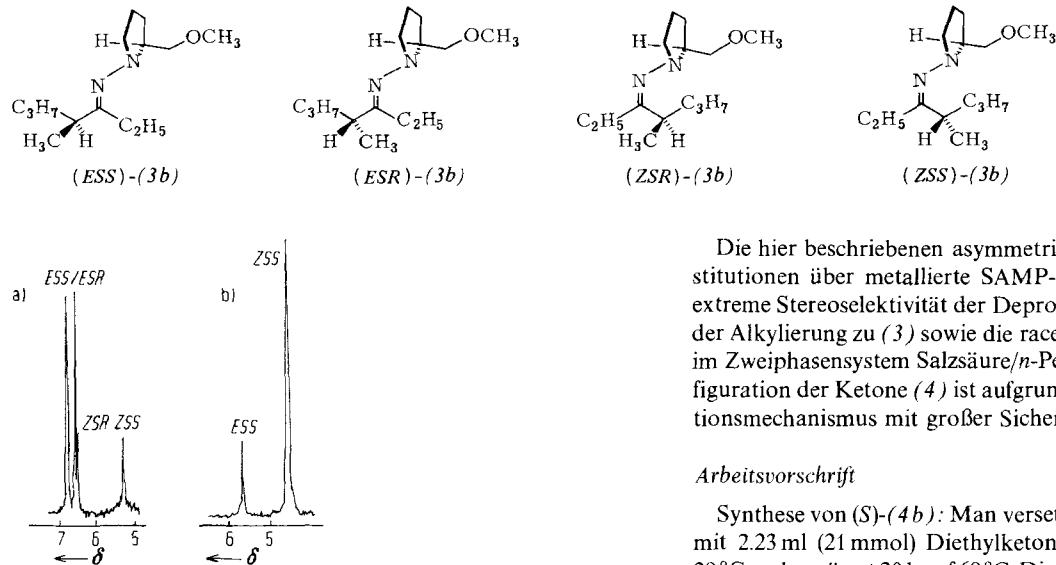


Abb. 1. 100 MHz  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren [ $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ ] des Bereiches der  $\text{OCH}_3$ -Singulets. a) 1:1-(SS)-(3b)/(SR)-(3b)-Diastereomerenmischung,  $E:Z \approx 70:30$  [aus racemischem (4b)]. b) (SS)-(3b) aus (S)-(2b),  $E:Z \approx 20:80$  (zu Beginn der Messung ca. 5:95). Der hohe Z-Anteil spiegelt die  $Z_{\text{CN}}$ -Konfiguration der aus (S)-(2b) erhaltenen Lithiumverbindung wider [6].

Analog (S)-(4b) haben wir mehrere acyclische Ketone (4), darunter ein weiteres Ameisen-Alarmpheromon [(4a), Gattung *Manica*]<sup>[7]</sup>, in hoher Enantiomerenreinheit hergestellt (Tabelle 1).

Die asymmetrische Induktion variiert stark in Abhängigkeit vom Lösungsmittel. So betrug der Enantiomerenüberschuß von (4b) bei Verwendung von Ether 99.5 %, Dimethoxyethan 93 %, Tetrahydrofuran 85 % und Tetrahydrofuran/Hexamethylphosphorsäuretriamid 20 %. Um eine etwaige Racemisierung während der Destillation der Ketone zu vermeiden, wurde die Glasoberfläche der Apparatur mit Chlortrimethylsilan deaktiviert.

Die hier beschriebenen asymmetrischen elektrophilen Substitutionen über metallierte SAMP-Hydrazone beweisen die extreme Stereoselektivität der Deprotonierung von (2)<sup>[6]</sup> und der Alkylierung zu (3) sowie die racemisierungsfreie Spaltung im Zweiphasensystem Salzsäure/*n*-Pentan. Die absolute Konfiguration der Ketone (4) ist aufgrund des einheitlichen Reaktionsmechanismus mit großer Sicherheit vorhersagbar<sup>[9]</sup>.

#### Arbeitsvorschrift

Synthese von (S)-(4b): Man versetzt 2.6 g (20 mmol) SAMP mit 2.23 ml (21 mmol) Diethylketon (1b) unter Rühren bei 20°C und erwärmt 20 h auf 60°C. Die Lösung des Rohprodukts in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, im Rotationsverdampfer eingeeignet und destilliert. Man erhält 3.45 g (87%) (S)-(2b) als farbloses Öl vom  $K_p = 47^\circ\text{C}/0.05$  Torr,  $[\alpha]_D^{20} = +297^\circ$  ( $c = 1$ , Benzol). Zu einer Lösung von 8.5 mmol LDA (aus 5.4 ml 1.57 N *n*-Butyllithium-Lösung und 1.2 ml Diisopropylamin in 40 ml Ether bei 0°C) tropft man unter Rühren bei 0°C 1.59 g (8 mmol) (S)-(2b). Nach 10 h wird auf  $-110^\circ\text{C}$  abgekühlt und tropfenweise mit 0.86 ml (8.8 mmol) *n*-Propylidiod versetzt. Man röhrt noch 1 h, lässt auf 20°C kommen, arbeitet mit

Tabelle 1. Durch enantioselektive  $\alpha$ -Alkylierung synthetisierte chirale, acyclische Ketone (4). Die neu geknüpften CC-Bindungen sind fett gedruckt.

(4)	Alkylierungs-mittel	$[\alpha]_D^{20}$ ( $c$ , Solvens) [a]	ee [%] (Konfi-guration) [b]	chem. Ausb. [%] [c]
(a)		+ 30.2 <sup>23</sup> (3.7, $\text{Et}_2\text{O}$ ) + 32.18 <sup>20</sup> (2.5, $\text{Et}_2\text{O}$ ) [8] [d]	94 (S)	61
(b)		+ 22.0 <sup>22</sup> (1.83, <i>n</i> -Hexan) + 22.1 <sup>25</sup> (1.0, <i>n</i> -Hexan) [1b]	99.5 (S)	60
(c)		-- 20.9 <sup>22</sup> (1.64, $\text{Et}_2\text{O}$ ) + 17.5 <sup>20</sup> (1.8, $\text{Et}_2\text{O}$ ) [8]	$\geq 98$ [e] (R)	55
(d)		+ 1.11 <sup>22</sup> (1.98, $\text{Et}_2\text{O}$ )	(S) [f]	50
(e)		-- 17.7 <sup>22</sup> (2.62, $\text{Et}_2\text{O}$ )	$\geq 98$ [e] (R)	54
(f)		-- 12.8 <sup>25</sup> (2.6, $\text{Et}_2\text{O}$ ) [4] -- 1.14 <sup>22</sup> (1.42, $\text{Et}_2\text{O}$ )	(R) [f]	55

[a] Obere Zeile: Drehwert der destillierten, spektroskopisch (IR, NMR) und gaschromatographisch (10 m, OV 101, Kapillarsäule) reinen Ketone (4). Untere Zeile: Höchste Literatur-Drehwerte (jeweils in Grad). [b] ee = Enantiomerenüberschuß. [c] Chemische Gesamtausbeute analog (1)  $\rightarrow$  (4). Die Ausbeuten können um ca. 10–20 % verbessert werden, wenn für die Hydrolyse (3)  $\rightarrow$  (4) 6 N HCl verwendet wird. [d] Drehwert ohne Lösungsmittel:  $[\alpha]_D^{20} = +32.2^\circ$ : F. Nerdel, E. Henkel, Chem. Ber. 86, 1002 (1953). [e] NMR-spektroskopisch bestimmter Diastereomerenüberschuß des Hydrazons (3). [f] Postulierte Konfiguration.

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  auf, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und engt im Rotationsverdampfer ein. Das Rohprodukt wird mit 1.9 ml (30 mmol) Methyliodid versetzt und 16 h unter Rückfluß ( $60^\circ\text{C}$ ) erwärmt. Überschüssiges Methyliodid wird im Rotationsverdampfer entfernt und das zurückbleibende Öl mit 40 ml 3 N HCl/200 ml *n*-Pentan 30 min kräftig gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und vorsichtig eingeengt. Kurzwegdestillation über Quarzwolle [ $130$ – $140^\circ\text{C}$  (Ölbadtemperatur)/110 Torr] ergibt 0.71 g (69 %) praktisch enantiomerenreines (S)-(4b).

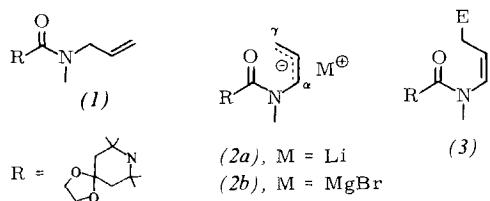
Eingegangen am 29. Januar 1979 [Z 194]

- [1] a) R. G. Riley, R. M. Silverstein, J. C. Moser, J. Insect. Physiol. 20, 1629 (1974); b) Science 183, 760 (1974); c) R. G. Riley, R. M. Silverstein, Tetrahedron 30, 1174 (1974).
- [2] K. Mori, Tetrahedron 33, 289 (1977).
- [3] a) D. Enders, H. Eichenauer, Angew. Chem. 88, 579 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 549 (1976); b) Tetrahedron Lett. 1977, 191; c) Chem. Ber. 112 (1979), im Druck; d) H. Eichenauer, E. Friedrich, W. Lutz, D. Enders, Angew. Chem. 90, 219 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 206 (1978).
- [4] Asymmetrische Alkylierung von acyclischen Ketonen siehe auch A. I. Meyers, D. R. Williams, J. Org. Chem. 43, 3245 (1978); vgl. auch M. Larcheveque, E. Ignatova, T. Cuvigny, Tetrahedron Lett. 1978, 3961.
- [5] Synthese durch Propylierung von Diethylketon (1b) nach der Hydrazonmethode: E. J. Corey, D. Enders, Chem. Ber. 111, 1337, 1362 (1978).
- [6] H. Ahlbrecht, E. O. Düber, D. Enders, H. Eichenauer, P. Weuster, Tetrahedron Lett. 1978, 3691; K. G. Davenport, H. Eichenauer, D. Enders, M. Newcomb, D. E. Bergbreiter, J. Am. Chem. Soc. 101 (1979), im Druck.
- [7] H. M. Fales, M. S. Blum, R. M. Crewe, J. M. Brand, J. Insect. Physiol. 18, 1077 (1972).
- [8] D. Seebach, V. Ehrig, M. Teschner, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 1357.
- [9] Von allen neuen Verbindungen wurden korrekte Elementaranalysen erhalten; die spektroskopischen Daten (IR, NMR, MS) sind mit den angegebenen Strukturen in Einklang.

## Ein metallierter Allylharnstoff mit sterisch geschützter Carbonylgruppe als neuartiges „ $d^3$ -Reagens“

Von Tillmann Hassel und Dieter Seebach<sup>[\*]</sup>

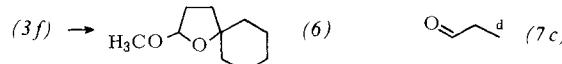
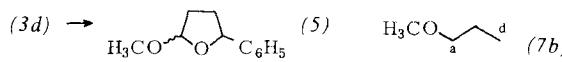
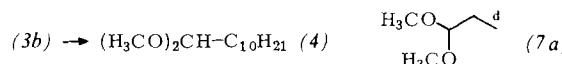
Der aus dem leicht zugänglichen 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidon-ethylenacetal (TMPA), Phosgen und Allyl(methyl)amin hergestellte<sup>[1]</sup> Harnstoff (1) ( $K_p=107^\circ\text{C}/0.001$  Torr) wird durch *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran (THF) zu (2a) metalliert<sup>[2]</sup>. Wie die meisten heterosubstituierten Allyllithiumderivate<sup>[3]</sup> reagiert (2a) mit Elektrophilen in  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Stellung



zum Heteroatom zu Produktgemischen. Normalerweise führt Austausch von Lithium gegen weniger elektropositive Metalle (Mg, Zn, Cd)<sup>[3,4]</sup> zu erhöhter  $\alpha$ -Reaktivität. Im Gegensatz hierzu setzt sich die aus (2a) und  $\text{MgBr}_2$ ·Ether erhaltene Mg-Verbindung (2b) mit allen bisher verwendeten Elektrophilen praktisch ausschließlich in  $\gamma$ -Stellung zu den *cis*-Enamiden (3) um (vgl. Tabelle 1). Diese Produkte solvolyseren

[\*] Prof. Dr. D. Seebach  
 Laboratorium für Organische Chemie  
 der Eidgenössischen Technischen Hochschule  
 ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)  
 Dipl.-Chem. T. Hassel  
 Institut für Organische Chemie der Universität Gießen  
 Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Lahn-Gießen

wie andere TMPA-Derivate<sup>[1]</sup> unter Säurekatalyse bei Raumtemperatur: Aus (3b), (3d) und (3f) entstehen in wasserfreiem Methanol in Gegenwart einiger Tropfen Schwefelsäure die Acetale (4)<sup>[5]</sup>, (5)<sup>[6]</sup> bzw. (6) ( $K_p=150^\circ\text{C}/17$  Torr) [Gesamtausb. aus (1) und Iodoctan, Benzaldehyd bzw. Cyclo-



hexanon 62,60 bzw. 75 %]. Damit erweist sich (2b) als  $d^3$ -Reagens<sup>[7]</sup> [siehe Synthons (7a)–(7c)].

Tabelle 1. Produkte (3a)–(3g) aus der Magnesiumverbindung (2b) und den Elektrophilen Iodomethan, Iodoctan, Propionaldehyd, Benzaldehyd, 2-Butanon, Cyclohexanon und Benzophenon (Ausbeuten an analysenreinen chromatographierten Proben). Alle spektroskopischen Daten sind mit den angegebenen Strukturen in Einklang; in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren tritt eine *cis*-Kopplung,  $J=9$ – $11$  Hz, der Vinyl-H-Atome auf.

Produkte	E	Ausb. [%]	Fp [°C]
(3a)	$\text{CH}_3$	80	38
(3b)	$n\text{-C}_8\text{H}_{17}$	— [a]	Öl
(3c)	$\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})$	83	Glas
(3d)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})$	85	63
(3e)	$\text{C}_2\text{H}_5\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$	54	60
(3f)	$(\text{CH}_2)_5\text{C}(\text{OH})$	87	82
(3g)	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}(\text{OH})$	63	131

[a] Dieses Produkt enthält als einziges auch  $\alpha$ -Isomer; es wurde ohne Trennung in (4) umgewandelt.

### Arbeitsvorschrift

Die bei  $-80^\circ\text{C}$  gerührte Lösung von 1.48 g (5 mmol) (1) in 25 ml THF wird mit 5.5 mmol *n*-BuLi (1.5 M in Hexan) versetzt. Nach 90 min gibt man die äquivalente Menge  $\text{MgBr}_2$ ·Ether zu, lässt bis zur Auflösung des Niederschlages aufwärmen ( $0^\circ\text{C}$ ) und kühl wieder auf Trockeneistemperatur. Nach Zugabe von 5.5 mmol des Elektrophils lässt man über Nacht auf Raumtemperatur kommen und arbeitet mit Ether/Wasser auf. Analysenreine Proben (siehe Tabelle 1) erhält man durch Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan/Essigester oder Pentan/Ether). Das rohe (3) kann direkt methanolisiert werden: Man löst es in 15–20 ml wasserfreiem Methanol, gibt 10 Tropfen konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  zu und röhrt 8 h bei Raumtemperatur und nach Zugabe von festem wasserfreiem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  weitere 12–15 h. Aufarbeitung mit Pentan/Wasser und Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Pentan/Ether 4:1) führen zu den reinen Acetaten (4)–(6) [z. B. 0.46 g (82%) (6) aus 1.29 g reinem (3f)].

Eingegangen am 2. Februar 1979 [Z 203]

### CAS-Registry-Nummern:

- (1): 69961-43-9 / (2a): 69961-44-0 / (3a): 69961-45-1 /  $\gamma$ -(3b): 69961-46-2 /  $\alpha$ -(3b): 69961-47-3 / (3c): 69961-48-4 / (3d): 69961-49-5 / (3e): 69961-50-8 / (3f): 69961-51-9 / (3g): 69961-52-0 / (4): 52517-67-6 / (5): 63298-04-4 / (6): 69961-53-1 / Iodomethan: 74-88-4 / Iodoctan: 629-27-6 / Propionaldehyd: 123-38-6 / Benzaldehyd: 100-52-7 / 2-Butanon: 78-93-3 / Cyclohexanon: 108-94-1 / Benzophenon: 119-61-9.

[1] T. Hassel, D. Seebach, Helv. Chim. Acta 61, 2237 (1978).

[2] Die Metallierung gelingt bei  $-80^\circ\text{C}$  auch mit Lithium-diisopropylamid (LDA), beim Aufwärmen auf  $0^\circ\text{C}$  erfolgt jedoch Reprotionierung, und zwar nicht zu (3),  $E = \text{H}$ , sondern zum *trans*-Isomer [ $J_{\text{trans}} = 15$  Hz]; vgl. A. N. Tischler, M. H. Tischler, Tetrahedron Lett. 1978, 3407.