

kann durch Cyclopropylen-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 abfangen^[9].

Für die Entstehung von 1,3,5-Cycloheptatrien (13) müssen mehrere mechanistische Alternativen diskutiert werden: So ergäbe Einschlebung des zweiwertigen Kohlenstoffs in die terminale vinylische 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^{1,3}]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 konfigurationsisomerer 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. Kerkels, J. W. de Haan, H. Kloosterziel, Tetrahedron Lett. 1970, 2751; R. Schröder, A. Striegler, G. Zimmermann, M. Mülhstädt, 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).

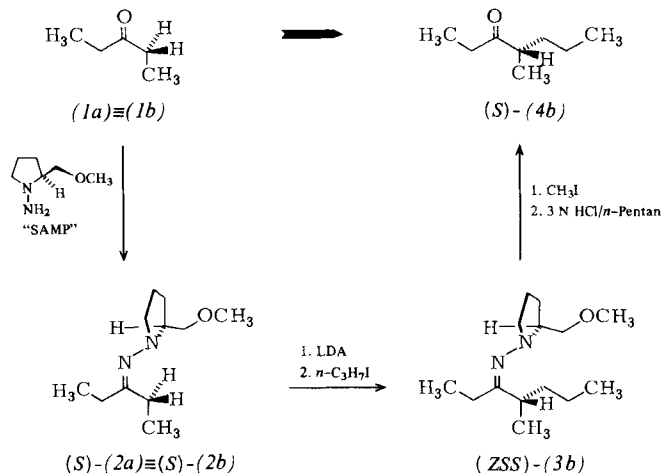
[9] K. R. Kopecky, M.-P. Lau, J. Org. Chem. 43, 525 (1978); D. Hasselmann, K. Loosen, Angew. Chem. 90, 641 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 606 (1978).

Asymmetrische Synthese von Ameisen-Alarmpheromonen – α -Alkylierung von acyclischen Ketonen mit praktisch vollständiger asymmetrischer Induktion^[**]

Von Dieter Enders und Herbert Eichenauer^[*]

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

Es ist uns nun durch Modifizierung der Methodik gelungen, acyclische Ketone enantioselectiv und mit praktisch vollständiger asymmetrischer Induktion zu alkylieren. Hierzu wandelt man z. B. Diethylketon (1b) in das Hydrazone (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 Hydrazone (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 Diastereomerenreinheit des Hydrazons (3b) überprüft. Hierzu wurde aus racemischem 4-Methyl-3-heptanon (4b)^[5] und SAMP eine 1:1-Diastereomerenmischung 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 OCH₃-Singulets im ¹H-NMR-Spektrum nach Zugabe des Verschiebungsreagens Eu(fod)₃ mit dem des aus (2b) erhaltenen Hydrazons (3b) (Abb. 1b) verglichen. Von den vier möglichen Diastereomeren ergibt die Alkylierung (2b) → (3b) praktisch ausschließlich (ZSS)-(3b), das in Lösung teilweise zum thermodynamisch stabileren (ESS)-(3b) isomerisiert. (SR)-(3b) war innerhalb der Nachweisgrenze (≥ 2 %) nicht zu finden.

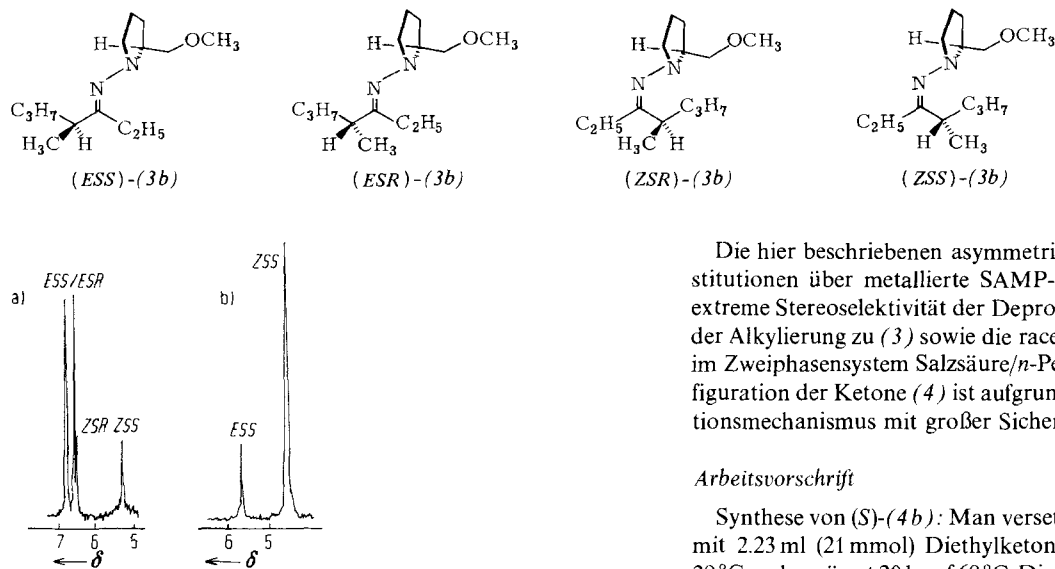


Abb. 1. 100 MHz-¹H-NMR-Spektren [CDCl₃, Eu(fod)₃] des Bereiches der OCH₃-Singulets. a) 1:1-(SS)-(3b)/(SR)-(3b)-Diastereomerenmischung, E:Z ≈ 70:30 [aus racemischem (4b)]. b) (SS)-(3b) aus (S)-(2b), E:Z ≈ 20:80 (zu Beginn der Messung ca. 5:95). Der hohe Z-Anteil spiegelt die Z_{CK}-Konfiguration der aus (S)-(2b) erhaltenen Lithiumverbindung wider [6].

Analog (S)-(4b) haben wir mehrere acyclische Ketone (4), darunter ein weiteres Ameisen-Alarmpheromon [(4a), Gattung *Manica*]^[7], 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/Hexamethylphosphorsäuretriämid 20 %. Um eine etwaige Racemisierung während der Destillation der Ketone zu vermeiden, wurde die Glasoberfläche der Apparatur mit Chlortrimethylsilan desaktiviert.

Die hier beschriebenen asymmetrischen elektrophilen Substitutionen über metallierte SAMP-Hydrazone beweisen die extreme Stereoselektivität der Deprotonierung von (2)^[6] 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^[9].

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 CH₂Cl₂ wird mit Na₂SO₄ getrocknet, im Rotationsverdampfer eingedunstet und destilliert. Man erhält 3.45 g (87 %) (S)-(2b) als farbloses Öl vom K_p=47 °C/0.05 Torr, [α]_D²⁰ = +297° (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 °C abgekühlt und tropfenweise mit 0.86 ml (8.8 mmol) *n*-Propyliodid versetzt. Man rührt noch 1 h, läßt auf 20 °C kommen, arbeitet mit

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

(4)	Alkylierungsmittel	[α] _D ²⁰ (c, Solvens) [a]	ee [%] (Konfiguration) [b]	chem. Ausb. [%] [c]
(a)	C ₂ H ₅ I	+ 30.2 ²³ (3.7, Et ₂ O) + 32.18 ²⁰ (2.5, Et ₂ O) [8] [d]	94 (S)	61
(b)	<i>n</i> -C ₃ H ₇ I	+ 22.0 ²² (1.83, <i>n</i> -Hexan) + 22.1 ²⁵ (1.0, <i>n</i> -Hexan) [1 b]	99.5 (S)	60
(c)	CH ₃ I	- 20.9 ²² (1.64, Et ₂ O) + 17.5 ²⁰ (1.8, Et ₂ O) [8]	≥ 98 [e] (R)	55
(d)	<i>n</i> -C ₃ H ₇ I	+ 1.11 ²² (1.98, Et ₂ O)	(S) [f]	50
(e)	CH ₃ I	- 17.7 ²² (2.62, Et ₂ O)	≥ 98 [e] (R)	54
(f)	C ₂ H ₅ I	- 12.8 ²⁵ (2.6, Et ₂ O) [4] - 1.14 ²² (1.42, Et ₂ 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) → (4). Die Ausbeuten können um ca. 10–20 % verbessert werden, wenn für die Hydrolyse (3) → (4) 6 N HCl verwendet wird. [d] Drehwert ohne Lösungsmittel: [α]_D²⁰ = +32.2°: F. Nerdel, E. Henkel, Chem. Ber. 86, 1002 (1953). [e] NMR-spektroskopisch bestimmter Diastereomerenüberschuß des Hydrazons (3). [f] Postulierte Konfiguration.

CH₂Cl₂ auf, trocknet über Na₂SO₄ und engt im Rotationsverdampfer ein. Das Rohprodukt wird mit 1.9 ml (30 mmol) Methyljodid versetzt und 16 h unter Rückfluß (60°C) erwärmt. Überschüssiges Methyljodid 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 Na₂SO₄ getrocknet und vorsichtig eingengt. Kurzwegdestillation über Quarzwolle [130–140°C (Ölbadtemperatur)/110 Torr] ergibt 0.71 g (69 %) praktisch enantiomerenreines (*S*)-(4*b*).

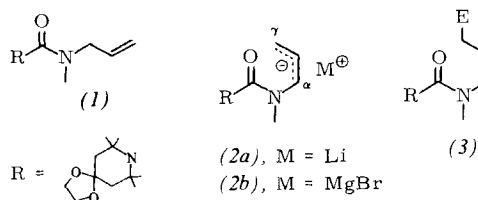
Eingegangen am 29. Januar 1979 [Z 194]

- [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 (1*b*) nach der Hydrazonmethode: E. J. Corey, D. Enders, Chem. Ber. 111, 1337, 1362 (1978).
 [6] H. Ahlbrecht, E. O. Düher, 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 „d³-Reagens“

Von Tillmann Hassel und Dieter Seebach^[*]

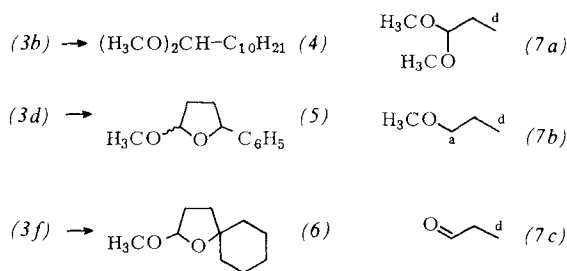
Der aus dem leicht zugänglichen 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidon-ethylenacetal (TPMA), Phosgen und Allyl(methyl)amin hergestellte^[1] Harnstoff (1) (Kp=107°C/0.001 Torr) wird durch *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran (THF) zu (2*a*) metalliert^[2]. Wie die meisten heterosubstituierten Allyllithiumderivate^[3] reagiert (2*a*) mit Elektrophilen in α - und γ -Stellung



zum Heteroatom zu Produktgemischen. Normalerweise führt Austausch von Lithium gegen weniger elektropositive Metalle (Mg, Zn, Cd)^[3,4] zu erhöhter α -Reaktivität. Im Gegensatz hierzu setzt sich die aus (2*a*) und MgBr₂-Ether erhaltene Mg-Verbindung (2*b*) mit allen bisher verwendeten Elektrophilen praktisch ausschließlich in γ -Stellung zu den *cis*-Enamiden (3) um (vgl. Tabelle 1). Diese Produkte solvolysieren

[*] 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 TPA-Derivate^[1] unter Säurekatalyse bei Raumtemperatur: Aus (3*b*), (3*d*) und (3*f*) entstehen in wasserfreiem Methanol in Gegenwart einiger Tropfen Schwefelsäure die Acetale (4)^[5], (5)^[6] bzw. (6) (Kp=150°C/17 Torr) [Gesamtausbe. aus (1) und Iodocetan, Benzaldehyd bzw. Cyclo-



hexanon 62, 60 bzw. 75 %]. Damit erweist sich (2*b*) als d³-Reagens^[7] [siehe Synthons (7*a*)–(7*c*)].

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

Produkte (3)	E	Ausb. [%]	Fp [°C]
(3 <i>a</i>)	CH ₃	80	38
(3 <i>b</i>)	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	— [a]	Öl
(3 <i>c</i>)	C ₂ H ₅ CH(OH)	83	Glas
(3 <i>d</i>)	C ₆ H ₅ CH(OH)	85	63
(3 <i>e</i>)	C ₂ H ₅ C(OH)CH ₃	54	60
(3 <i>f</i>)	(CH ₃) ₂ C(OH)	87	82
(3 <i>g</i>)	(C ₆ H ₅) ₂ C(OH)	63	131

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

Arbeitsvorschrift

Die bei –80°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 MgBr₂·Ether zu, läßt bis zur Auflösung des Niederschlages aufwärmen (0°C) und kühlt wieder auf Trockeneisttemperatur. 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 methanolysiert werden: Man löst es in 15–20 ml wasserfreiem Methanol, gibt 10 Tropfen konz. H₂SO₄ zu und rührt 8 h bei Raumtemperatur und nach Zugabe von festem wasserfreiem K₂CO₃ weitere 12–15 h. Aufarbeitung mit Pentan/Wasser und Chromatographie (SiO₂, Pentan/Ether 4:1) führen zu den reinen Acetalen (4)–(6) [z. B. 0.46 g (82%) (6) aus 1.29 g reinem (3*f*)].

Eingegangen am 2. Februar 1979 [Z 203]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 69961-43-9 / (2*a*): 69961-44-0 / (3*a*): 69961-45-1 / γ -(3*b*): 69961-46-2 / α -(3*b*): 69961-47-3 / (3*c*): 69961-48-4 / (3*d*): 69961-49-5 / (3*e*): 69961-50-8 / (3*f*): 69961-51-9 / (3*g*): 69961-52-0 / (4): 52517-67-6 / (5): 63298-04-4 / (6): 69961-53-1 / Iodmethan: 74-88-4 / Iodocetan: 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°C auch mit Lithium-diisopropylamid (LDA), beim Aufwärmen auf 0°C erfolgt jedoch Reprotonierung, und zwar nicht zu (3), E=H, sondern zum *trans*-Isomer [*J*_{trans}=15 Hz]; vgl. A. N. Tischler, M. H. Tischler, Tetrahedron Lett. 1978, 3407.