

- [51] Übersicht über Monomere und Ionenpaare: *J. L. Dye*, Pure Appl. Chem. 49, 3 (1977); siehe auch [17].
- [52] *B. Bockrath, L. M. Dorfman*, J. Phys. Chem. 77, 1002 (1973).
- [53] *W. A. Seddon, J. W. Fletcher, R. Catterall*, Can. J. Chem. 55, 2017 (1977), zit. Lit.
- [54] *E. C. M. Chen, W. E. Wentworth*, J. Chem. Educ. 52, 486 (1975); *H. Hotop, W. C. Lineberger*, J. Phys. Chem. Ref. Data 4, 539 (1975).
- [55] *J. A. Dean*: Lange's Handbook of Chemistry. 11. Aufl. McGraw-Hill, New York 1973.
- [56] *S. Glasstone*: Textbook of Physical Chemistry. 2. Aufl. Van Nostrand, New York 1946. S. 874.
- [57] *E. A. Moelwyn-Hughes*: Physical Chemistry. 2. Aufl. Pergamon Press, New York 1961. S. 882.
- [58] *W. M. Latimer, W. L. Jolly*, J. Am. Chem. Soc. 75, 4147 (1953).
- [59] *W. E. Spicer, A. H. Sommer, J. G. White*, Phys. Rev. 115, 57 (1959).
- [60] *J. L. Dye, G. Lepoutre, P. R. Marshall, P. Pajot* in [11a], dort S. 92.
- [61] *E. Zintl, J. Goubeau, W. Dullenkopf*, Z. Phys. Chem. Abt. A 154, 1 (1931).
- [62] *E. Zintl, A. Harder*, Z. Phys. Chem. Abt. A 154, 47 (1931).
- [63] *J. D. Corbett, D. G. Adolphson, D. J. Merryman, P. A. Edwards, F. J. Armatas*, J. Am. Chem. Soc. 97, 6267 (1975).
- [64] *J. D. Corbett, P. A. Edwards*, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 984.
- [65] *D. G. Adolphson, J. D. Corbett, D. J. Merryman*, J. Am. Chem. Soc. 98, 7234 (1976).
- [66] *A. Cisar, J. D. Corbett*, Inorg. Chem. 16, 632 (1977).
- [67] *J. D. Corbett, P. A. Edwards*, J. Am. Chem. Soc. 99, 3313 (1977).
- [68] *P. A. Edwards, J. D. Corbett*, Inorg. Chem. 16, 903 (1977).
- [69] *I. Hurley, T. R. Tuttle, Jr., S. Golden* in [11c], dort S. 449.
- [70] *M. Lacoste*, Dissertation, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Montpellier 1976.
- [71] *E. Kauffmann, J.-M. Lehn, J. P. Sauvage*, Helv. Chim. Acta 59, 1099 (1976).
- [72] *S. Goldman, R. G. Bates*, J. Am. Chem. Soc. 94, 1476 (1972).
- [73] *J.-M. Lehn*, Struct. Bonding 16, 1 (1973).
- [74] *J. L. Dye, C. W. Andrews, S. E. Mathews*, J. Phys. Chem. 79, 3065 (1975).
- [75] *A. F. Kapustinskii*, Q. Rev. Chem. Soc. 10, 283 (1956).
- [76] *D. Moras, B. Metz, R. Weiss*, Acta Crystallogr. Sect. B 29, 388 (1973).
- [77] *D. Moras, B. Metz, R. Weiss*, Acta Crystallogr. Sect. B 29, 383 (1973).
- [78] *J. L. Dye, M. R. Yemen, M. G. DaGue, J.-M. Lehn*, J. Chem. Phys. 68, 1665 (1978).
- [79] *H. J. Hesse, W. Fuhs, G. Weiser, L. Von Szentpaly*, Chem. Phys. Lett. 41, 104 (1976).
- [80] *R. L. Harris, J. J. Lagowski*, J. Phys. Chem. 82, 729 (1978).
- [81] *M. R. Yemen, M. G. DaGue, J. L. Dye*, noch unveröffentlicht.
- [82] *M. R. Yemen, J. L. Dye*, noch unveröffentlicht.
- [83] *R. R. Dewald*, J. Phys. Chem. 73, 2615 (1969).

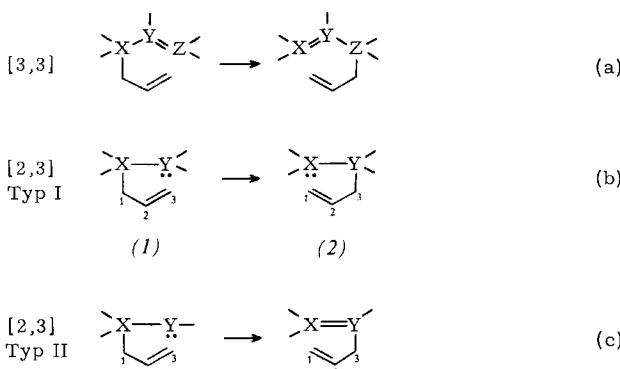
## Stereochemie [2,3]sigmatroper Umlagerungen

Von Reinhard W. Hoffmann<sup>[\*]</sup>

Die stereoselektive Synthese rückt in jüngster Zeit immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses. Für stereoselektive Synthesen benötigt man Reaktionen, deren stereochemischer Verlauf bekannt ist und die die erwünschten Produkte in möglichst quantitativen Ausbeuten ergeben. Dies gilt in hohem Maße für Reaktionen über cyclische Übergangszustände. Die Stereochemie der [3,3]sigmatrophen Prozesse ist schon lange gesichert; hier wird über die Gesetzmäßigkeiten berichtet, die die Stereoselektivität [2,3]sigmatroper Umlagerungen bestimmen.

### 1. Einleitung

Die [3,3]sigmatrophen Umlagerungen (a) (Schema 1; Claisen-, Cope-, Oxy-Cope-, Hetero-Cope-Umlagerung)<sup>[1-4]</sup> sind hinsichtlich ihres stereochemischen Ablaufs gut untersucht<sup>[5,6]</sup> und gehören zum gesicherten Repertoire stereoselektiver Synthesen von Olefinen<sup>[3,7]</sup> oder chiralen Zentren<sup>[8-11]</sup>. Neuere herausragende Anwendungsbeispiele finden sich bei einer Synthese des Juvenilhormons<sup>[12]</sup>, der Umwandlung von Zuckern in Prostaglandine<sup>[13]</sup> oder der Synthese des Tokopherols<sup>[14]</sup>.



Schema 1. Übersicht über [3,3]- und [2,3]sigmatrope Umlagerungen. Die ange deuteten Valenzen können Bindungen zu anderen Atomen oder freie Elektronenpaare sein. Formalladungen ergeben sich aus der Natur und dem Bindungszustand der Atome X, Y, Z.

Bei den [2,3]sigmatrophen Umlagerungen gibt es eine große Vielfalt von Reaktionen der Typen I und II [Schema 1, Gl. (b) bzw. (c)]<sup>[15-21]</sup>, die häufig bei tieferen Temperaturen als die [3,3]sigmatrophen Umlagerungen eintreten. Der Fünfring Übergangszustand der [2,3]sigmatrophen Umlagerungen ist konformativ „flexibler“ als der sechsgliedrige Übergangszustand der [3,3]sigmatrophen Umlagerungen und sollte sich deswegen durch stereochemisch steuernde Substituenten viel stärker beeinflussen lassen<sup>[22]</sup>. Angesichts dieses synthetischen Potentials war es sehr sinnvoll, daß fast gleichzeitig mit der Untersuchung der [2,3]sigmatrophen Umlagerungen eine gründliche Prüfung der Stereochemie<sup>[23]</sup> begann. Um so mehr verwundert es, daß für die präparative Untersuchung [2,3]sigmatroper Umlagerungen oft die Ausgangsmaterialien (bewußt?) so gewählt wurden, daß keine stereochemischen Probleme aufraten. Damit wurde aber auch auf Informationen über die Stereochemie verzichtet.

Im folgenden sind ausgewählte Ergebnisse zusammen gestellt, die Einblick in die Stereochemie der [2,3]sigmatrophen Umlagerungen geben.

#### 1.1. Die stereochemischen Observablen

Bei den Umlagerungen (b) und (c) entsteht zwischen C-1 und C-2 eine Doppelbindung. Bei zwei verschiedenen Substituenten an C-1 kann diese Doppelbindung E- oder Z-konfiguriert sein. Es interessieren also die Faktoren, von denen die Konfiguration der neuen Doppelbindung abhängt.

In den Edukten der Umlagerungen (b) und (c) sind die Zentren X und C-1 chiral, sofern sie jeweils zwei verschiede-

[\*] Prof. Dr. R. W. Hoffmann  
Fachbereich Chemie der Universität  
Lahnberge, D-3550 Marburg

ne Substituenten tragen. Ein freies Elektronenpaar wird bei diesen Überlegungen ebenfalls als Substituent betrachtet. C-3 [Umlagerungen (b) und (c)] und Y [Umlagerung (b)] sind prochiral, falls die Substituenten an diesen Zentren jeweils verschieden sind. Durch die Umlagerung wird die Chiralität an X und C-1 aufgehoben, und es werden neue Chiralitätszentren an C-3 und Y geschaffen. Hier sind die Faktoren von Interesse, die das Ausmaß der Chiralitätsübertragung auf C-3 bzw. Y bestimmen.

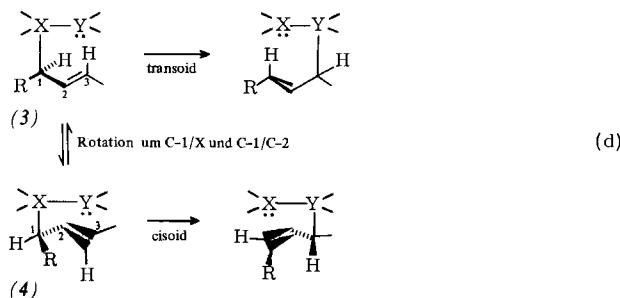
In diesem Aufsatz werden nur solche Reaktionen diskutiert, die konzertiert ablaufen, d. h. nicht nach einem Dissoziations-Rekombinations-Mechanismus<sup>[24-27]</sup>, und bei denen die stereoisomeren Produkte durch kinetische Lenkung entstehen.

## 2. Konfiguration der neuen Doppelbindung

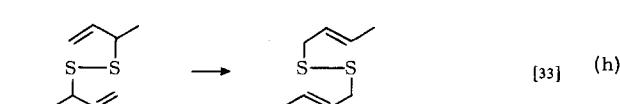
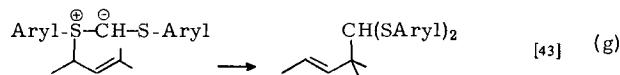
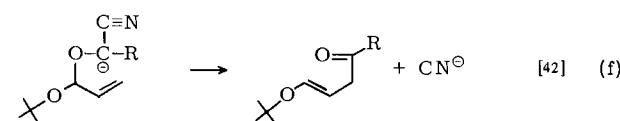
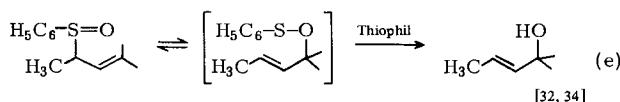
[3,3]sigmatrope Umlagerungen werden vielfach zum stereoselektiven Aufbau di- und trisubstituierter Olefine verwendet. Die hier besprochenen [2,3]sigmatropen Umlagerungen zeigen eine vergleichbar hohe, ja gelegentlich höhere Stereoselektivität als ähnliche [3,3]sigmatrope Umlagerungen.

### 2.1. 1,2-disubstituierte Doppelbindungen

Bei einem 1-monosubstituierten Derivat von (1) (Schema 1) kann die Umlagerung ausgehend von (3) und (4) über zwei Übergangszustände ablaufen, die *Mislow*<sup>[23]</sup> als transoid bzw. cisoid bezeichnet hat [Gl. (d)].

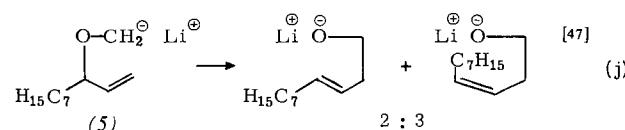
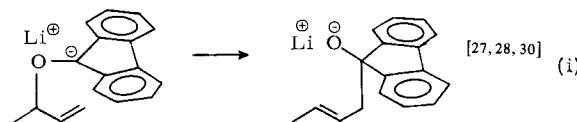


Die Beispiele (e)-(h) zeigen, daß die Umlagerung generell mit hoher Selektivität über den transoiden Übergangszustand zu *E*-Olefinen führt<sup>[27-45]</sup> (*R* = *i*-Butyl, *n*-Hexyl, Aryl = Phenyl).



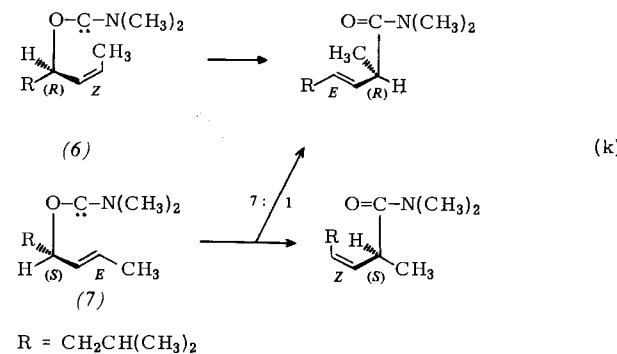
Die bevorzugte Bildung der *E*-Doppelbindung ist dadurch zu erklären, daß in einem transoiden fünfgliedrigen Übergangszustand mit gefalteter Konformation der Substituent R eine äquatoriale Position einnimmt, während er in der cisoiden Konformation pseudoaxial angeordnet sein müßte. Dies ist gleichbedeutend mit der Überlegung, daß während der Umlagerung die Substituenten an C-1, C-2 und C-3 in einer Ebene zu liegen kommen. Dabei macht sich im cisoiden Übergangszustand eine destabilisierende 1,3-*Allyl*-Wechselwirkung<sup>[46]</sup> zwischen R und dem Wasserstoffatom an C-3 bemerkbar; im transoiden Übergangszustand tritt nur eine 1,3-Wasserstoff-Wasserstoff-Wechselwirkung auf.

Die Regelmäßigkeit, mit der *E*-Olefine entstehen, läßt Ausnahmen um so deutlicher hervortreten: Während die Wittig-Umlagerung (i)<sup>[1]</sup>[27, 28, 30] diesen Regeln entsprechend völlig *E*-selektiv verlief, entstand bei Reaktion (j)<sup>[47]</sup> als Ausnahme überwiegend das *Z*-Olefin.



Im Gegensatz zu Reaktion (i) dürfte Reaktion (j) stark exotherm ablaufen. Dies hätte einen frühen Übergangszustand und damit eine verringerte Selektivität<sup>[48]</sup> zur Folge. Die Ladungsverteilung im Edukt (5) läßt weiterhin erwarten, daß die wandernde Allylgruppe erheblichen Carbanion-Charakter hat. Dies könnte wegen der höheren Stabilität eines *Z*-substituierten Allyl-Anions<sup>[49]</sup> die Bildung des *Z*-Olefins begünstigen. Die Regioselektivität der Umlagerung schließt eine Dissoziation<sup>[50]</sup> zu Formaldehyd und Allyllithium aus.

Eine geringere Stereoselektivität fand man auch bei einer Umlagerung des Typs II<sup>[51, 52]</sup>. Hier sind die Edukte (6) und

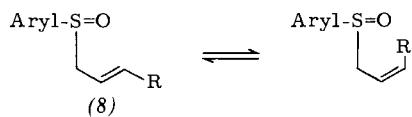


(7) reaktive Zwischenstufen; dies und die hohe Reaktions-temperatur (130 °C) lassen die verringerte Selektivität verständlich erscheinen.

Diese Ausnahmen zeigen, daß die Energiedifferenz zwischen transoidem und cisoidem Übergangszustand nicht

[\*] Bezeichnungen wie Wittig- oder Stevens-Umlagerung werden hier im weitestmöglichen Sinn gebraucht.

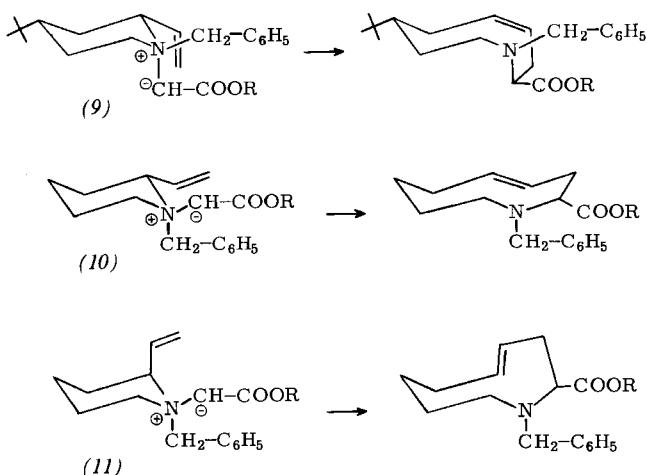
groß sein kann. In Einklang damit fand man bei reversiblen sigmatropen Umlagerungen, z. B. von (8), eine *E/Z*-Isomerisierung der Doppelbindung<sup>[23, 53, 54]</sup> (Aryl = z. B. *p*-Tolyl; R = *n*-Pentyl, Methyl).



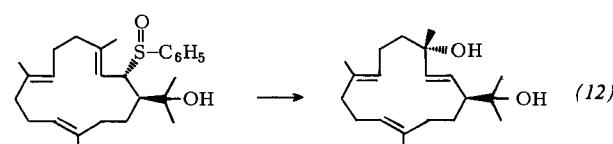
Bei der irreversibel geführten Allylsulfoxid-Allylsulfensäureester-Umlagerung vom Typ (e) reagiert das *E*-Allylsulfoxid neunmal rascher als das *Z*-Isomer<sup>[55]</sup>. Daraus und aus der Gleichgewichtslage zwischen *E*- und *Z*-Allylsulfoxid kann man abschätzen, daß der cisoide Übergangszustand für (8), Aryl = Phenyl, *p*-Tolyl, R = *n*-Pentyl, nur um ca. 1.5 kcal/mol instabiler ist als der transoide Übergangszustand. Dabei sind Wechselwirkungen mit den Substituenten an X oder Y [siehe Gl. (d)] nicht berücksichtigt. Im übrigen sind diese Werte mit Angaben für die [3,3]sigmatrope Claisen-Umlagerung in Einklang, nach denen *E*-Allylether drei- bis neunmal rascher reagieren als die *Z*-Isomere<sup>[56, 57]</sup>.

Der geringe Energieunterschied zwischen cisoiden und transoiden Übergangszuständen macht verständlich, daß [2,3]sigmatrope Umlagerungen auch glatt über cisoide Übergangszustände ablaufen, wenn diese durch den Einbau der Doppelbindung in einen Ring vorgegeben sind<sup>[51, 58-62]</sup>.

Die [2,3]sigmatrope Umlagerungen wurden auch vorteilhaft zu Ringerweiterungen verwendet<sup>[63]</sup>. Die neue endocyclische Doppelbindung entsteht dabei mit hoher Stereoselektivität: Sofern Y (hier:  $-\text{CH}_2\text{COOR}$ ) im Edukt wie in (9) axial angeordnet ist, resultiert ein *Z*-Olefin; bei äquatorialer Position von Y wie in (10) und (11) entsteht ein *E*-Olefin, und zwar unabhängig von der (äquatorialen oder axialen) Anordnung der Vinylgruppe im Edukt (R = Ethyl).

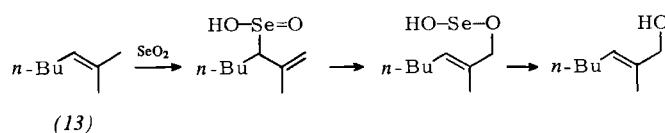


Nach dem bisher Gesagten eignen sich die [2,3]sigmatropen Umlagerungen ebenso gut wie die [3,3]sigmatropen Umlagerungen<sup>[3]</sup> zum stereoselektiven Aufbau von 1,2-disubstituierten Doppelbindungen, wobei in der Regel *E*-Olefine erhalten werden. Ein weiteres Beispiel ist die *E*-selektive Einführung einer Doppelbindung in das Cembrene-Derivat (12)<sup>[44]</sup>.

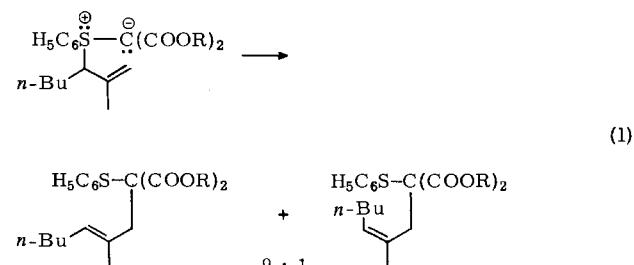


## 2.2. Trisubstituierte Doppelbindungen

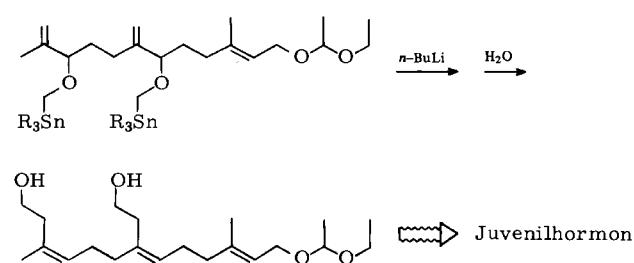
Führt man in Verbindungen wie (3) einen Substituenten an C-2 ein, so sollte dieser den *cis*oiden Übergangszustand nicht beeinflussen, aber den *trans*oiden Übergangszustand durch eine zusätzliche 1,2-Allyl-Wechselwirkung<sup>[46]</sup> zwischen den Substituenten an C-1 und C-2 destabilisieren. Dennoch bleibt, wie bei den [3,3]sigmatropen Umlagerungen<sup>[3]</sup>, die Tendenz für die Bildung einer *E*-Doppelbindung erhalten: Bei der Allylsulfoxid-Allylsulfensäureester-Umlagerung vom Typ (e) fand man je nach Substituenten Produkte mit reiner *E*-Doppelbindung<sup>[64, 65]</sup> oder mit hoher (20:1) *E*-Präferenz<sup>[66]</sup>. Dies gilt wohl auch für die entsprechende Allylselenoxid-Umlagerung<sup>[67]</sup>. Die *E*-selektive Oxidation von Isopropyliden-Gruppen wie in (13) mit Selendioxid dürfte auf die Stereoselektivität der [2,3]sigmatropen Umlagerung zurückzuführen sein<sup>[67]</sup>.



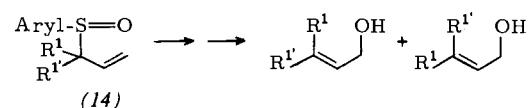
Im Falle der Stevens-Umlagerung [Gl. (l)]<sup>[68]</sup> entstand weniger *E*-Olefin als bei den eben besprochenen Reaktionen, und die Wittig-Umlagerung [Gl. (j)] von 2-Methyl-substitu-



iertem (5) lief sogar wider Erwarten völlig *Z*-selektiv ab<sup>[47]</sup>. Diese ungewöhnliche *Z*-Selektivität fand eine glänzende Anwendung bei einer neuen Juvenilhormon-Synthese<sup>[69]</sup>.

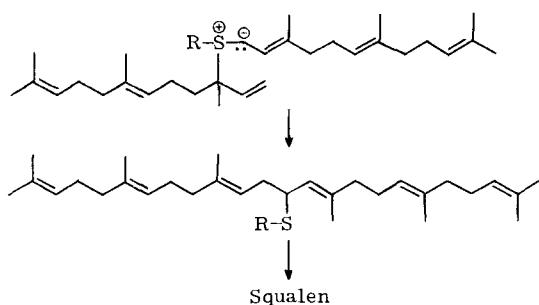


Trisubstituierte Olefine resultieren auch bei der Umlagerung 1,1-disubstituierter Derivate von (1). Die *E*- oder *Z*-Stereoselektivität hängt dabei von den Größenunterschieden



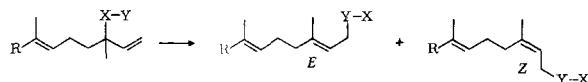
der beiden Substituenten an C-1 ab. So fand man bei der Umlagerung 1,1-disubstituierter Allylsulfoxide vom Typ (14) *E*-Präferenzen, die von 3<sup>[66]</sup> über 10<sup>[66]</sup> bis zu >20<sup>[70, 71]</sup> reichten. Eine entsprechende Umlagerung eines Sulfonium-ylids ist vermutlich an der *E*-stereospezifischen biochemischen

Verknüpfung von zwei Farnesyl-Einheiten zu Squalen beteiligt<sup>[72, 73]</sup>. Die Reaktion gelingt in vitro mit  $R = C_6H_5$ .



Modelluntersuchungen an vergleichbaren Systemen zeigen, daß die Stevens-Umlagerung *E*-stereospezifisch abläuft<sup>[73]</sup>, während die Wittig-Umlagerungen und die Carben-Umlagerungen des Typs II [Gl. (c)] wiederum eine wesentlich geringere Selektivität zugunsten der Bildung einer *E*-Doppelbindung zeigen. Beispiele sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. Stereoselektivität bei [2,3]sigmatropen Umlagerungen.



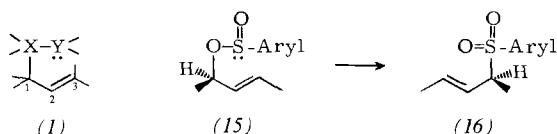
R	X	Y	T [°C]	Resultat	Lit.
$(CH_2)_2CH - C(CH_3)_2$	$C_6H_5S^{+}$	$\overset{\oplus}{CH} - [CH = C(CH_3)(CH_2)_2]_2CH - C(CH_3)_2$	65	nur <i>E</i>	[73]
H	$C_6H_5S^{+}$	$\overset{\oplus}{O}$	25	<i>E:Z = 9:1</i>	[66]
H	S	$\overset{\oplus}{CH} - CH - C(CH_3)_2$	-30	<i>E:Z = 3:2</i>	[74]
H	O	$\overset{\oplus}{CH} - C_6H_5$	-20	<i>E</i> und <i>Z</i>	[24]
H	O	$\overset{\oplus}{S(O)} - CH_2 - CH - C(CH_3)(CH_2)_2CH - C(CH_3)_2$	110	<i>E</i> und <i>Z</i>	[75]
$CH_3$	O	$\overset{\oplus}{C} - N(CH_3)_2$	139	<i>E</i> und <i>Z</i>	[51]

Die [2,3]sigmatrope Umlagerung 1,1-disubstituierter Allyl-Derivate zeigte damit in einigen Fällen<sup>[70-74]</sup> eine deutlich höhere Stereoselektivität als die entsprechende [3,3]sigmatrope Umlagerung<sup>[6]</sup>.

### 3. Chiralitätsübertragungen

#### 3.1. 1→3-Chiralitätsübertragung

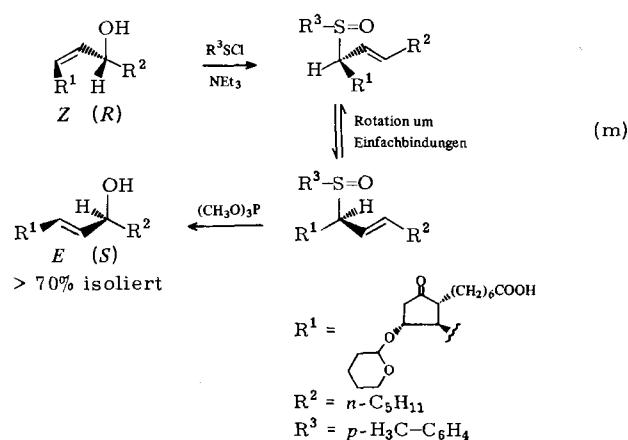
Bei der Umlagerung 1,3-disubstituierter Derivate von (1) wird das Chiralitätszentrum an C-1 aufgehoben und ein neues an C-3 geschaffen. Für Umlagerungen dieser Art wurde deswegen der Begriff der „selbststerbenden“ („self-immolative“) asymmetrischen Synthese eingeführt<sup>[21, 76]</sup>. Sofern man von einem Edukt mit einheitlicher Konfiguration der C-2/C-3-Doppelbindung ausgeht, folgt eine quantitative 1→3-Chiralitätsübertragung aus dem suprafacialen<sup>[18, 77]</sup> Ablauf der Umlagerungen, z. B. (15)→(16)<sup>[78]</sup>.



Dies wurde experimentell wiederholt bestätigt<sup>[52, 78, 79]</sup> und entspricht den Erfahrungen bei den [3,3]sigmatropen Umlagerungen<sup>[80]</sup>. Unmittelbar zu einheitlichen Produkten gelangt man dann, wenn die neue Doppelbindung stereoselektiv (siehe Abschnitt 2.1) gebildet wird. Lediglich bei der Wittig-Umlagerung<sup>[18]</sup> oder der Carben-Umlagerung [Gl. (k)]<sup>[52]</sup> entstehen Gemische *E/Z*-isomerase Produkte, in denen jedoch die Stereochemie an C-3 jeweils aus einer vollständigen Chiralitätsübertragung resultiert. Das Beispiel einer Prostaglandin-Synthese [Gl. (m)] illustriert, wie die *E*-Präferenz bei der Bildung der neuen Doppelbindung ausgenutzt wurde, um über eine Folge von [2,3]sigmatropen Umlagerungen unter zweifacher Chiralitätsübertragung in einem Zuge Doppelbindungsgeometrie und Chiralität eines Allylalkohols umzukehren<sup>[37]</sup>; zum chemischen Ablauf vgl. Gl. (e) und (n).

#### 3.2. X→3-Chiralitätsübertragung

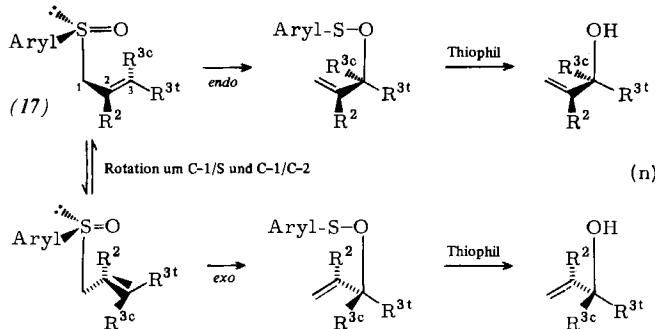
Aus präparativen Gründen werden die Edukte für [2,3]sigmatrope Umlagerungen meistens durch Verknüpfung des



Allylsystems mit dem X-Y-Fragment aufgebaut. Bei einer 1→3-Chiralitätsübertragung wird die Chiralität im selben Synthon (dem Allylteil) um zwei Kohlenstoffatome verschoben. Eine X→3-Chiralitätsübertragung ermöglicht dagegen die präparativ bedeutungsvollere Übertragung der Chiralität von einem Synthon – dem X-Y-Fragment – auf ein anderes (achirales) Synthon, und zwar dort auf C-3. Eine sinnvolle Nutzung dieser Chiralitätsübertragung setzt voraus, daß das Prochiralitätszentrum C-3 einheitlich konfiguriert ist<sup>[55]</sup> (d).

h., daß die Doppelbindung in (1) entweder *E*- oder *Z*-konfiguriert ist) –, eine Forderung, die weitere präparative Probleme nach sich zieht.

Die grundlegenden stereochemischen Konzepte für die Übergangszustände [2,3]sigmatroper Umlagerungen stammen von *Mislow*<sup>[23]</sup>, der sie am Beispiel der Allylsulfoxid-Allylsulfensäureester-Umlagerung entwickelte. Diese Umlagerung kann über zwei diastereomere Übergangszustände – „*exo*“ und „*endo*“ – ablaufen<sup>[27]</sup>, die durch Rotation um die C-1/C-2- und die C-1/C-S-Bindung ineinander überführbar sind [Gl. (n)].



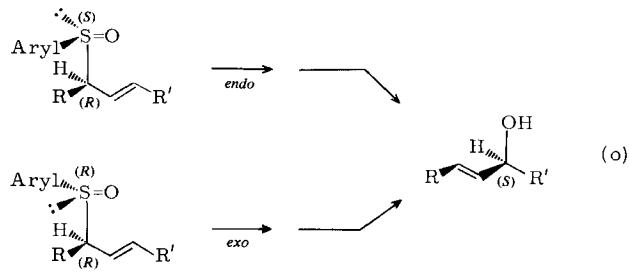
Da im *exo*- und im *endo*-Übergangszustand jeweils nur eine der beiden enantiotopen Seiten der C-2/C-3-Doppelbindung angegriffen wird, entstehen aus einem Edukt einheitlicher Chiralität über den *exo*- und den *endo*-Übergangszustand enantiomere Produkte. Das Ausmaß der Chiralitätsübertragung hängt also von der relativen Energie der beiden Übergangszustände ab.

Analog dazu bestimmt bei den [3,3]sigmatropen Umlagerungen der Energieunterschied der Übergangszustände mit Sessel- und Boot-Konformation das Ausmaß einer entsprechenden 1→3'-Chiralitätsübertragung<sup>[5]</sup>. Wegen des Energieunterschieds von ca. 3 kcal/mol findet man dort hohe (>94%) 1→3'-Chiralitätsübertragungen<sup>[11, 81]</sup>. Übergangszustände mit Sessel- und Boot-Konformation entsprechen also bei [3,3]sigmatropen Umlagerungen hinsichtlich des stereochemischen Ergebnisses den *exo*- und *endo*-Übergangszuständen bei den [2,3]sigmatropen Umlagerungen.

Am einfachsten ist die Situation zu diskutieren, in der sich die beiden „frei verfügbaren“ Liganden am chiralen X-Atom von (1) in ihrer Größe erheblich unterscheiden, so z. B. bei (17), dessen X-Liganden eine Arylgruppe und ein freies Elektronenpaar sind. Hier darf man annehmen, daß der Energieunterschied der beiden Übergangszustände durch das Ausmaß der Aryl-R<sup>2</sup>-Wechselwirkung (destabilisiert den *endo*-Übergangszustand) und der Aryl-R<sup>3c</sup>-Wechselwirkung (destabilisiert den *exo*-Übergangszustand) bestimmt wird.

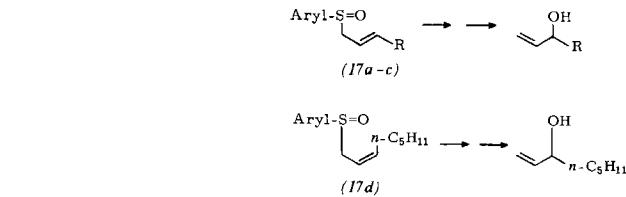
Wir müssen diese Wechselwirkungen zunächst in Relation zu anderen Substituenteneffekten betrachten, denn diese Wechselwirkungen sind erheblich geringer als die zwischen einem 1-Substituenten und R<sup>2</sup> bzw. R<sup>3c</sup> [vgl. Gl. (l) bzw. (k)]. So zeigt die Erfahrung, daß ein Substituent an C-1 – falls vorhanden – die Stereochemie der Umlagerung bestimmt. Deswegen konnten wir im Abschnitt 2 die steuernde Wirkung eines solchen Substituenten diskutieren, ohne überhaupt eine Chiralität an den Zentren X und Y zu berücksichtigen. Selbst wenn beide diastereomere Edukte vorlagen<sup>[44, 64]</sup>, entstand bei der Allylsulfoxid-Allylsulfensäureester-Umlagerung das *E*-Olefin. Dies bedeutet, daß unter dem Einfluß des Substituenten an C-1 das eine Diastereomer

selektiv über den *exo*- und das andere selektiv über den *endo*-Übergangszustand reagiert [Gl. (o)].



Will man also den Einfluß der Chiralität des Zentrums X auf die Stereochemie der Umlagerung erkennen, so darf man nur solche Derivate von (1) verwenden, die an C-1 unsubstituiert sind oder zwei gleiche Gruppen tragen. Wir haben deshalb zunächst C-1-unsubstituierte Derivate von (17) untersucht, bei denen auch R<sup>2</sup>=R<sup>3c</sup>=H ist. Tabelle 2 zeigt Beispiele<sup>[55]</sup>.

Tabelle 2. X→3-Chiralitätsübertragung an Sulfoxiden (17). Aryl=p-CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.



Verb.	R	Reaktion über <i>exo</i> - Übergangszustände [%]	Reaktion über <i>endo</i> - Übergangszustände [%]	Chiralitäts- Übertragung [%]
(17a)	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	30±5	70±5	40±10
(17b)	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	≈50	≈50	5
(17c)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	50	50	0
(17d)	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<5	>95	>90

Man erkennt am geringen Ausmaß der Chiralitätsübertragung, daß sich bei den *E*-Allylsulfoxiden (17a-c) die Energien von *exo*- und *endo*-Übergangszustand nicht wesentlich unterscheiden. Dagegen läßt sich im *Z*-Allylsulfoxid (17d) der *exo*-Übergangszustand durch den R<sup>3c</sup>-Substituenten selektiv destabilisieren. In diesem Fall läuft die Umlagerung weitgehend über den *endo*-Übergangszustand ab und ist damit fast stereoselektiv.

Aus der Geschwindigkeit und dem stereochemischen Ablauf der Umlagerung von (17a) und (17d) ließ sich die relative Energie der vier hier denkbaren diastereomeren Übergangszustände abschätzen (Abb. 1)<sup>[55]</sup>.

An Abbildung 1 lassen sich eine Reihe früherer Beobachtungen diskutieren: *Mislow* et al.<sup>[23]</sup> fanden, daß Allylsulfoxide bei Raumtemperatur rasch racemisieren [am asymmetrischen S-Atom, siehe Gl. (o)] und langsam *E*/*Z*-Isomerisieren. Damit z. B. das *E*-konfigurierte Allylsulfoxid (17a) racemisiert, muß es sich sowohl über den *exo*-*trans*- als auch den *endo*-*trans*-Übergangszustand umlagern. Geschwindigkeitsbestimmend ist also in diesem Fall der höher liegende *exo*-*trans*-Übergangszustand. Für eine *E*/*Z*-Isomerisierung muß zusätzlich der *endo*-*cis*-Übergangszustand durchlaufen werden, der für diese Isomerisierung geschwindigkeitsbestim-

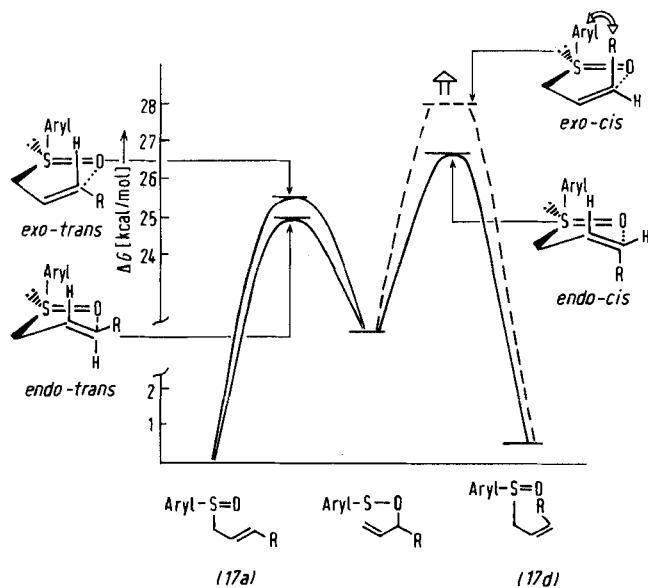


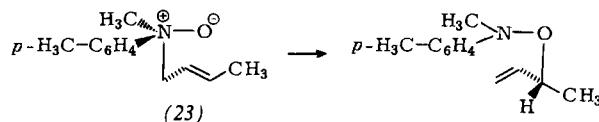
Abb. 1. Relative Energie der vier denkbaren Übergangszustände der [2,3]sigmatropen Umlagerung von (17a) und (17d) (siehe Text). R = n-Pentyl, Ar = p-Tolyl.

mend ist. Auch das Z-konfigurierte Allylsulfoxid (17d) kann racemisieren: Dazu wandelt es sich zunächst über den *endo-cis*-Übergangszustand in das *E*-Isomer (17a) um, das rasch racemisiert, so daß über den *endo-cis*-Übergangszustand schließlich racemisches (17d) zurückgebildet werden kann. Für die von Mislow beobachteten Stereoisomerisierungen sind also nur drei der vier möglichen Diastereomeren Übergangszustände nötig. Dem wegen der sterischen Wechselwirkung energetisch am ungünstigsten liegenden *exo-cis*-Übergangszustand kommt damit wahrscheinlich keine Bedeutung zu. Bei geeigneter Destabilisierung des *endo-cis*-Übergangszustands ließen sich aber langsam verlaufende Umlagerungen über den *exo-cis*-Übergangszustand beobachten<sup>[101]</sup>.

So wie ein R<sup>3c</sup>-Substituent den *exo-cis*-Übergangszustand destabilisiert und damit eine Reaktion über den *endo-cis*-Übergangszustand erzwingt, sollte ein R<sup>2</sup>-Substituent je nach Größe die Umlagerungen über die *endo*-Übergangszustände erschweren<sup>[79b, 81a]</sup> und damit Reaktionen über den *exo*-Übergangszustand zur Folge haben. Dies wurde am Bei-

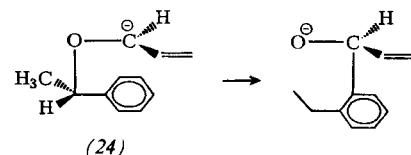
spiel der Aryl-(1-cycloalkenylmethyl)-sulfoxide (18)–(22) untersucht (Tabelle 3)<sup>[82]</sup>.

Selbst die zurückgebogene Gruppe R<sup>2</sup> [siehe Gl. (n)] bewirkt, daß beim Cyclopenten-Derivat (18) die Umlagerung bevorzugt über den *exo*-Übergangszustand abläuft. Bei den Cyclohexen-Derivaten (19) und (20) ist dies verstärkt der Fall; schließlich läuft in den Verbindungen (21) und (22), die eine tertiäre bzw. quartäre Gruppe R<sup>2</sup> enthalten, die Umlagerung einheitlich über den *exo*-Übergangszustand ab. Die Allylsulfoxid-Allylsulfensäure-Umlagerung [Gl. (e)] läßt sich also zur vollständigen Chiralitätsübertragung von X auf C-3 nutzen, wenn entweder ein R<sup>3c</sup>-Substituent oder eine räumlich anspruchsvolle Gruppe R<sup>2</sup> vorhanden ist. Auch beim N-Oxid (23), dessen beide Substituenten an X sich in ihrer Größe nicht erheblich unterscheiden, wurde eine be-



merkenswerte Chiralitätsübertragung (> 81%) beobachtet<sup>[21]</sup>. Unklar ist allerdings, warum in diesem Fall der *exo*-Übergangszustand bevorzugt ist.

Der X → 3-Chiralitätsübertragung ist eine Chiralitätsübertragung von C-1 auf Y komplementär. Ein Beispiel dafür bietet die Wittig-Umlagerung von (24)<sup>[83]</sup> (vgl. auch<sup>[18]</sup>), die selektiv über einen der vier Diastereomeren Übergangszustände (vgl. Abb. 1) verläuft. Allerdings ist wegen der Folgereaktionen nicht erkennbar, welcher Übergangszustand bevorzugt ist.



### 3.3. X → Y-Chiralitätsübertragung

Der 1 → 3-Chiralitätsübertragung im dreiatomigen Teilstück der [2,3]sigmatropen Umlagerung entsprechen X → Y-

Tabelle 3. X → 3-Chiralitätsübertragung an den Sulfoxiden (18)–(22). Aryl = p-CH<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Verb.	Reaktion	Reaktion über <i>exo</i> - <i>endo</i> - Übergangszustand [%]	Chiralitäts- übertragung [%]
(18)		72	28
(19)		80	20
(20)		84	16
(21)		>95	<5
(22)		>95	<5

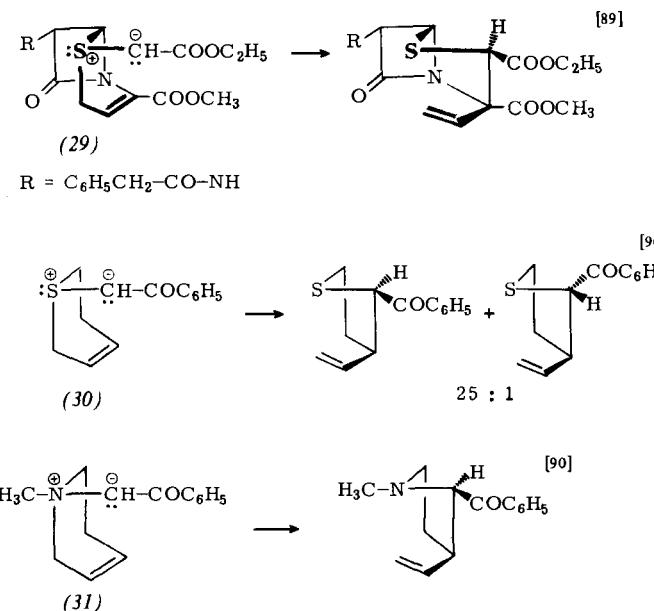
Tabelle 4. X→Y-Chiralitätsübertragung an den Schwefel-yliden (25)–(28).

Verb.	Reaktion	Chiralitäts-übertragung [%]	Lit.
(25)		>94	[84]
(26)		[a]	[85]
(27)		<25	[86]
(28)			
(28a)	$R = CN, \text{Aryl} = p\text{-CH}_3, C_6H_4$	29	[87]
(28b)	$R = P(OCH_3)_2, \text{Aryl} = p\text{-CH}_3, C_6H_4$	24	[88]

[a] Nicht bekannt; das Produkt ist optisch aktiv.

Chiralitätsübertragungen im zweiatomigen Teilstück. Die meisten Angaben über derartige Effekte liegen für Umlagerungen von Schwefel-yliden vor, wobei jedoch die stereochemischen Zuordnungen fehlen [Tabelle 4, (25)–(27)].

Auch bei Pummerer-Umlagerungen fand man neuerdings Chiralitätsübertragungen, wobei offen bleibt, ob eine konkurrierende Dissoziation in zwei Bruchstücke für das geringe Ausmaß der Chiralitätsübertragung verantwortlich ist [Tabelle 4, (28ab)].

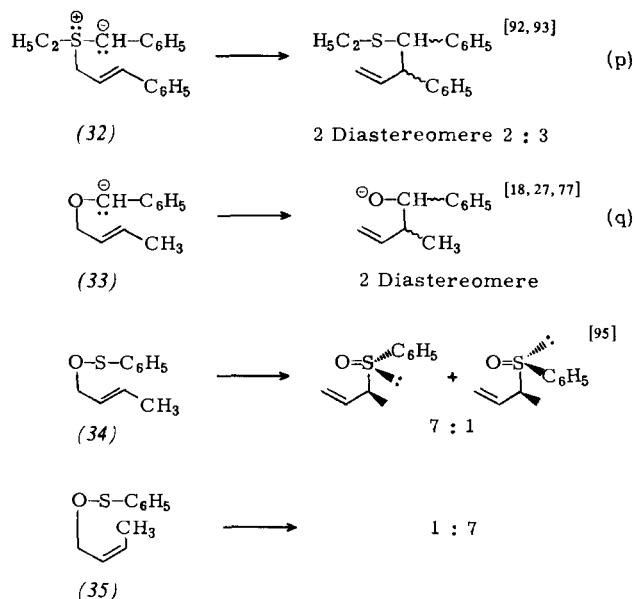


Eine erheblich höhere Selektivität wurde bei den Reaktionen der Ylide (29)–(31) beobachtet, bei denen als steuerndes Element nicht nur die Chiralität des X-Zentrums in Frage kommt, sondern wahrscheinlich auch die Diastereoselektivität bei der Neuknüpfung der C-3/Y-Bindung.

#### 4. Diastereoselektivität bei der Bindungsneuknüpfung

##### 4.1. Diastereoselektive C-3/Y-Bindungsbildung

Bei den Umlagerungen der Ylide (29)–(31) ergaben sich ausgeprägte Diastereoselektivitäten bei der Neuknüpfung der C-3/Y-Bindung. Die ausschließliche Bildung eines Diastereomers<sup>[27, 91]</sup> ist aber nicht generell die Regel. An Substraten, die konformativ beweglich sind, fand man häufig nur geringe Diastereoselektivität<sup>[18, 27, 92–94]</sup>.



Die Diastereoselektivität wird hierbei zunächst von der relativen Energie von *exo*- und *endo*-Übergangszustand bestimmt.

Aus dem Befund, daß man dasselbe Diastereomerenverhältnis sowohl ausgehend von (34) als auch von (35) erhält, geht hervor, daß der Einfluß der *exo*- oder *endo*-Faltung

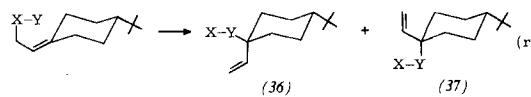
(vgl. Abschnitt 2.1) des Allylteils im Übergangszustand in diesem Falle bestimmt ist. Die Umlagerung (q) führt dagegen ausgehend von *E*- oder *Z*-Edukten zu unterschiedlichen Diastereomerenverhältnissen – ein Zeichen dafür, daß der Energieunterschied zwischen *threo*- und *erythro*-Anordnung bei der Bildung der neuen Bindung nicht generell zu vernachlässigen ist. Bei der Umlagerung (p) kommt noch der in seiner Größe unbekannte steuernde Einfluß der Chiralität am X-Zentrum hinzu.

Während sich also die neue C-3/C-3'-Bindung bei den [3,3]sigmatropen Umlagerungen wegen des größeren Energieunterschieds von Sessel- und Boot-Konformation im Übergangszustand mit hoher Diastereoselektivität bildet<sup>[5, 57, 96]</sup>, findet man bei den [2,3]sigmatropen Umlagerungen wegen der geringen Energieunterschiede von *exo*- und *endo*-Übergangszustand in der Regel nur geringe Diastereoselektivität.

## 4.2. Diastereoselektivität beim Aufbau anderer Stereozentren

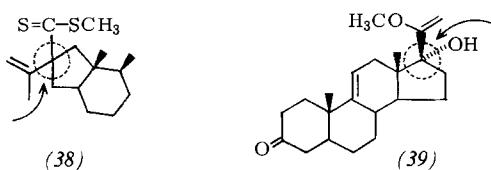
Dem stereoselektiven Aufbau quartärer Kohlenstoff-Zentren kommt bei Terpen-Synthesen, vor allem im Hinblick auf Spiro-Verknüpfungen, Bedeutung zu. Die bisher vorliegenden Ergebnisse lassen erkennen, daß die Anwendung von [2,3]sigmatropen Umlagerungen hierzu besonders vorteilhaft ist<sup>[22]</sup>. Tabelle 5 zeigt Beispiele.

Tabelle 5. Diastereoselektivität bei Reaktionen nach Gl. (r).

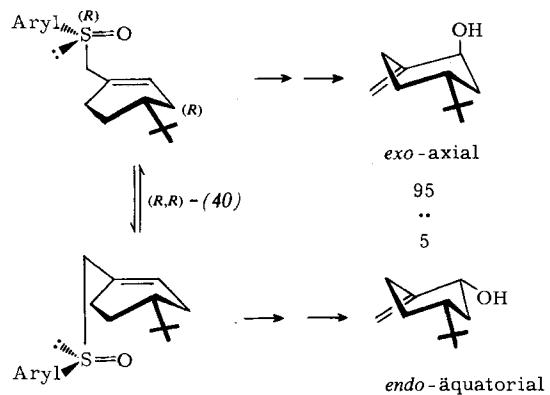


X	Y	T [°C]	(36):(37)	Lit.
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S <sup>⊕</sup>	Cl <sub>2</sub>	25	97:3	[97]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S <sup>⊕</sup>	O <sup>⊕</sup>	25	92:8	[98]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S <sup>⊕</sup>	CH COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	25	91:9	[97]
N	CH CN	-10	90:10	[99]

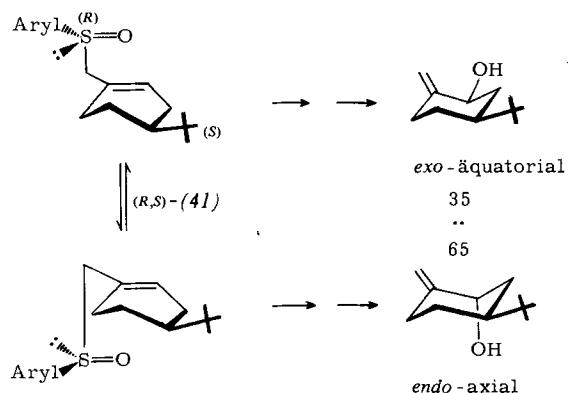
Im Gegensatz zu diesen Reaktionen verlief die entsprechende [3,3]sigmatrope Claisen-Umlagerung<sup>[100]</sup> bei 200 °C mit nur sehr niedriger Stereoselektivität. Weiterhin ist bemerkenswert, daß die Stereoselektivität bei den Reaktionen (r) weitgehend unabhängig von der Natur von X und Y ist. Dies erhöht die präparative Flexibilität in der Anwendung von [2,3]sigmatropen Umlagerungen bei diastereoselektiven Synthesen. Beispiele sind der Aufbau der in (38)<sup>[22]</sup> und (39)<sup>[101]</sup> markierten Stereozentren.



Auch bei der Umlagerung von Allylsulfoxiden wie (40) mit endocyclischer Doppelbindung lassen sich Diastereoselektivitäten z. B. hinsichtlich eines weiteren Ringsubstituenten erkennen<sup>[102]</sup>. So zeigte das *R,R*-Diastereomer (40) eine starke Tendenz zur Umlagerung über den *exo*-axialen Über-



gangszustand. Das *R,S*-Diastereomer (41) reagierte bevorzugt über den *endo*-axialen Übergangszustand (Aryl = *p*-Tolyl).



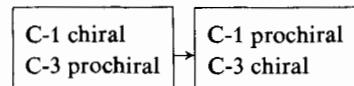
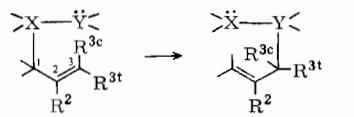
Diese Verhältnisse lassen sich interpretieren<sup>[102]</sup>, wenn man eine 3.1fache Präferenz für die Umlagerung über den *exo*- gegenüber einem *endo*-Übergangszustand annimmt (vgl. Tabelle 3) und wenn man weiterhin eine 6.2fache Präferenz für die Bildung einer axialen gegenüber einer äquatorialen Bindung annimmt<sup>[1]</sup>. Diese Effekte verstärken sich beim Diastereomer (40) und sind beim Diastereomer (41) ge- genläufig. Die ausgeprägte Präferenz für die Bildung axialer Bindungen hat Parallelen bei [3,3]sigmatropen Umlagerungen<sup>[6]</sup> und entspricht allgemeinen stereoelektronischen Prinzipien<sup>[103]</sup>.

## 5. Schlußbemerkung

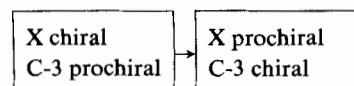
Der Reiz der hier besprochenen Stereochemie [2,3]sigmatroper Umlagerungen und der entsprechenden [3,3]sigmatropen Umlagerungen liegt darin, daß in einem Wechselspiel potentiell chirale in prochirale und prochirale in chirale Zentren umgewandelt werden, was an den Reaktionen (k) und (m) besonders deutlich zu erkennen ist. Die Bedeutung für die stereoselektive Synthese ergibt sich daraus, daß bei diesen Reaktionen die stereochemische Anordnung an einem *sp*<sup>3</sup>-Zentrum bestimmt für die Konfiguration der entstehenden Doppelbindung ist und umgekehrt. Dieser Aufsatz versuchte die Regeln zu zeigen, nach denen bei [2,3]sigmatropen Umlagerungen die Chiralität zu Prochiralität und die Prochiralität zu Chiralität wird. Für die präparative Anwendung sind vor allem die Faktoren wichtig, die das Ausmaß der Stereoselektivität bei diesen Umlagerungen bestimmen.

[\*] Diese Zahlenwerte erfüllen die folgenden Beziehungen: 95:5 ≈ (3.1 × 6.2):1; 35:65 ≈ 3.1:6.2.

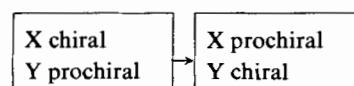
In Schema 2 sind die stereochemischen Konsequenzen der [2,3]sigmatropen Umlagerungen vom Typ I [siehe Gl. (b)] noch einmal übersichtlich zusammengestellt.



hohe Stereoselektivität bedingt durch suprafaciale Reaktionsverlauf



geringe bis ausgeprägte Stereoselektivität abhängig von R<sup>2</sup> und R<sup>3c</sup>



variable Stereoselektivität, da bisher Chiralität an X und Prochiralität an Y meist nicht zugleich festgelegt werden konnten

Schema 2

An den hier aufgeführten Arbeiten unserer Arbeitsgruppe waren vor allem Dr. S. Goldmann sowie Herr R. Gerlach und Dr. N. Maak beteiligt. Diese Untersuchungen wurden in großzügiger Weise von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Verband der Chemischen Industrie und der Doktor-Konrad-Adenauer-Stiftung unterstützt, wofür auch an dieser Stelle gedankt sei.

Eingegangen am 9. April 1979 [A 279]

- [1] G. B. Bennett, *Synthesis* 1977, 589.
- [2] S. J. Rhoads, N. R. Raulins, *Org. React.* 22, 1 (1975).
- [3] D. J. Faulkner, *Synthesis* 1971, 175.
- [4] E. Winterfeldt, *Fortschr. Chem. Forsch.* 16, 75 (1970).
- [5] H. J. Hansen, H. Schmid, *Tetrahedron* 30, 1959 (1974).
- [6] F. E. Ziegler, *Acc. Chem. Res.* 10, 227 (1977).
- [7] J. Reucroft, P. Sammes, *Q. Rev. Chem. Soc.* 25, 135 (1971).
- [8] W. Sucrow, B. Schubert, W. Richter, M. Slopianka, *Chem. Ber.* 104, 3689 (1971); W. Sucrow, P. P. Caldeira, M. Slopianka, *ibid.* 106, 2236 (1973).
- [9] R. K. Hill, R. Soman, S. Sawada, *J. Org. Chem.* 37, 3737 (1972).
- [10] Y. Yamamoto, H. Shimoda, J. Oda, Y. Inouye, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 49, 3247 (1976).
- [11] R. K. Hill, H. N. Khatri, *Tetrahedron Lett.* 1978, 4337.
- [12] D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 553 (1973).
- [13] G. Stork, T. Takahashi, I. Kawamoto, T. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 8272 (1978).
- [14] K. K. Chan, A. C. Specian, G. Saucy, *J. Org. Chem.* 43, 3435 (1978).
- [15] G. A. Russell, G. J. Mikol, *Mech. Mol. Migr.* 1, 157 (1968).
- [16] R. A. W. Johnstone, *Mech. Mol. Migr.* 2, 249 (1969).
- [17] U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* 82, 795 (1970); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9, 763 (1970).
- [18] J. E. Baldwin, J. E. Patrick, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 3556 (1971).
- [19] R. W. Hoffmann, R. Hirsch, R. Fleming, M. T. Reetz, *Chem. Ber.* 105, 3532 (1972).
- [20] B. M. Trost, L. S. Melvin, Jr.: *Sulfur Ylides*. Academic Press, New York 1975.
- [21] M. Moriwaki, Y. Yamamoto, J. Oda, Y. Inouye, *J. Org. Chem.* 41, 300 (1976).
- [22] D. A. Evans, C. L. Sims, G. C. Andrews, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 5453 (1977).
- [23] P. Bickart, F. W. Carson, J. Jacobus, E. G. Miller, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 4869 (1968).
- [24] J. E. Baldwin, J. DeBernardis, J. E. Patrick, *Tetrahedron Lett.* 1970, 353.
- [25] J. E. Baldwin, R. E. Hackler, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 3646 (1969); J. E. Baldwin, J. E. Brown, R. W. Cordell, *Chem. Commun.* 1970, 31; J. E. Baldwin, M. C. H. Armstrong, *ibid.* 1970, 631.
- [26] J. E. Baldwin, F. J. Urban, *Chem. Commun.* 1970, 165.
- [27] V. Rautenstrauch, *Chem. Commun.* 1970, 4.
- [28] U. Schöllkopf, K. Fellenberger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 698, 80 (1966).
- [29] W. Kirmse, M. Kapps, R. B. Hager, *Chem. Ber.* 99, 2855 (1966).
- [30] Y. Makisumi, S. Notzumoto, *Tetrahedron Lett.* 1966, 6393.
- [31] J. E. Baldwin, G. Höfle, S. C. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 2810 (1971).
- [32] D. A. Evans, G. C. Andrews, C. L. Sims, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 4956 (1971).
- [33] G. Höfle, J. E. Baldwin, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 6307 (1971).
- [34] D. A. Evans, G. C. Andrews, T. T. Fujimoto, D. Wells, *Tetrahedron Lett.* 1973, 1385.
- [35] D. A. Evans, G. C. Andrews, *Acc. Chem. Res.* 7, 147 (1974).
- [36] S. Bravermann, H. Mechoulam, *Tetrahedron* 30, 3883 (1974).
- [37] J. G. Miller, W. Kurz, K. G. Untch, G. Stork, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 6774 (1974).
- [38] H. J. Reich, *J. Org. Chem.* 40, 2570 (1975).
- [39] P. Metzner, J. Vialle, A. Vibet, *Tetrahedron Lett.* 1976, 4295.
- [40] B. B. Snider, N. J. Hrib, L. Fuzesi, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 7115 (1976).
- [41] H. J. Reich, S. K. Shah, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 263 (1977).
- [42] B. Cazes, S. Julia, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1977, 931.
- [43] C. Huynh, V. Ratovelomanana, S. Julia, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1977, 710.
- [44] M. Kodama, K. Shimada, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2763; B. M. Trost, J. H. Rigby, *J. Org. Chem.* 43, 2938 (1978).
- [45] D. F. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 3513 (1977); K. Kondo, T. Umemoto, Y. Takahatake, D. Tunemoto, *Tetrahedron Lett.* 1977, 113; D. Tunemoto, Y. Takahatake, K. Kondo, *Chem. Lett.* 1978, 189; K. Kondo, T. Umemoto, K. Yako, D. Tunemoto, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3927.
- [46] F. Johnson, *Chem. Rev.* 68, 375 (1968).
- [47] W. C. Still, A. Mitra, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 1928 (1978).
- [48] B. Giese, *Angew. Chem.* 89, 162 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 125 (1977).
- [49] M. Schlosser, J. Hartmann, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 4674 (1976).
- [50] P. T. Lansbury, V. A. Pattison, *J. Org. Chem.* 27, 1933 (1962).
- [51] G. Büchi, M. Cushman, H. Wüest, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 5563 (1974).
- [52] K. K. Chan, G. Saucy, *J. Org. Chem.* 42, 3828 (1977).
- [53] D. Barnard, T. H. Houseman, M. Porter, B. K. Tidd, *Chem. Commun.* 1969, 371.
- [54] Y. Gaoni, Eighth International Symposium of Organic Sulphur Chemistry, Portorož (Jugoslavien) 1978, Abstracts of Papers S. 90.
- [55] S. Goldmann, R. W. Hoffmann, N. Maak, K. J. Geueke, *Chem. Ber.*, im Druck.
- [56] P. Cresson, S. Bancel, C. R. Acad. Sci. Ser. C 266, 409 (1968).
- [57] P. Vittorelli, T. Winkler, H. J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 51, 1457 (1968).
- [58] D. A. Evans, C. A. Bryan, C. L. Sims, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 2891 (1972).
- [59] P. T. Lansbury, J. E. Rhodes, *Chem. Commun.* 1974, 21.
- [60] D. A. Evans, T. C. Crawford, T. T. Fujimoto, R. C. Thomas, *J. Org. Chem.* 39, 3176 (1974).
- [61] B. Cazes, S. Julia, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1977, 925.
- [62] M. Isobe, H. Iio, T. Kawai, T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 1940 (1978); M. Isobe, H. Iio, M. Kitamura, T. Goto, *Chem. Lett.* 1978, 541.
- [63] E. Vedejs, M. J. Arco, J. M. Renga, *Tetrahedron Lett.* 1978, 523; E. Vedejs, M. J. Arco, D. W. Powell, J. M. Renga, S. P. Singer, *J. Org. Chem.* 43, 4831 (1978); R. Schmid, Dissertation Universität Zürich 1978.
- [64] P. Brownbridge, S. Warren, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1977, 1131; A. Ogiso et al., *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* 26, 3117 (1978).
- [65] K. Kosugi, H. Uda, S. Yamagawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 192; Y. Masaki, K. Hashimoto, K. Kaji, *Tetrahedron Lett.* 1978, 4539, 5123.
- [66] D. A. Evans, G. C. Andrews, T. T. Fujimoto, D. Wells, *Tetrahedron Lett.* 1973, 1389; vgl. aber: P. R. Ortiz de Montellano, C. K. Hsu, *ibid.* 1976, 4215; S. Yamagawa, H. Sato, N. Hoshi, H. Kosugi, H. Uda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1979, 570; P. Blatcher, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1247.
- [67] K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 7154 (1972).
- [68] P. A. Grieco, D. Boxler, K. Hiroi, *J. Org. Chem.* 38, 2572 (1973).
- [69] W. C. Still, J. H. McDonald III, D. B. Collum, A. Mitra, *Tetrahedron Lett.* 1979, 593.
- [70] P. A. Grieco, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 702.
- [71] P. A. Grieco, R. S. Finkelhor, *J. Org. Chem.* 38, 2245 (1973).
- [72] J. E. Baldwin, R. E. Hackler, D. P. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 4758 (1968).
- [73] G. M. Blackburn, W. D. Ollis, *Chem. Commun.* 1968, 1261; G. M. Blackburn, W. D. Ollis, S. Smith, I. O. Sutherland, *ibid.* 1969, 99.
- [74] V. Rautenstrauch, *Helv. Chim. Acta* 54, 739 (1971).
- [75] G. Büchi, R. M. Freidinger, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 3332 (1974).
- [76] K. Mislow: *Introduction to Stereochemistry*. Benjamin, New York 1966, S. 131; *Einführung in die Stereochemie*. Verlag Chemie, Weinheim 1967, S. 121.
- [77] U. Schöllkopf, K. Fellenberger, M. Rizk, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 734, 106 (1970).
- [78] S. Bravermann, *Int. J. Sulfur Chem.* C6, 149 (1971).
- [79] a) Y. Yamamoto, J. Oda, Y. Inouye, *J. Org. Chem.* 41, 303 (1976); b) D. N. Jones, J. Blekinsopp, A. C. F. Edmonds, E. Helms, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1973, 2602.
- [80] S. Valentine, Jr., J. W. Scott, *Synthesis* 1978, 329.

- [81] R. K. Hill, N. W. Gilman, *Tetrahedron Lett.* 1967, 1421; *Chem. Commun.* 1967, 619.
- [81a] H. E. Zimmerman, D. R. Diehl, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 1841 (1979), dort Fußnote 8.
- [82] R. W. Hoffmann, S. Goldmann, R. Gerlach, N. Maak, *Chem. Ber.*, im Druck.
- [83] H. Felkin, C. Frajerman, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3485.
- [84] B. M. Trost, R. F. Hamm, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 963 (1973).
- [85] B. M. Trost, W. G. Biddlecom, *J. Org. Chem.* 38, 3438 (1973).
- [86] S. J. Campbell, D. Darwisch, *Can. J. Chem.* 54, 193 (1976).
- [87] T. Numata, S. Oae, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1337.
- [88] M. Mikolajczyk, A. Zatorski, S. Grzejszczak, B. Costisella, W. Midura, *J. Org. Chem.* 43, 2518 (1978).
- [89] M. Yoshimoto, S. Ishihara, E. Nakayama, N. Soma, *Tetrahedron Lett.* 1972, 2923.
- [90] S. Mageswaran, W. D. Ollis, I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 656.
- [91] S. Mageswaran, W. D. Ollis, I. O. Sutherland, Y. Thebiaranonth, *Chem. Commun.* 1971, 1494.
- [92] R. W. C. Cose, A. M. Davies, W. D. Ollis, C. Smith, I. O. Sutherland, *Chem. Commun.* 1969, 293.
- [93] K. Kondo, I. Ojima, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 62.
- [94] L. Leger, M. Saquet, A. Thuillier, S. Julia, *J. Organomet. Chem.* 96, 313 (1975).
- [95] V. Rautenstrauch, *Chem. Commun.* 1970, 526.
- [96] R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 2868 (1976).
- [97] G. Andrews, D. A. Evans, *Tetrahedron Lett.* 1972, 5121.
- [98] D. A. Evans, G. C. Andrews, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 3672 (1972).
- [99] L. N. Mander, J. V. Turner, *J. Org. Chem.* 38, 2915 (1973).
- [100] H. O. House, J. Lubinowski, J. H. Good, *J. Org. Chem.* 40, 86 (1975).
- [101] V. H. van Rheenen, K. P. Shepard, *J. Org. Chem.* 44, 1582 (1979).
- [102] R. W. Hoffmann, R. Gerlach, S. Goldmann, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2599; *Chem. Ber.*, im Druck.
- [103] O. Eisenstein, J. Klein, J. M. Lefour, *Tetrahedron* 35, 225 (1979), zit. Lit.

## Die Bildung der Raumstruktur von Proteingelen

Von M. G. Bezrukov<sup>[\*]</sup>

Der vorliegende Aufsatz befaßt sich mit den praktischen und theoretischen Aspekten der Gelbildung in Proteinsystemen. Diese Vorgänge werden u. a. dadurch kompliziert, daß mehrere Typen der Zusammenlagerung der Proteinmoleküle sowie Konformationsänderungen während der Assoziation berücksichtigt werden müssen. Das Gelnetzwerk kann durch fünf Arten der Wechselwirkung stabilisiert werden: kovalente Vernetzung, polare Wechselwirkungen, Wasserstoffbrücken, Salzbrücken und hydrophobe Wechselwirkungen. Die Mikrostrukturen von Gelen aus fibrillären Proteinen (Kollagen) und aus globulären Proteinen (z. B.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Casein) unterscheiden sich beträchtlich. Von praktischem Interesse sind Methoden, mit denen sich die Löslichkeit von Gelen steuern läßt. Dazu gehört die Verwendung von Vernetzungsmitteln und die Zugabe von Salzen.

### 1. Einleitung

Der gelartige Zustand von Biopolymeren ist die strukturelle Basis aller Lebensformen. Während bei Pflanzen in der Regel die Polysaccharide strukturelle Funktionen haben, übernehmen bei tierischen Organismen die Proteine diese Rolle. Die Gelbildung von Proteinen war nicht nur Gegenstand zahlreicher biochemischer und molekularbiologischer Arbeiten, sondern ist auch im Hinblick auf die technische Verarbeitung von Proteinen untersucht worden. Diesem technischen Aspekt kommt in jüngster Zeit im Zusammenhang mit der Entwicklung großindustrieller Verfahren zur Verarbeitung von Proteinen für Nahrungsmittel und Viehfutter besondere Bedeutung zu.

Die 1948 von *Ferry*<sup>[1]</sup> veröffentlichte Übersicht spiegelt die damaligen Ansichten über den Gelzustand wider. Vollständig aufgeklärt ist der Gelzustand auch heute noch nicht. In diesem Aufsatz befassen wir uns vor allem mit den Organisationsformen für die räumliche Anordnung von Proteinmolekülen in gelartigen Systemen, mit den Ursachen des Auftretens dieser Raumstrukturen und mit praktischen Aspekten bei der Steuerung der Eigenschaften, die für die Funktion der Proteine erforderlich sind.

### 2. Klassifizierung der Gele

„Ein solcher kolloidaler Zustand eines Systems wie ein Gel ist leichter zu beobachten als zu beschreiben“ – seit

mehr als 60 Jahren führt diese Feststellung ein Nomadenleben in zahlreichen Veröffentlichungen über den Gelzustand, z. B. auch in der Übersicht von *Lipatov* und *Proshlyakova*<sup>[2]</sup>, die 1961 erschien. Es wurde jedoch schon vor 1960 eine Anzahl annehmbarer Definitionen für den Gelzustand formuliert. Wir werden im folgenden einige davon besprechen.

Nach *Flory*<sup>[3]</sup> kann ein System als gelartig angesehen werden, wenn es sich durch die folgenden Eigenschaften auszeichnet:

1. Es ist ein kolloidales System mit mindestens zwei Komponenten;
2. es weist einige der mechanischen Eigenschaften von Festkörpern auf;
3. sowohl die dispergierte Phase als auch das Dispersionsmedium sind im Volumen des Systems kontinuierlich verteilt.

Diese umfassende Definition ist rein formaler Natur und zieht die Gründe für das Auftreten und die Existenz des gelartigen Zustands nicht in Betracht.

In den Arbeiten von *Papkov*<sup>[4-7]</sup> werden Gele als Multikomponenten-Systeme mit den beiden folgenden charakteristischen Eigenschaften definiert: fast vollständiges Fehlen von Fluidität und hohes reversibles Deformationsvermögen.

*Rogovina* und *Slonimsky*<sup>[8]</sup> definieren ein Gel als ein Polymer-Lösungsmittel-System, in dem ein räumliches Netzwerk aus ziemlich stabilen, nicht fluktuierenden Bindungen besteht (d. h. solchen, die nicht durch thermische Bewegung zerstört werden). Diese Definition scheint für die im vorlie-

[\*] Dr. M. G. Bezrukov

Institute of Organoelemental Compounds, USSR Academy of Sciences  
SU-117813 Moskau, Vavilova 28 (UdSSR)