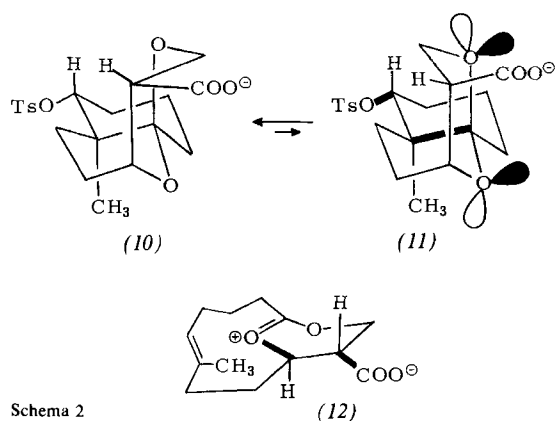


zu variieren. Hier berichten wir über die Realisierung einer dieser Möglichkeiten.

Durch Michael-Addition von Acrolein an 2-Methyl-1,3-cyclohexandion in Methanol in Gegenwart einer katalytischen Menge Natriummethoxid und direkt anschließende Kondensation mit Malonsäuredimethylester im gleichen Reaktionsmedium erhält man in 60% Ausbeute einen kristallinen Ketoalbacetaldiester (1)^[2] (Schema 1). Schutz der Halbacetalgruppierung gegen Reduktion durch Methanolyse, erschöpfende LiAlH₄-Reduktion des Ketoacetaldiesters (2), intramolekulare Umacetalisierung des Gemisches der diastereomeren Trihydroxyacetale (3) sowie Oxidation und Veresterung von (4) ergeben ein chromatographisch trennbares 3:1-Gemisch der kristallinen Ketoacetalester (5) und (6). Für die Herstellung von (5) und (6) in reiner Form braucht ab (1) keines der intermediären Diastereomergemische gereinigt zu werden [Ausbeute bezogen auf (1) 20%]^[3]. Die Konfigurationszuordnung für die Ringverknüpfung in (5) und (6) beruht auf konfigurationspezifischen Unterschieden in den ¹³C-NMR-Spektren^[4] sowohl der beiden Ketoacetalester als auch der entsprechenden Hydroxyderivate^[5]; parallel laufende Unterschiede finden sich in der isomeren Modellreihe^[1], wo sich die Konfigurationszuordnung auf Röntgen-Strukturanalysen stützt^[6]. Schlüsselschritt in stereochemischer Hinsicht ist die Umacetalisierung (3)→(4); hier erwarten wir, daß die thermodynamische Kontrolle dieser Stufe unter den beiden diastereotopen Hydroxymethylgruppen so selektiert, daß die freibleibende (in (5) und (6) sowie (7) und (8) als Carboxylatgruppe erscheinende) Hydroxymethylgruppe eine äquatoriale Lage besetzen kann. Dies entspricht der *endo*-Konfiguration, wenn der 1,3-Dioxanring (wie ursprünglich erwartet^[7]) in der Sesselform vorliegt, hingegen der *exo*-Form [vgl. (5) und (6)], falls der Ring die Bootkonformation vorzieht. Nach Röntgen-Strukturanalysen von Dunitz et al.^[6] bevorzugt der 1,3-Dioxanring in den isomeren Ketoacetalestern^[1] die Bootkonformation. Daher ist für die Carboxyfunktion die *exo*-Konfiguration im Sinne der Formelbilder (5) und (6) wahrscheinlich; diese Zuordnung ist mit den ¹H-NMR-Daten^[8] und vor allem mit dem stereochemischen Ergebnis der Fragmentierung zu (9) vereinbar (vgl. Schemata 1 und 2).



Schema 2

Tabelle 1. Analytische Daten von (9) (experimentelle Details siehe [3]). (9) ist unter Normalbedingungen flüssig.

| |
|---|
| ¹ H-NMR (CDCl ₃ , 360 MHz): δ = 1.49 (s/3H/CH ₃ an C-6), 1.77–1.86 (m/2H/H ₂ C-3), 2.06–2.11 (m/6H/H ₂ C-4, H ₂ C-7, H ₂ C-8), 2.21–2.24 (m/2H/H ₂ C-2), 4.48 (d/J = 7.4 Hz/2H/H ₂ C-11), 4.98 (t/J = 7.4 Hz/1H/H ₂ C-5), 5.42 (dt/J = 15.3 und 7.4 Hz/1H/H ₂ C-10), 5.67–5.76 (m/1H/H ₂ C-9); Entkopplungen: 4.48 ppm → 5.42 (d/J = 15.1 Hz); 2.09–5.73 (d/J = 15.5 Hz); 4.98 (doublettoides s/J = 1.2 Hz) und 1.49 (d/J = 1.2 Hz). – ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , 25 MHz): δ = 14.8 (q), 24.5 (t), 28.7 (2t), 35.4 (t), 39.5 (t), 62.8 (t), 125.3 (d), 127.5 (d), 132.5 (s), 139.1 (d), 173.4 (s). – IR (CHCl ₃): u. a. 1727 (scharf), 1670 w cm ⁻¹ . – MS (200 °C): m/e = 195 (3%), 194 (15%, M ⁺), 140 (100%). |
|---|

Die aus (5) und (6) hergestellten Amidiniumcarboxylate (7) und (8) ergeben bei 1 min Schmelzen die Titelverbindung (9) in stereochemisch einheitlicher Form (siehe Tabelle 1). Die ¹H-NMR-Kopplungskonstante für die beiden benachbarten Vinylprotonen beträgt 15.5 Hz^[9]. Dies entspricht – wie Schema 2 für das Anion des *trans*-Eduktes (8) erläutert – der *exo*-Anordnung der Carboxyfunktion in (7) und (8). Von den beiden Eduktkonformationen (10) und (11) genügt (11) den stereoelektronischen Anforderungen^[10] des ersten Fragmentierungsschritts. Das (schematisierte) Konformationsbild (12) des intermediären Zwitterions macht deutlich, wie diese Konfiguration der Carboxylatgruppe im zweiten Fragmentierungsschritt zur *E*-Konfiguration der C⁹–C¹⁰-Doppelbindung führen kann^[11].

Eingegangen am 3. Mai 1979 [Z 255 b]

- [1] D. Sternbach, M. Shibuya, F. Jaisli, M. Bonetti, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 91, 670 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18, Nr. 8 (1979).
- [2] Vermutlich das *cis*-Diastereomer, vgl. Isomerenpaar (5) und (6).
- [3] In Vorarbeiten sind die meisten dieser Zwischenprodukte isomerenfrei isoliert und charakterisiert worden [F. Jaisli, geplante Dissertation, ETH Zürich].
- [4] ¹³C-NMR-Signale siehe [5], dort Tabelle 1.
- [5] F. Jaisli, D. Sternbach, M. Shibuya, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 91, 673 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18, Nr. 8 (1979).
- [6] G. Procter, F. Nesmé, J. D. Dunitz, noch unveröffentlicht; vgl. [1], dort Fußnote [11].
- [7] M. Dobler, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* 47, 695 (1964); W. A. C. Brown, J. Martin, G. A. Sim, *J. Chem. Soc.* 1965, 1844.
- [8] Durch Entkopplungsexperimente ermittelte ¹H-NMR-Kopplungskonstanten: (5): H(C-9) 4.47 H(C-8) 2.87, J_{8,9} = 4 Hz; H(C-8)/H₂(C-7), J_{8,7} = 10 und 8 Hz; entsprechende Werte für (6): 4.45/2.90, J_{8,9} = 4 Hz; J_{8,7} = 11.5 und 8 Hz.
- [9] Die Konfigurationszuordnung wurde durch methanolytische Öffnung des Lactonrings, Oxidation der endständigen Hydroxygruppe zur α,β-ungesättigten Aldehydgruppe (Kopplungskonstante zwischen benachbarten olefinischen Protonen: 15.3 Hz) und Rückreduktion zum Alkohol [Zn(BH₄)₂] bestätigt.
- [10] P. Deslongchamps, *Tetrahedron* 31, 2463 (1976).
- [11] Der Zusammenhang zwischen *E*-Konfiguration der C⁹–C¹⁰-Doppelbindung in (9) und *exo*-Konfiguration der Carboxylatgruppe in (7) und (8) ist allerdings nur dann eindeutig, wenn die Produktbildung keine [3,3]-sigmatrope Äquilibration der allylischen Lactongruppe (via 10gliedrigen Ring) einschließt. In analogen Fällen mit 12- und 14gliedrigem Ring konnten wir bei 220 °C keine thermische Äquilibration dieser Art beobachten, wohl aber bei 400 °C; P. R. Jenkins, N. Beeley, unveröffentlicht.

Sterischer Verlauf der Reduktion von Ketoacetalestern mit Alkalimetallen in flüssigem Ammoniak^[**]

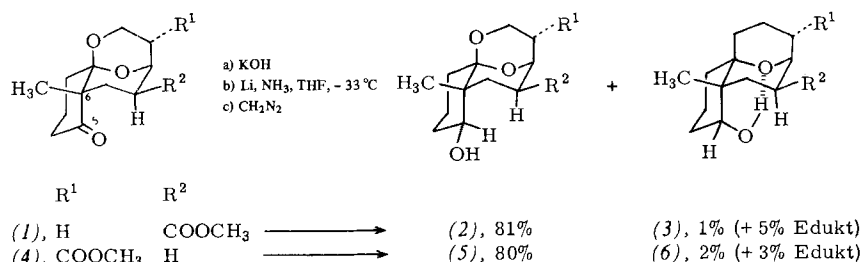
Von Fritz Jaisli, Daniel Sternbach, Masayuki Shibuya und Albert Eschenmoser^[*]

Als ergiebigstes Verfahren, um ausgehend von den beiden *cis*-Ketoacetalestern (1)^[1a] und (4)^[1b] zu den Hydroxyacetalestern (2) bzw. (5) zu gelangen, erwies sich die Reaktionsfolge Esterhydrolyse mit Kaliumhydroxid in Wasser/Methanol/Dioxan bei ca. 20 °C, Reduktion der rohen Ketoacetalcarbonsäuren mit ca. 5 Äquivalenten Lithium in flüssigem Ammoniak/Tetrahydrofuran bei –33 °C (Reaktionsabschluß durch Zugabe von festem NH₄Cl) und Rückveresterung mit Diazomethan in Methanol. Säulenchromatographische Trennung der Produkte lieferte neben kleinen Mengen Ausgangsmaterial die Hydroxyacetalester (2) bzw. (5) mit äquatorialer Hydroxygruppe in Ausbeuten von 81 bzw. 80% und (erwartungsgemäß^[2]) nur Spuren der axialen Epimere (3) bzw. (6)^[3] (vgl. Schema 1).

[*] Prof. Dr. A. Eschenmoser, dipl. Ing.-Chem. F. Jaisli, Dr. D. Sternbach Organisch-chemisches Laboratorium der ETH Universitätstraße 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

Prof. Dr. M. Shibuya
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University
Tokushima (Japan)

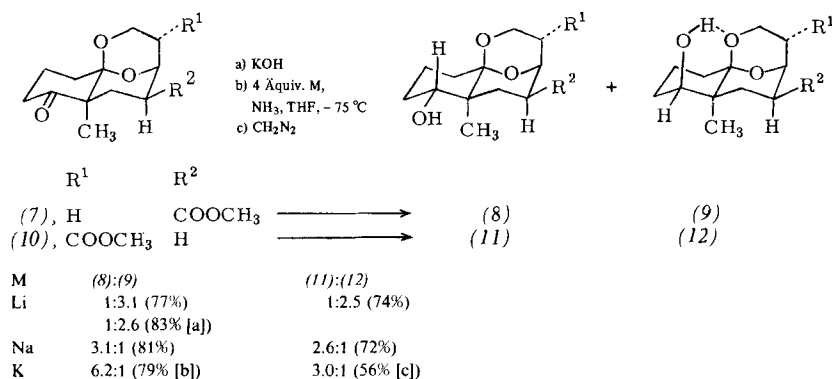
[**] 16. Mitteilung über Synthetische Methoden. – 15. Mitteilung: [1 b].



Schema 1

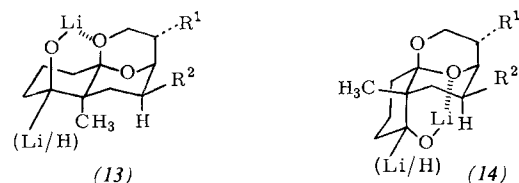
Unter gleichen Bedingungen beobachtet man bei den *trans*-Ketoacetalestern (7)^[1a] und (10)^[1b] (vgl. Schema 2) eine im wesentlichen umgekehrte Stereochemie der Reaktion. Unabhängig davon, ob man in trockenem oder feuchtem Ammoniak^[4] und bei ca. -30 oder -75 °C arbeitet, entstehen mit Lithium in flüssigem Ammoniak hauptsächlich die axialen Alkohole (9) bzw. (12). Das Verhältnis äquatorial/axial lag in mehreren Versuchen reproduzierbar bei 1:2.5 bis

spektroskopisch dokumentiert (konzentrationsunabhängige einheitliche OH-Streckschwingungsbande um 3560 cm⁻¹ in CCl₄). Im Hinblick auf bisher gefundene Zusammenhänge zwischen verallgemeinertem Anomereffekt und ¹³C-NMR-Verschiebung^[9] sei hervorgehoben, daß bei diesen vier Alkoholen die ¹³C-NMR-Signale der angularen (zur axialen Hydroxygruppe antiperiplanaren) Methylgruppen gegenüber den entsprechenden Signalen bei den epimeren (äquatoria-



Schema 2. Produktverhältnisse (Ausbeute). [a] Reduktion in Gegenwart von 10 Äquiv. H₂O in flüssigem NH₃ bei -75 °C. [b] 10% Edukt zurückgewonnen. [c] 15% Edukt zurückgewonnen.

1:3^[5]. Wir deuten diese (unerwarteten) Befunde durch die Annahme, daß das auf dem Reaktionsweg zu den axialen Alkoholen (9) und (12) liegende Lithiumalkoxid durch intramolekulare Brückenbildung im Sinne des Formelbildes (13) stabilisiert ist (Schema 3). Das Verhalten der *cis*-Verbindungen (1) und (4) wäre dann auf die höhere sterische Behinderung des Alkoxidsauerstoff-Bezirks und der Lithiumbrücke gemäß (14) zurückzuführen^[6]. Wenn diese Interpretation richtig ist, dann muß der sterische Reduktionsverlauf in der *trans*-Reihe empfindlich auf die Natur des Metalls ansprechen. Dies trifft zu: Wie aufgrund des (gegenüber Li⁺) größeren Ionenradius und der geringeren Komplexierungstendenz von Na⁺ und K⁺ zu vermuten war, entstanden auch in der *trans*-Reihe bei der Reduktion von (7) und (10) mit Natrium und Kalium in flüssigem Ammoniak die äquatorialen Alkohole (8) und (11) als Hauptprodukte (vgl. Schema 2).



Schema 3

Die Konfigurationszuordnung für die Hydroxyacetalester (2), (3), (5), (6), (8), (9), (11) und (12) basiert auf Röntgen-Strukturanalysen^[7] des Ketoacetalesters (7)^[1a] und des entsprechenden axialen Alkohols (9)^[8]. Für die vier axialen Alkohole (3), (6), (9) und (12) ist eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen Hydroxy- und Acetalsauerstoff IR-

len) Alkoholen um ca. 7 ppm nach tieferem Feld verschoben sind (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1. ¹³C-NMR-spektroskopische Daten der Verbindungen (1)-(12) [a].

| Verb. | C-5 | CH ₃ an C-6 | OH/CH ₃ -Konf. [b] |
|-----------------------|-------|------------------------|-------------------------------|
| <i>cis</i> -Reihen: | | | |
| (1) | 211.3 | 22.5 | |
| (2) | 69.2 | 15.6 | sc |
| (3) | 78.9 | 23.2 | ap |
| (4) | 211.8 | 22.8 | |
| (5) | 68.7 | 15.7 | sc |
| (6) | 78.8 | 23.4 | ap |
| <i>trans</i> -Reihen: | | | |
| (7) | 211.9 | 19.6 | |
| (8) | 73.7 | 12.8 | sc |
| (9) | 74.9 | 19.7 | ap |
| (10) | 212.7 | 19.3 | |
| (11) | 73.9 | 12.4 | sc |
| (12) | 75.1 | 19.3 | ap |

[a] Chemische Verschiebungen bezogen auf δ(TMS)=0; breitbandenkoppelte Spektren in CDCl₃. [b] sc=synclinal, ap=antiperiplanar.

Unsere Befunde illustrieren, wie benachbarte Sauerstoff-Funktionen den sterischen Verlauf der Reduktion einer Carbonylgruppe beeinflussen können und weisen zugleich auf die Möglichkeit einer Lenkung der Stereochemie in solchen Fällen hin^[10].

Eingegangen am 3. Mai 1979 [Z 255 c]

- [1] a) D. Sternbach, M. Shibuya, F. Jaisli, M. Bonetti, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 91, 670 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18, Nr. 8 (1979); b) M. Shibuya, F. Jaisli, A. Eschenmoser, *ibid.* 91, 672 (1979) bzw. 18, Nr. 8 (1979).
 [2] D. H. R. Barton, *Experientia* 6, 316 (1950); *J. Chem. Soc.* 1953, 1027; D. H. R. Barton, C. H. Robinson, *ibid.* 1954, 3045.

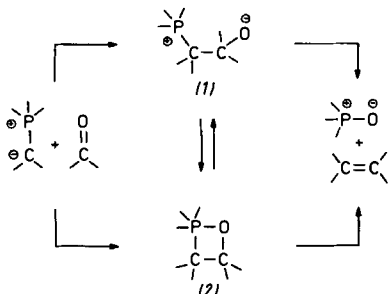
- [3] (3) und (6) entstehen in viel höherem Anteil (34 von 82% bzw. 25 von 65%) bei der Reduktion von (1) bzw. (4) mit NaBH₄ in Methanol bei 0 °C.
- [4] Bei J. E. McMurry, L. C. Blaszk, H. A. Johnson, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1633, findet sich ein Beispiel dafür, wie der sterische Verlauf einer Metall-Ammoniak-Reduktion vom Wassergehalt des Ammoniaks abhängig sein kann.
- [5] Produktverhältnis der Reduktion von (7) mit NaBH₄ in Methanol bei 0 °C: 13% (8) und 83% (9).
- [6] In diesem Zusammenhang ist an zusätzliche Solvation der in (13) und (14) nur zweifach koordiniert gezeichneten Lithium-Ionen zu denken.
- [7] G. Procter, F. Némethy, J. D. Dunitz, noch unveröffentlicht; vgl. [1a], dort Fußnote [11].
- [8] Die Konfiguration der Methoxycarbonylgruppen R² in (1)-(12) steht fest, die Zuordnung für R¹ ist jedoch nicht bewiesen (vgl. [1b]).
- [9] Vgl. z. B. E. L. Eliel, W. F. Bailey, L. D. Kopp, R. L. Willer, D. M. Grant, R. Bertrand, K. A. Christensen, D. K. Dalling, M. W. Duch, E. Wenkert, F. M. Schell, D. W. Cochran, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 322 (1975).
- [10] Zur Bildung der thermodynamisch instabileren epimeren Alkohole bei der Reduktion von Ketonen mit Metallen in Ammoniak vgl. z. B. J. W. Huffman, J. T. Charles, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 6486 (1968), zit. Lit.

Neuer Hinweis auf zwitterionische Zwischenstufen bei der Wittig-Reaktion^[**]

Von Manfred Schlosser und Huynh Ba Tuong^[*]

Professor André S. Dreiding zum 60. Geburtstag gewidmet

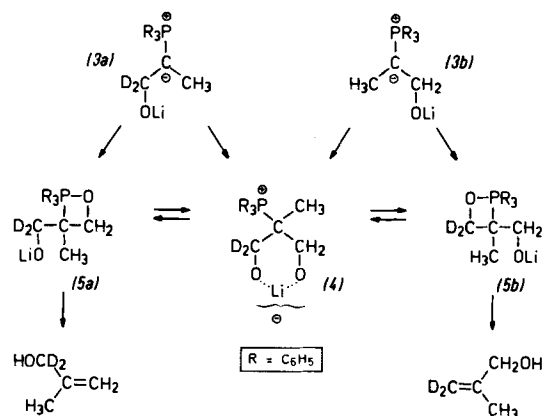
Lange wurden die offenkettigen „P-Betaine“ (1) als die ausschlaggebenden und vorübergehend haltbaren Zwischenstufen der Wittig-Reaktion^[1] angesehen, während die cyclischen Oxaphosphetane (2) als sehr energiereich und für einen Nachweis zu kurzlebig galten. Bis dann NMR-Untersuchungen bei tiefen Temperaturen das Vorliegen von – recht beständigen – Oxaphosphetanen anstelle der erwarteten Betaine aufdeckten^[2]. Darauf stützt sich nun die Vermutung, die Oxaphosphetane entstünden stets unmittelbar, also unter Umgehung einer zwitterionischen Vorstufe, aus den Komponenten Ylid und Aldehyd oder Keton^[2].



Diese Vereinfachung des Reaktionsmechanismus hat aber einen Nachteil: Die postulierte^[2] [2_s + 2_a]-Cycloaddition vermag die *cis*-Stereoselektivität^[3] der Wittig-Reaktion in „salzfreiem Medium“ nicht widerspruchsfrei und den Salz-Einfluß^[3] auf Stereochemie und Reaktionsgeschwindigkeit überhaupt nicht zu erklären. Wir halten deshalb an der ursprünglichen Ansicht fest, wonach die Adduktbildung einen betain-ähnlichen Übergangszustand durchläuft und außerdem ein sich rasch einstellendes Gleichgewicht zwischen den Betainen (1) und den – meistens, aber nicht immer – stabilen Oxaphosphetanen (2) besteht. Elektrophile wie Lithiumiodid^[4], Formaldehyd^[5] und Triphenylboran^[5] vermögen die Betaine aus dem Gleichgewicht abzufangen. Eine neue Bestätigung für den raschen und wechselseitigen Übergang zwischen Oxaphosphetanen und Betainen fanden wir jetzt mittels Isotopenmarkierung.

Salzfreies Triphenylphosphonio-ethylid wurde in Tetrahydrofuran bei –75 °C nacheinander mit Formaldehyd-Lö-

sung^[6] und *sec*-Butyllithium behandelt. Dabei entstand das „Betain-ylid“ (3b), an das Dideuterioformaldehyd angelagert wurde. Nach Zugabe von Kalium-*tert*-butoxid und Erwärmen auf 25 °C ließ sich in 80% Ausbeute 2-Methyl-allylalkohol abtrennen, der je zur Hälfte an der sauerstoffbenachbarten und der endständig-olefinischen Stellung zweifach deuteriert war (NMR-Befund). Das gleiche Produktgemisch entstand bei Einwirkung von deuteriumfreiem Formaldehyd auf das deuterierte Betain-ylid (3a).



Für das aus dem Zwitterion (3) und Formaldehyd gebildete Addukt erscheint bei –80 °C im ³¹P-NMR-Spektrum das Hauptsignal bei δ = –55 (daneben ein schwächeres Signal bei δ = –51, rel. 85proz. H₃PO₄), woraus auf eine Oxaphosphetan-Struktur (5) zu schließen ist. Offen bleibt, ob diese unmittelbar bei der Vereinigung der Reaktionspartner entsteht, oder ob nicht zuerst eine Betain-Vorstufe, als Chelat (4) formuliert, durchlaufen wird. Wie dem auch sei, die beiden Spezies (4) und (5a)/(5b) müssen miteinander in einem Gleichgewicht stehen, das selbst bei –80 °C sehr beweglich zu sein scheint. Denn nach Zugabe von Acetylchlorid, das mit Lithium-alkoholaten bei –80 °C augenblicklich reagiert, zum Betain-ylid/Formaldehyd-Addukt erhielten wir 2-Methyl-allylacetat, worin wiederum beide Sorten Methylengruppen mit gleicher Häufigkeit isotopenmarkiert waren.

Die Umsetzung von aliphatischen oder aromatischen Aldehyden mit Betain-yliden zu Allylalkoholen verläuft meist hochgradig regio- oder stereoselektiv^[6,7]. Dies widerspricht keinesfalls dem geforderten Betain/Oxaphosphetan-Gleichgewicht. Im Gegenteil: Aufgrund dieses Gleichgewichts kann die Reaktion über das sterisch am wenigsten behinderte Oxaphosphetan (keine sperrigen Gruppen in *cis*-Stellung!) und zum energetisch günstigsten Produkt hin ablaufen^[8].

Eingegangen am 6. Juni 1979 [Z 257]

[*] Prof. Dr. M. Schlosser, Dr. Huynh Ba Tuong
Institut de Chimie Organique de l'Université
Rue de la Barre 2, CH-1005 Lausanne (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt (Projekt 2.467.0.75 und 2.693.0.76).

- [1] Zusammenfassungen: A. W. Johnson, *Ylid Chemistry*, Academic Press, New York 1966; M. Schlosser, *Top. Stereochem.* 5, 1 (1970); M. Schlosser in F. Korte, H. Zimmer, K. Niedenzu, *Methodicum Chemicum*, Bd. 7, S. 529–552, Thieme, Stuttgart 1976.
- [2] E. Vedejs, K. A. Snoble, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 5778 (1973).
- [3] M. Schlosser, K. F. Christmann, *Justus Liebig's Ann. Chem.* 708, 1 (1967).
- [4] M. Schlosser, Huynh Ba Tuong, C. Tarchini, *Chimia* 31, 219 (1977).
- [5] Huynh Ba Tuong, M. Schlosser, unveröffentlicht; vgl. Dissertation Huynh Ba Tuong, Universität Lausanne 1976, S. 16–17.
- [6] M. Schlosser, D. Coffinet, *Synthesis* 1971, 380.
- [7] E. J. Corey, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 3523 (1970); M. Schlosser, K. F. Christmann, A. Piskala, D. Coffinet, *Synthesis* 1971, 29; M. Schlosser, D. Coffinet, *ibid.* 1972, 575; E. J. Corey, P. Ulrich, A. Venkateswarlu, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3231.
- [8] Bei derartigen Überlegungen ist eine Metalloxy-Gruppe wegen ihrer Neigung zur Solvation und, noch mehr, Aggregation als sehr sperriger Substituent zu betrachten.