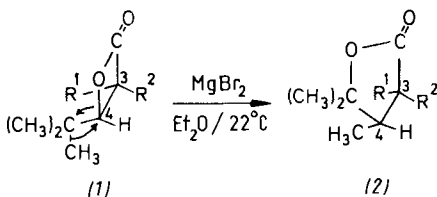


- [6] P. Cornford, *Biochem. J.* 91, 64 (1964).
 [7] P. Kammerer, Dissertation, Universität Stuttgart 1979.
 [8] Die Trennung von Desaminase und Cosynthase (Isomerase) gelingt an AH-Sepharose 4B mit 0.06 M Tris/HCl-Puffer, pH=7.2, + steigenden Mengen NaCl, wobei die Desaminase mit 0.2 M NaCl-Pufferlösungen und die Cosynthase mit 0.3 M NaCl-Pufferlösungen eluiert. G. Gunzer, Dissertation, Universität Stuttgart 1978.
 [9] Nach Abschluß vorliegender Untersuchungen berichteten A. R. Battersby, C. J. R. Fookes, G. W. J. Matcham, E. McDonald, K. E. Gustafson-Potter, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 316 sowie G. Burton, P. E. Fagerness, S. Hosozawa, P. M. Jordan, A. I. Scott, *ibid.* 1979, 202 über ^{13}C -NMR-Untersuchungen der enzymatischen Uroporphyrinogen-III-Bildung. Trotz unterschiedlicher Deutung der Befunde zeigen beide Arbeitsgruppen, daß das Endprodukt der Desaminase-Reaktion ein mit dem Bilan (3) nicht identisches Tetrapyrrol ist. Da (3) ein Substrat der „Porphobilinogenase“ (Desaminase + Cosynthase) ist (siehe oben), muß die Desaminase auf dem Weg (3) → Uro'gen III eine weitere Reaktion am Bilan (3) katalysieren.

Stereospezifische Synthese von γ -Lactonen durch dyotrope Wagner-Meerwein-Umlagerung

Von Johann Mulzer und Gisela Brüntrup^[*]

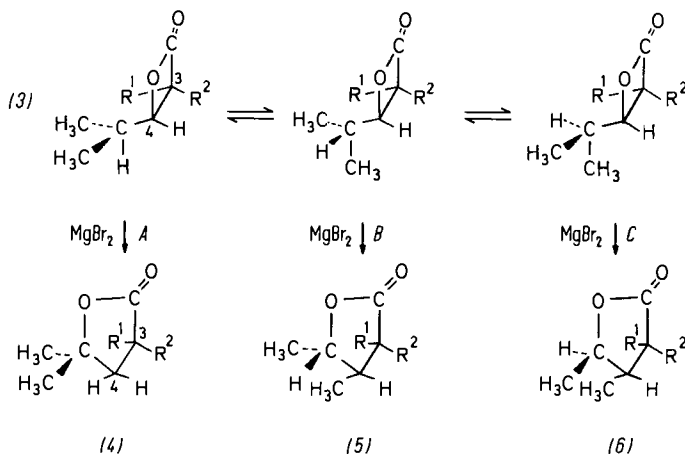
Das enorme Spannungsgefälle vom vier- zum fünfgliedrigen Ring (ca. 22 kcal mol⁻¹)^[1] und die daraus resultierende Triebkraft zur Ringerweiterung wurde bisher nur zur Synthese von Carbocyclen ausgiebig genutzt^[2]. Wir berichten hier über die durch etherisches MgBr₂ ausgelöste und formal nach dem Schema einer Wagner-Meerwein-Umlagerung^[3] ablaufende Ringerweiterung von 2-Oxetanonen (β -Lactonen) wie (1) und (3) zu 2-Oxolanonen (γ -Lactonen) wie (2) und (4)–(6). Diese Isomerisierung hat präparatives Interesse: 1. verläuft sie quantitativ, stereospezifisch und unter äußerst milden Bedingungen, 2. sind die benötigten β -Lactone über die 3-Hydroxycarbonsäuren aus Aldehyden und Carbonsäuren leicht sterisch rein darzustellen^[4], und 3. sind γ -Lactone in der Naturstoffchemie, der Synthese und der Analytik von erheblicher Bedeutung.



Schema 1. R¹, R² siehe Tabelle 1.

Den sterischen Ablauf der Umlagerung der 4-*tert*-Butyl- β -lactone (1) schildert Schema 1. Die wandernde CH₃-Gruppe und die sich lösende C—O-Bindung nehmen, wie bei Wagner-Meerwein-Umlagerungen oft zu beobachten^[3], *anti*-Position ein; dies führt dazu, daß die Konfiguration an der 3,4-Bindung unverändert bleibt. Dieselbe Stereospezifität beobachtet man auch bei den 4-Isopropyl- β -lactonen (3a) und (3b) (Schema 2). Hier sind jedoch zwei weitere Probleme zu lösen: 1. CH₃- oder H-Verschiebung, 2. Kontrolle über das neu entstehende Chiralitätszentrum. Die drei für (3a) und (3b) in Frage kommenden Reaktionswege A (H-Wanderung), B und C (CH₃-Wanderung) sind in Schema 2 gezeigt; der Anteil von A, B und C erweist sich als stark konfigurationsabhängig. Im *trans*-Derivat (3a) hat die Isopropylgruppe nahezu uneingeschränkte konformative Beweglichkeit. In diesem Fall ist die H-Wanderung bevorzugt (78% A). Im *cis*-Lacton (3b) hingegen behindern bei A und B die 3-Phenyl- und eine Isopropyl-Methylgruppe einander. Deshalb wird zu >98% (DC-Analyse) Weg C beschritten, d. h. nur (6b) gebil-

det. Bei dieser Umlagerung werden also drei Stereozentren im entstehenden γ -Lacton vollständig kontrolliert!



Schema 2. (a), R¹ = H, R² = C₆H₅; (4a):(5a):(6a) = 78:7:15. (b), R¹ = C₆H₅, R² = H; >98% (6b) (siehe auch Tabelle 1).

Tabelle 1. Dargestellte γ -Lactone vom Typ (2), (4), (5) und (6) [a].

Verb.	R ¹	R ²	Fp [°C] Kp [°C/Torr]	$\tilde{\nu}_{\text{C=O}}$ [cm ⁻¹]
(2a)	H	C ₆ H ₅	92–93	1765
(2b)	C ₆ H ₅	H	84–85	1770
(2c)	H	C(CH ₃) ₃	100–110/0.1	1765
(2d)	H	SC ₆ H ₅	150–160/0.1	1765
(2e)	H	OC ₆ H ₅	74–75	1765
(4a) [b]	H	C ₆ H ₅	50–51	1765
(5a) [b]	H	C ₆ H ₅	90–100/0.1	1770
(6a) [b]	H	C ₆ H ₅	90–100/0.1	1770
(6b)	C ₆ H ₅	H	90–100/0.1	1770

[a] Ausbeute 94–98%; alle Verbindungen ergaben korrekte CH-Analysen. Die Konfigurationszuordnung der γ -Lactone erfolgte ^1H -NMR-spektroskopisch; so gilt für *cis-trans*-isomere γ -Lactone stets: $J_{3,4 \text{ cis}} < J_{3,4 \text{ trans}}$ und $\tau_{\text{cis-4-CH}_3} > \tau_{\text{trans-4-CH}_3}$. Vgl. auch D. Sawostianoff, M. Pfau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1967, 4162. [b] Ausbeute (4a) + (5a) + (6a) = 97%.

Der bezüglich der C³—C⁴-Achse in allen Fällen stereochemisch eindeutige Ablauf der Ringerweiterung macht einen Wagner-Meerwein-Mechanismus über Carbenium-Ionen unwahrscheinlich, denn in diesem Fall sollte es bei den *cis*-Lactonen (1b) und (3b) zumindest teilweise zur Rotation um die C³—C⁴-Achse kommen. Wir nehmen daher an, daß Ringöffnung und Wanderung von CH₃ oder H im Sinne einer dyotropen Umlagerung^[5] gleichzeitig erfolgen. Gestützt wird diese Vermutung durch zwei experimentelle Befunde: 1. Setzt man (1a) mit einem Unterschub an Isopropylmagnesiumbromid um, so erhält man neben dem Grignard-Addukt an der Carbonylgruppe (5-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-4-phenyl-3-heptanon) auch beträchtliche Mengen (2a). Das im Schlenck-Gleichgewicht^[6] vorhandene MgBr₂ löst die Ringerweiterung von (1a) aus; träte dabei intermediär ein Carbenium-Ion auf, so müßte es von der Organometallspezies abgefangen werden. 2. Bei der Einwirkung von 1 Äquivalent MgBr₂ auf *cis*-3-Methyl-4-phenyl-2-oxetanon kann keine Ringerweiterung stattfinden; unter Decarboxylierung entsteht vielmehr quantitativ *trans*-1-Phenylpropen. Das hier offenbar gebildete Carbenium-Ion zerfällt unter Rotation und CO₂-Abspaltung, d. h. Reaktionen, die bei den ringerweiternden β -Lactonen nicht beobachtet werden.

Arbeitsvorschrift

1.00 g (4.90 mmol) (1a) werden in 10 ml wasserfreiem Ether unter Wasserkühlung und Rühren mit 1.55 ml (4.90 mmol) 3.2 M MgBr₂-Ether versetzt. Nach 5 min gibt man 10

[*] Dr. J. Mulzer, G. Brüntrup
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Karlstraße 23, D-8000 München 2

ml Wasser zu und isoliert aus der getrockneten Etherphase 98% kristallines (2a).

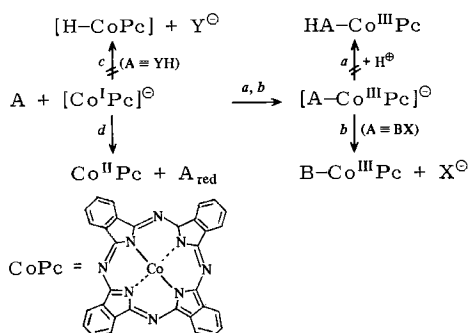
Eingegangen am 29. Juni 1979 [Z 306]

- [1] S. W. Benson: Thermochemical Kinetics. Wiley, New York 1968.
 [2] D. Seebach in Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie. Thieme, Stuttgart 1971, Bd. IV/4, S. 430ff. Zur Umlagerung Oxetan → Tetrahydrofuran siehe H. A. Carless, H. S. Trivedi, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 382. Eine H⁺-katalysierte Umlagerung β-Lacton → γ-Lacton beschreiben R. H. Hasek, E. U. Elam, US-Pat. 3 004 Q 989 (1961), Eastman Kodak.
 [3] Übersicht: Y. Pocker in P. de Mayo: Molecular Rearrangements. Interscience, New York 1963, Bd. 1, S. 1ff.
 [4] J. Mulzer, A. Pointner, A. Chucholowski, G. Brüntrup, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 52.
 [5] Dyotrope Wagner-Meerwein-Reaktionen waren bisher nicht bekannt. Zusammenfassung über dyotrope Umlagerungen: M. T. Reetz, Adv. Organomet. Chem. 16, 33 (1977).
 [6] E. C. Ashby, J. Laemmle, H. M. Neumann, J. Am. Chem. Soc. 94, 5421 (1972).

Vitamin-B₁₂-Modell Cobalt(II)-phthalocyanin-Anion: Selektivität bei Reaktionen mit Elektrophilen

Von Heiner Eckert und Annette Schier^[*]

Um Vitamin-B₁₂-katalysierte Reaktionen zu verstehen^[1,2] und um den Anwendungsbereich des Cobalt(II)-phthalocyanin-



Schema 1. Reaktionen der Verbindungen A mit dem Cobalt(II)-phthalocyanin-Anion. Einzelheiten siehe Tabelle 1.

Tabelle 1. Umsetzung von Li[CoIPc] mit Verbindungen A in Methanol oder Acetonitril bei 20 °C. Nur die Verbindungen (2a), (2b), (4a) und (4b) reagieren mit [CoIPc].

Verbindungen A	Reaktion	Solvens	Reaktionszeit	Rührzeit [h]	Oxid. von Co ^I + / -	A	Ausbeute [%] an isoliertem Material	Produkte	X oder A _{red}
Nr. Typ							Edukte [CoIPc] [a]	CoPc-Komplexe	
(1a) n-C ₇ H ₇ CHO	a	MeOH	[b]	144	-	68 [c]	99	0	-
(1b) C ₆ H ₅ CHO	a	MeOH	[b]	48	-	99 [d]	99	0	-
(1c) CH ₂ =CH COOC ₂ H ₅	a	MeOH	[b]	48	-	[e]	100	0	-
(1d) C ₆ H ₅ N-C-O	a	MeCN	[b]	48	-	(91) [f]	99	0	-
(1e) O=C=O	a	MeCN	[b]	960	-	-	93	0	-
(2a) BX p-CH ₃ C ₆ H ₄ COCl	b	MeCN	< 1 min	2	+	0	0	100 B Co ^{III} Pc	97 X [g]
(2b) BX (C ₆ H ₅ CO) ₂ O	b	MeCN	3 h	3-96	+	5-8 [h]	0	99 B Co ^{III} Pc	69-85 X ⁻ [i]
(2c) BX C ₆ H ₅ COOCH ₂ CH=CH ₂	b	MeOH	[b]	144	-	92	100	0	0
(2d) BX C ₆ H ₅ Cl	b	MeOH	[b]	288	-	87	96	0	0
(3a) YH C ₆ H ₅ OH	c	MeCN	[b]	4	-	100	100	-	0
(3b) YH (C ₂ H ₅ OCO) ₂ CH ₂	c	MeCN	[b]	120	-	71	100	-	0
(4a) C ₆ H ₅ NO ₂	d	MeOH	2 min	1.5	+	0	0	102 Co ^{II} Pc	(A _{red}) [j]
(4b) p-Cl C ₆ H ₄ NO	d	MeOH	20 h	72	+	0	0	98 Co ^{II} Pc	[k]
(4c) CH ₃ C-N	d	MeCN	[b]	720	-	[l]	98	0	0
Alkylhalogenide [5b]	(b)	MeOH	< 1 min bis 60 min	[5b]	+	0	0	[5b]	[5b]

[a] Nach Oxidation an Luft gravimetrisch als Co^{II}Pc. [b] Siehe Text. [c] Gravimetrisch als n-Butyraldehyd(2,4-dinitrophenylhydrazon) neben 17% 2-Ethyl-2-hexenal (2,4-dinitrophenylhydrazon). [d] Gravimetrisch als Benzaldehyd(2,4-dinitrophenylhydrazon). [e] Weder A noch Folgeprodukte davon wurden nachgewiesen. [f] 91% Isocyanursäuretriphényl-ester. [g] Volumetrisch nach Mohr. [h] Nach 3 h wurden 8%, nach 96 h 5% (2b) isoliert. [i] Gravimetrisch als Benzoesäure. [j] Produktgemisch, Hauptkomponente C₆H₅ NO (aus IR). [k] Reduktionsprodukte noch nicht aufgeklärt. [l] MeCN als Edukt und Lösungsmittel.

[*] Dr. H. Eckert, cand. chem. A. Schier
 Organisch-chemisches Institut der Technischen Universität München
 Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

anin-Anions [Co^IPc]⁻ als stabiles Reagens in der synthetischen Chemie zu ermitteln (Schutzgruppentechnik für die Peptid-^[3a] und β-Lactam-Antibiotica-Synthese^[3b], Zwischenprodukt bei der Herstellung von Blaufarbstoffen^[3c]), ist die Kenntnis der Selektivität dieses Anions gegenüber funktionellen Gruppen von Bedeutung. Die extrem hohe Reaktivität von Cobalt(II)-amin^[4] und dessen Modellverbindungen Cobalt(II)-oxim^[4] und [Co^IPc]^[5] gegenüber Alkylhalogeniden wird als „Supernucleophilie“ bezeichnet.

Wir fanden nun, daß sich das Cobalt(II)-phthalocyanin-Anion (als Lithiumsalz Li[Co^IPc]) bei der nucleophilen Substitution der Acylverbindungen (2a) und (2b) (Reaktion b) als Supernucleophil verhält, während nucleophile Additionen (Reaktion a) an Carbonylverbindungen (1), auch solchen mit kumulierten Doppelbindungen, nicht zu beobachten waren. Vinyl- und Arylhalogenide wie (2c) und (2d) werden nicht nucleophil substituiert (siehe Schema 1 und Tabelle 1).

(1a), (1b) und (1c) setzen sich nicht mit [Co^IPc]⁻ nach Reaktion a um, weder unter Standardbedingungen für Aldolkondensationen und Michael-Additionen noch bei 48 h Rückfluß in Methanol. Man kann die Aldehyde als 2,4-Dinitrophenylhydrazon zurückgewinnen; (1a) bildet in 144 h 17% des Aldolkondensationsprodukts. Es tritt unter allen diesen Bedingungen auch keine Cannizzaro-Reaktion auf – ein Hinweis auf die geringe Basizität des Supernucleophils [Co^IPc]⁻. Lediglich bei der Umsetzung von Benzaldehyd (1b) mit [Co^IPc]⁻ in 1,4-Butandiol (150–170 °C, 72 h) lassen sich 30% Benzylalkohol isolieren.

Ebenso unterbleibt die Addition (Reaktion a) an die kumulierten Doppelbindungen in Phenylisocyanat (1d) und Kohlendioxid (1e); (1d) trimerisiert quantitativ zu Isocyanursäuretriphényl-ester.

Im Gegensatz dazu reagiert [Co^IPc]⁻ mit p-Toluoylchlorid (2a) und Benzoesäureanhydrid (2b) sehr schnell, und zwar mit (2a) mindestens 10³mal schneller als mit (2b). Dieses Verhalten ist in Einklang mit den Basizitäten der Abgangsgruppen Chlorid bzw. Benzoat in einer Additions-Eli-

minierungs-Reaktion. Die acylierten Komplexe p-Toluoyl- bzw. Benzoyl-cobalt(III)-phthalocyanin (Typ B·Co^{III}Pc) sind durch Elementaranalysen und IR-Spektren