

Tabelle 1. ^1H - und ^{13}C -chemische Verschiebungen (δ -Werte bez. auf TMS) sowie $^1\text{J}_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten [Hz] von [2₄]Paracyclophantetraen (1), seinem Dianion (2) und seinem Tetraanion (3) [a]; [D_8]-Tetrahydrofuran, -80°C , Ionen als Lithiumsalze. Die ^1H -NMR-Signale (Singulets) wurden aufgrund der Ringstromeffekte sowie aufgrund der oberhalb von -20°C im Spektrum von (2) beobachteten Austauschverbreiterungen zugeordnet. Die Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale basiert auf selektiven ^1H -Entkopplungsexperimenten.

	Verb.	H-1 oder C-1	H-3 oder C-2	H-4 oder C-3	$\langle\delta\rangle$
$\delta(^1\text{H})$	(1)	6.48		7.37	7.37
	(2)	9.56		9.26	-7.07
	(3)	2.09 [b]		4.48 [b]	12.76
$\delta(^{13}\text{C})$	(1)	129.9	136.2	129.3	129.3 131.2
	(2)	108.8	119.8	123.9	116.5 117.3
	(3)	95.9 [b]	133.3	122.4 [b]	121.6 118.3
$^1\text{J}_{\text{CH}}$	(1)	154		158	158
	(2)	143		147	159

[a] Die Ermittlung der $^1\text{J}_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten von (3) wird durch die geringe Signaltrennung verhindert. [b] Die Zuordnung ist möglicherweise zu vertauschen.

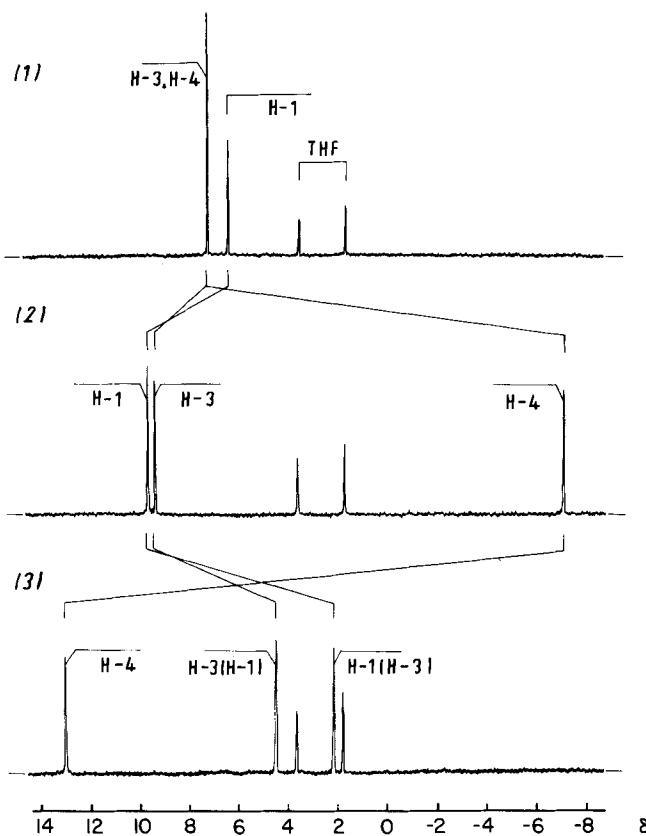


Abb. 1. ^1H -NMR-Spektren (90 MHz) von [2₄]Paracyclophantetraen (1), seinem Dianion (2) und seinem Tetraanion (3); [D_8]-Tetrahydrofuran, -80°C , Ionen als Lithiumsalze.

$^1\text{J}_{\text{CH}}$ für die Positionen 1 und 3 um ca. 11 Hz. Die analoge Kopplungskonstante für Position 4 bleibt hingegen nahezu unverändert und gibt keinerlei Hinweis auf die Existenz einer Überschüßladung in der inneren Schleife. Daß das Signal von C-4 in (2) trotzdem eine ausgeprägte Hochfeldverschiebung erfährt, wird man angesichts der Topologie der vorliegenden π -Systeme dem Einfluß des Ringstroms auf die Resonanz der Kohlenstoffkerne zuschreiben^[9]. So überrascht es auch nicht, daß die Hochfeldverschiebung des Schwerpunkts der ^{13}C -NMR-Signale beim Übergang von (1) zu (2) deutlich größer ist, als man es aufgrund der üblichen

Korrelation zwischen π -Ladungsdichte und chemischer Verschiebung erwartet.

Die genannten spektroskopischen Befunde beweisen also nicht nur die überraschende Entstehung einer peripheren Konjugation in den ionischen Cyclophansystemen, sondern zeigen auch, daß sich der 26π -Perimeter im Dianion bevorzugt unter Beteiligung der äußeren Schleifen der Benzoleinheiten bildet.

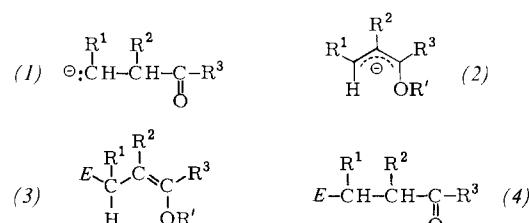
Eingegangen am 4. Februar 1980 [Z 518]

- [1] A. Ulman, J. Manassen, F. Frolov, D. Rabinovich, J. Am. Chem. Soc. 101, 7055 (1979).
- [2] P. George, Chem. Rev. 75, 85 (1975).
- [3] B. Thulin, O. Wennerström, Acta Chem. Scand. B 30, 369 (1976); K. Ankner, B. Lamm, B. Thulin, O. Wennerström, ibid. B 32, 155 (1978).
- [4] F. Gerson, W. Huber, O. Wennerström, Helv. Chim. Acta 61, 2763 (1978).
- [5] Daß bei der Protonierung von (3) – außer geringen Mengen der beiden konstitutionsisomeren Tetrahydrosysteme – vor allem das Dihydro- sowie das Octahydroprodukt entstehen, ist zwangsläufig durch eine Folge wechselnder Protonierungen und Elektronenübertragungen zu erklären. (3) reduziert dabei bereits gebildete hydrierte Spezies.
- [6] Die Rotation um die formalen Einfachbindungen innerhalb des Makrocyclus, die zu einem Austausch der magnetischen Umgebungen 3 und 4 führt, kann in (1) selbst bei -130°C nicht eingefroren werden. Während das ^1H -NMR-Spektrum des Dianions (2) oberhalb von -20°C eine Austauschverbreiterung der Signale von H-3 und H-4 (nicht von H-1) erkennen läßt und damit die genannte Konformationsumwandlung anzeigt, ist im Spektrum von (3) bis $+60^\circ\text{C}$ keinerlei Hinweis auf dynamische Prozesse zu finden.
- [7] H. A. Staab, F. Binnig, Tetrahedron Lett. 1964, 319; R. B. Du Vernet, O. Wennerström, J. Lawson, T. Otsubo, V. Boekelheide, J. Am. Chem. Soc. 100, 2457 (1978).
- [8] K. Müllen, Helv. Chim. Acta 61, 1296 (1978); L. A. Paquette, G. D. Ewing, S. Traynor, J. M. Gardlik, J. Am. Chem. Soc. 99, 6115 (1977).
- [9] H. O. Kalinowski, W. Lubosch, D. Seebach, Chem. Ber. 110, 3733 (1977); H. Günther, H. Schmickler, H. Königshofen, K. Recker, E. Vogel, Angew. Chem. 85, 261 (1973); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 12, 243 (1973).

Lithiierte N,N -Dialkylcarbamidsäure-allylester als Homoenolat-Äquivalente; Synthese geschützter 4-Oxoalkansäureester^[1]

Von Dieter Hoppe, Rudolf Hanko und Alfons Brönneke^[*]

Unter den Synthese-Äquivalenten für Homoenolat-Ionen (1) („Carbonyl-d³-Reagentien“^[1]) bieten O -substituierte 1-Hydroxyallyl-Anionen (2)^[2] die naheliegendste präparative Lösung^[3,4]. Sie werden im allgemeinen von Elektrophilen E ambidoselektiv^[5] in γ -Position angegriffen; die resultierenden Enolether (3) lassen sich zu den β -substituierten Carbonylverbindungen (4) hydrolysieren.



Bisher wurden insbesondere Anionen (2) von Allylalkyl- und Allyl(trialkylsilyl)ethern ($\text{R}'=\text{Alkyl}$, SiMe_3 oder SiEt_3)^[2] genutzt; jedoch ist ihr Anwendungsbereich (bei Abwesenheit anderer elektronenziehender Gruppen) wegen ungenügender Acidität von α - und γ -alkylsubstituierten Allyl-ethern^[2b] auf die Derivate (2), $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{H}$, begrenzt. Wir

[*] Priv.-Doz. Dr. D. Hoppe, cand. chem. R. Hanko, cand. chem. A. Brönneke
Organisch-Chemisches Institut der Universität
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

[**] Metallierte Stickstoff-Derivate der Kohlensäure in der organischen Synthese. 18. Mitteilung. – 17. Mitteilung: D. Hoppe, R. Follmann, Justus Liebigs Ann. Chem., im Druck.

fanden nun, daß *N,N*-Dialkylcarbamoylgruppen in den Estern (7) die kinetische Acidität α -ständiger Protonen durch Chelatisierung so weit erhöhen^[6], daß sich auch alkylsubstituierte Allyl-Derivate wie (7d) und (7f) (Tabelle 1) deprotonieren lassen.

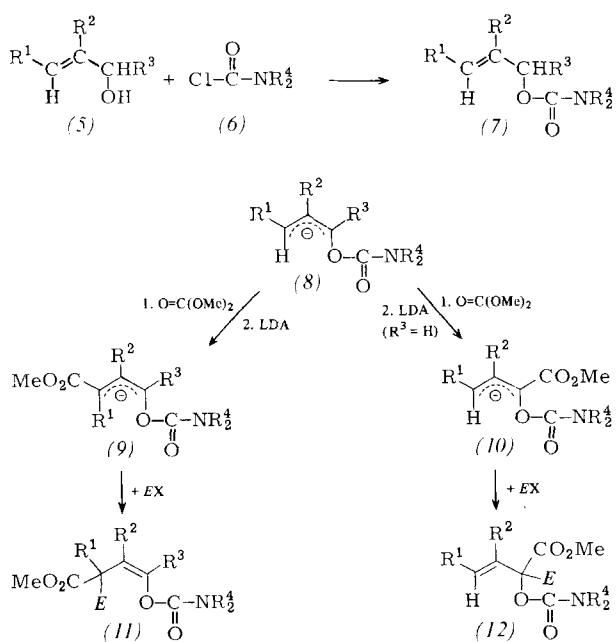


Tabelle 1. Aus Allylestern (7) synthetisierte 3-Alkensäureester (11) und (12).

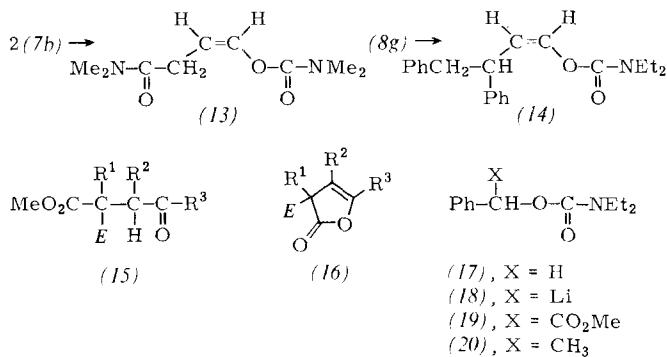
Edukt Kp [°C/Torr]	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	EX	t [h]	Produkt	Ausb. [a] [%]	(11): (12) [b] γ:α
(7a) 87-88/20	H	H	H	Et	PhCH_2Br	1	(11a)	51	95: 5
(7b) 58-60/10	H	H	H	Me	PhCH_2Br	0.5	(11b) + (12b)	54 [c]	78:22
(7c) 82-84/10	H	H	H	iPr	PhCH_2Br	8	(11c)	63	97: <3
(7a) 95-96/15	H	H	H	Et	MeI	1	(11d)	70	95: 5
(7d) 80-83/9	Me	H	H	Et	PhCH_2Br	3	(11e) + (12e)	75 [c]	47:53
(7e) 85-88/12	H	Me	H	Et	PhCH_2Br	1	(11f) + (12f)	77 [c]	85:15
(7f) 110-113/0.15	H	H	Me	Et	PhCH_2Br	3	(11g)	79	97: <3 [d]
(7g)	Ph	H	H	Et	MeI	3	(11h)	76	97: <3 [d]
					HOAc	3	(11i)	65	97: <3 [d]

[a] Isoliertes Produkt (11). [b] ¹H-NMR-spektroskopisch ermittelt. [c] Ausbeute an Gemisch (12) + (11). [d] E in (12) = R³.

Die *N,N*-Dialkylcarbamidsäure-allylester (7), erhalten aus den Allylalkoholen (5) und den Säurechloriden (6), wurden bei -70°C in Gegenwart von 3 Äquivalenten Dimethylcarbonat mit 2.1 Äquivalenten Lithiumdiisopropylamid (LDA) und anschließend mit einem Elektrophil EX umgesetzt. Die Aufarbeitung ergab Z-4-Carbamoyloxy-3-butensäureester (11)^[7,8] neben (meist) geringen Mengen der Isomeren (12) (siehe Tabelle 1).

Zwischenstufen auf dem Wege von (7) zu (11) sind die Allyl-Anionen (8) und (9), die jeweils mit hoher Selektivität^[5] reagieren. Lediglich der Crotylester (7d) sowie *N,N*-Dimethylcarbamidsäureester, z. B. (7b), ergeben über die Anionen (10) einen erheblichen Anteil der α -Addukte (12) (Tabelle 1). Wie an (7c) geprüft, bewirkt die sperrige *N,N*-Diisopropylcarbamoyl-Gruppe eine weitere Steigerung der Regioselektivität.

(7b) reagiert bei Abwesenheit eines Aßfängers bei der Metallierung unter „Selbstkondensation“^[10] zum Butensäure-



amid (13)^[7] (Ausbeute 40%), hingegen erwies sich das Anion (8g) bei -78°C als stabil und konnte mit Benzylbromid als Enolester (14)^[7] abgesangen werden (Ausbeute 60%).

Die hier beschriebene Methode bietet im Eintopf-Verfahren einen flexiblen Zugang zu unmittelbaren Vorstufen für 4-Oxoalkansäureester (15) und 3-Buten-4-olide (16)^[9]. Das hier demonstrierte Prinzip – der Schutz von Hydroxygruppen als Carbamidsäureester unter gleichzeitiger Erhöhung der CH-Acidität – bewährt sich auch bei der Erzeugung anderer α -Alkoxy-carbanionen. So ergibt der Benzylester (17) die Lithium-Verbindung (18), die wir mit Dimethylcarbonat als (19)^[7] und mit Methyljodid als (20)^[7] (Ausbeute 94 bzw. 90%) abfingen.

Arbeitsvorschrift

Die Ester (7) bereitet man aus (5) mit 1.05 Äquiv. (6) und 1.6 Äquiv. Pyridin (10 h bei 90°C) ohne Solvens unter N_2 , gefolgt von der üblichen sauren wäßrigen und destillativen Aufarbeitung.

Z-4-Diethylcarbamoyloxy-2-methyl-3-butensäure-methylester (11d): Zu 10.5 mmol LDA in 40 ml Tetrahydrofuran (THF)/n-Hexan (4:1) unter N_2 werden bei -78°C 1.35 g (15.0 mmol) methanolfreies Dimethylcarbonat gegeben; dann werden in 10 min 0.79 g (5.0 mmol) (7a) durch eine CO_2 -gekühlte Kanüle injiziert. Man röhrt bei -78°C bis zum vollständigen Verbrauch von (7a) (DC-Kontrolle, $t = 1$ h) und fügt dann 0.78 g (5.5 mmol) Methyljodid in 3 ml THF hinzu. Nach 5 h bei -78°C wird noch 1 h bei -20°C gerührt, mit 0.90 g (15.0 mmol) Eisessig neutralisiert und nach dem Abziehen des Solvens im Vakuum wie üblich wäßrig aufgearbeitet (mit Ether). Im Rohprodukt lassen sich 5%

(12d) (¹H-NMR: $\delta = 5.8$; 4-H₂) nachweisen. Chromatographie über 200 g Kieselgel (neutral, 40–63 μ m, 2.5 bar) mit Ether/Petrolether (1:5) ergibt 0.804 g (70%) (11d) mit $R_F = 0.50$ (1:1) [(12d): 0.46]; IR (Film): 1730 (O—C=O), 1715 (N—C=O), 1665 cm^{-1} (C=C); ¹H-NMR (CCl₄): $\delta = 6.98$ (dd, $J_{\text{cis}} = 6.5$ Hz, 4-H); 4.75 (dd, $J = 6.5$ und 9 Hz; 3-H), 3.60 (s, OCH₃), 3.3 (m, 5H; NCH₂ und 2-H), 1.25 (d, $J = 7$ Hz, 2-CH₃), 1.2 (m, NCH₂CH₃).

Ein eingegangen am 15. Februar 1980 [Z 519]

- [1] Vgl. D. Seebach, Angew. Chem. 91, 259 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 239 (1979).
 [2] a) D. A. Evans, G. C. Andrews, H. Buckwalter, J. Am. Chem. Soc. 96, 5560 (1974); b) W. C. Still, T. L. Macdonald, ibid. 96, 5561 (1974); J. Org. Chem. 41, 3620 (1976); c) J. Hartmann, R. Muthukrishnan, M. Schlosser, Helv. Chim. Acta 57, 2261 (1974); d) W. Oppolzer, R. L. Snowden, Tetrahedron Lett. 1976, 4187; e) A. P. Kozikowski, K. Isobe, ibid. 1979, 833; f) H. J. Reich, R. E. Olson, M. C. Clark, J. Am. Chem. Soc. 102, 1424 (1980), zit. Lit.
 [3] Andere Homoenoat-Äquivalente vgl. [1] sowie D. A. Evans, J. M. Takacs, K. M. Hurst, J. Am. Chem. Soc. 101, 371 (1979).
 [4] Neuere Beispiele vgl. a) M. Pohmakot, K.-H. Geiss, D. Seebach, Chem. Ber. 112, 1420 (1979); b) A. Hosomi, H. Hashimoto, H. Sakurai, J. Org. Chem. 43, 2551 (1978); c) T. Hassel, D. Seebach, Angew. Chem. 91, 427 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 399 (1979).
 [5] Vgl. dazu R. Gompper, H.-U. Wagner, Angew. Chem. 88, 389 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 321 (1976).
 [6] D. Hoppe, L. Beckmann, R. Follmann, Angew. Chem. 92, 305 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 303 (1980).
 [7] Die Verbindungen lagen analysenrein (C, H $\pm 0.3\%$) vor. IR- und ¹H-NMR-Spektren belegen Konstitution und Konfiguration.
 [8] Aufgrund der Allylkopplung 3-H/4-CH₃ ist bei den Verbindungen (11g-i) die Z-Konfiguration wahrscheinlich.
 [9] Übersicht: Y. S. Rao, Chem. Rev. 76, 625 (1976).
 [10] Anmerkung bei der Korrektur (18. Juli 1980): Metallierung der Ester (7) mit n-Butyllithium in Diethylether/Tetramethylethylendiamin bei -78°C führt zu haltbaren Lösungen der Anionen (8).

(6R,7R)-(-)-7-Hydroxy-3-oxabicyclo[4.3.0]non-1-en-9-on, ein leicht zugängliches und vielseitig verwendbares Zwischenprodukt

Von Klaus Weinges, Herbert von der Eltz und Dao Tran-Viet^[*]

Professor Matthias Seefelder zum 60. Geburtstag gewidmet

Aus Hexaacetyl-dihydrocatalpol (1) erhielten wir in zwei Reaktionsschritten ohne zeitraubende Trennungen das kristalline (6R,7R)-(-)-7-Hydroxy-3-oxabicyclo[4.3.0]non-1-en-9-on (3). (3), ein Ketoenoether, ist sehr reaktiv und interessiert als optisch aktive Schlüsselverbindung sowohl für die korrelative Konfigurationsermittlung der Iridoid-Monoterpenen als auch für die Synthese von Naturstoffen, insbesondere von Prostanoiden^[11].

Die Ausgangsverbindung (1) wird in fast quantitativer Ausbeute durch Acetylierung und anschließende katalytische Hydrierung aus Catalpol hergestellt, das im 100 g-Maßstab aus einer leicht erhältlichen Droge isoliert werden kann^[2]. Durch LiAlH₄-Reduktion in Tetrahydrofuran entsteht aus (1) in einer regioselektiven Epoxid-Aufspaltung das amorphe Produkt (2), dessen Konstitution durch analytische und spektroskopische Untersuchungen seines kristallinen Heptaacetats bewiesen wird (siehe Tabelle 1). Die Reaktion (1) \rightarrow (2) läßt sich auf alle anderen acetylierten Epoxy-iridoid-glucoside (z. B. Pentaacetyl-unedosid, Antirrhinosid und -procumbid) und ihre Dihydro-Derivate übertragen (70–85% Ausbeute).

[*] Prof. Dr. K. Weinges, Dipl.-Chem. Dipl.-Biol. H. von der Eltz und Dipl.-Chem. D. Tran-Viet
 Organisch-chemisches Institut der Universität
 Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg 1

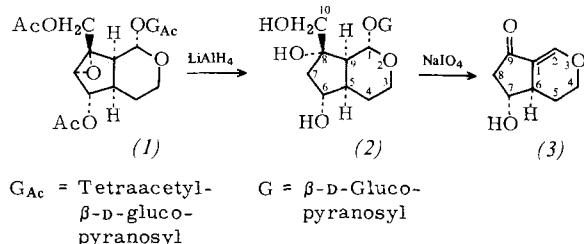


Tabelle 1. Einige physikalische Eigenschaften von (2)-Heptaacetat und (3).

- (2)-Heptaacetat: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.80$ (s; 1H, H-1), 5.27–4.80 (m; 6H, H-6, H-10, H-1' bis H-4'), 4.42 (d, $^2J = 12.5$ Hz; 1H, H-10), 4.40 (d, $^2J = 12.5$ Hz; 1H, H-6'), 4.12 (m; 1H, H-6'), ≈ 3.76 (m; 1H, H-5'), ≈ 3.65 (m; 2H, H-3), 2.71 (d, $^3J = 7.5$ Hz; 1H, H-9), ≈ 2.52 (m; 1H, H-5), ≈ 2.40 (m; 1H, H-7), 2.28 (d, $^2J = 16.0$ Hz; 1H, H-7), 2.1–2.0 (7 s; 21H, CH₃CO), ≈ 1.6 (m; 1H, H-4), ≈ 1.3 (m; 1H, H-4'); ¹³C-NMR (75.46 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.66$ –169.02 (6s; 7 COCH₃), 96.01 (d; C-1'), 93.86 (d; C-1), 88.25 (s; C-8), 77.38 (d; C-6), 73.39 (d; C-3'), 72.29 (d; C-5'), 71.42 (d; C-2'), 68.72 (d; C-4'), 65.40 (t; C-10), 62.10 (t; C-6'), 57.59 (s; C-3), 49.22 (d; C-9), 41.70 (t; C-7), 40.26 (d; C-5), 24.17 (t; C-4), 21.18–20.58 (5q; 7 CH₃CO);
 (3): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.47$ (d, $^4J = 2.4$ Hz; 1H, H-2), 4.40 (m, $^2J = 11.4$ Hz; 1H, H-4), ≈ 3.96 (m; 2H, H-4, H-7), 3.03 (s; 1H, OH), 2.64 (m, $^2J = 17.3$ Hz; 2H, H-6, H-8), 2.41 (m; 2H, H-5, H-8), 1.52 (m; 1H, H-5); ¹³C-NMR (22.63 MHz, CDCl₃): $\delta = 200.66$ (s; C-9), 150.71 (d; C-2), 115.92 (s; C-1), 74.82 (d; C-7), 67.26 (t; C-4), 47.95 (t; C-8), 42.18 (d; C-6), 25.62 (t; C-5); MS: $m/e = 154$ (M⁺, ber. 154.0630, gef. 154.0625); 136 (C₈H₈O₂), 110 (C₈H₈O₂), 82 (C₅H₆O)

Durch wässrige Natriumperiodat-Lösung wird bei den Iridoidglucosiden im Gegensatz zu anderen Glucosiden auch die Glucosid-Bindung gespalten, so daß neben den Carbonsäuren die Aglykone erhalten werden. Die Methode hat gegenüber der säurekatalysierten Glucosid-Spaltung den Vorteil, daß die Aglykone direkt nach Sättigung mit Natriumhydrogencarbonat aus der schwach alkalischen Lösung isoliert werden können und nicht von der sonst entstehenden Glucose abgetrennt werden müssen. Das Kohlenstoffgerüst der Iridoide bleibt bei dieser Reaktion selbstverständlich nur dann erhalten, wenn der Cyclopentanring keine vicinalen Hydroxygruppen enthält. Bei der Periodat-Spaltung von (2) wird beim Sättigen der Reaktionslösung mit Natriumhydrogencarbonat Wasser eliminiert, so daß man nicht das Aglykon, sondern (3) erhält (siehe Tabelle 1). Die Konfiguration an C-6/7 von (3) ist durch die des Catalpols festgelegt und entspricht der Konfiguration an C-11/12 der Prostaglandine, so daß deren Partialsynthese aus (3) ohne Racematspaltung möglich ist^[11].

Arbeitsvorschrift

6,8-Dihydroxy-8-(hydroxymethyl)-1-iridanyl-1'- β -D-glucopyranosid^[31] (2): Zu einer Suspension von 7.4 g (195 mmol) LiAlH₄ in 1000 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) werden portionsweise 18.4 g (30 mmol) Hexaacetyl-dihydrocatalpol (1) ($F_p = 155$ –156 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{D}^{20} = -69.3$ ($c = 2$ g/100 ml CHCl₃)) gegeben und 4 h unter Rühren und Rückfluß gekocht. Das überschüssige LiAlH₄ wird mit Essigester und Wasser zerstellt. Nach Einleiten von CO₂ wird von anorganischen Salzen abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit Wasser gewaschen. Das THF wird im Vakuum bei 40 $^\circ\text{C}$ Badtemperatur abgedampft und die wässrige Lösung mit 50 g Aktivkohle 3 h auf 80 $^\circ\text{C}$ erwärmt. Nach dem Dekantieren von der abgesetzten Kohle wird die Lösung noch zweimal mit je 50 g Aktivkohle behandelt. Das DC zeigt, daß kein (2) mehr in der wässrigen Lösung vorhanden ist. Die Kohle wird abgesaugt und mit Wasser so lange gewaschen, bis keine anorganischen Salze mehr nachzuweisen sind. Nach dem Trocknen der Kohle an der Luft wird sie mehrmals mit 95proz. Ethanol 10 min in der Stedehitze extrahiert. Die gesammelten Filtrate werden im Vakuum eingedampft; Aus-