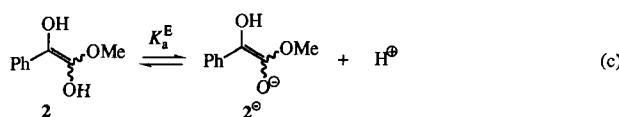
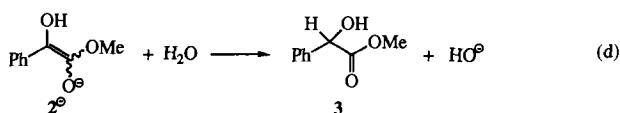


delsäure sehr ähnlich^[8]. Die Sättigung der Basenkatalyse im Bereich von $[H^{\oplus}] = 10^{-6}$ bis 10^{-7} M ist die Folge der Ionisierung von Enol 2 als Sauerstoffsäure zum Enolat-Ion 2^{\ominus} [Gl. (c)], und die kinetischen Daten in diesem Bereich sowie



eine spektrophotometrische Titrationskurve^[19] liefern übereinstimmend die Säurekonstante $pK_a^E = 6.45 \pm 0.14$; auch dieser Wert ähnelt demjenigen für die erste Dissoziation des Enols der Mandelsäure ($pK_a^E = 6.62 \pm 0.07$)^[18]. Der flache Bereich der Kurve unterhalb $[H^+] = 10^{-7} \text{ M}$ entspricht der Ketonisierung durch Reaktion des Anions 2^\ominus mit Wasser [Gl. (d)]. Vergleicht man die in diesem Bereich in H_2O oder



in D₂O gemessenen Geschwindigkeitskonstanten, ergibt sich ein Isotopeneffekt von $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 7.5$, entsprechend der Erwartung für eine solche Reaktion. Ähnliche Werte wurden auch für andere Enole gefunden, beispielsweise $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 6.9$ (Enol der Mandelsäure)^[19] und $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 7.5$ (Enol von Isobutyrophenon)^[10].

Das längerlebige der beiden Zwischenprodukte, die bei der Blitzlichtphotolyse von **4** in wäßriger Lösung entstehen, ist das Enol **2** des Mandelsäuremethylesters **3**, das kürzerlebige wahrscheinlich das Carben **1**. Das Absorptionspektrum des kürzerlebigen Zwischenprodukts in wäßriger Lösung ($\lambda_{\max} \approx 275$ nm, Abb. 1, Kurve a) gleicht demjenigen, das früher für **1** in Freon 113 veröffentlicht wurde^[4]. Im Gegensatz zu dieser Arbeit beobachteten wir jedoch keinen Einfluß von Sauerstoff auf die Zerfallsgeschwindigkeit von **1** und auch nicht die Bildung des Carbonyloxids bei der Reaktion von **1** mit Sauerstoff^[4]. Dieses unterschiedliche Verhalten in Freon 113 und in wäßriger Lösung ist wohl auf die relativ geringe Löslichkeit von Sauerstoff in Wasser oder auf eine Verschiebung des Singulett-Triplett-Gleichgewichts des Carbens zu gunsten des Singulett-Zustandes in wäßriger Lösung zurückzuführen^[11].

Die Hydratisierung von Carben **1** zum Enol **2** wird ebenfalls durch Säuren und durch Basen katalysiert, und beide

Katalysen sind wiederum allgemeiner Art. Die Reaktionsgeschwindigkeit für die vom Lösungsmittel abgeleiteten katalytischen Spezies ist in Abbildung 2, Kurve b, dargestellt. Die katalytischen Koeffizienten für allgemeine Basen folgen der Brønsted-Beziehung mit einem Exponenten β von nur 0,2, und der Isotopeneffekt für die Katalyse durch H_3O^+ in H_2O/D_2O beträgt $k_H/k_D = 1.3$. Diese Resultate entsprechen in etwa denjenigen der Hydratisierung einfacher Carbonylverbindungen^[12], und dies impliziert eine nicht unerwartete, mechanistische Ähnlichkeit zwischen den beiden Hydratisierungsreaktionen. Die Hydratisierung des Carbens wird momentan untersucht.

Eingegangen am 5. April 1991 [Z 4554]

CAS-Registry-Nummern:

CAS-Registry Number(s):
1, 16904-42-0; **2**, 135943-37-2; **2^θ**, 135943-38-3; **4**, 22979-35-7; D, 7782-39-0;
H₂O, 7732-18-5.

- [1] T. L. Gilchrist, C. W. Rees: *Carbenes and Nitrenes*, Nelson, London 1969, S. 72–75.
 - [2] W. Kirmse: *Carbene Chemistry*, 2nd Ed., Academic, New York 1971, S. 423–430.
 - [3] W. Kirmse, K. Loosen, H.-D. Sluma, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 5935; M. Regitz (Hrsg.): *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4th Ed., Vol. E19b, *Carbene(oide), Carbene*, 1989; H. Tomioka, K. Hirai, K. Tabayashi, S. Murata, Y. Izawa, S. Inakaki, T. Okajima, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 7692.
 - [4] Y. Fujiwara, Y. Tanimoto, M. Itoh, K. Hirai, H. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 1942.
 - [5] E. Ciganek, *J. Org. Chem.* **35** (1970) 862.
 - [6] P. Haspra, A. Suter, J. Wirz, *Angew. Chem.* **91** (1979) 652; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18** (1979) 617.
 - [7] J. R. Keeffe, A. J. Kresge in Z. Rappoport (Hrsg.): *The Chemistry of Enols*, Wiley, New York 1990, Kapitel 7.
 - [8] Y. Chiang, A. J. Kresge, P. Pruszynski, N. P. Schepp, J. Wirz, *Angew. Chem.* **102** (1990) 810; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29** (1990) 792.
 - [9] N. P. Schepp, unveröffentlichte Ergebnisse.
 - [10] Y. Chiang, A. J. Kresge, P. A. Walsh, Z. *Naturforsch. A* **44** (1989) 406.
 - [11] E. V. Sitzmann, J. Langan, K. B. Eisenthal, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 1868.
 - [12] R. P. Bell, *Adv. Phys. Org. Chem.* **4** (1966) 1; L. H. Funderburk, W. P. Aldwin, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 5444; P. Sorenson, W. P. Jencks, *ibid.* **100** (1978) 4675.

Einfluß der Oxido-Orientierung auf die Stereochemie der anionischen Oxy-Cope-Umlagerung **

Von *Leo A. Paquette** und *George D. Maynard*

Professor Horst Prinzbach zum 60. Geburtstag gewidmet

Die anionisch beschleunigte Oxy-Cope-Umlagerung^[1] ist bekannt dafür, daß sie über einen hochdissoziativen Übergangszustand mit einer erheblich geschwächten C3-C4-Bindung abläuft^[2]. Zwar sind Sesselkonformationen bevorzugt^[3], wenn allerdings strukturelle Einschränkungen das Durchlaufen einer Bootkonformation erfordern, wird die [3,3]sigmatrope Umlagerung nicht verhindert^[4]. Trotz vieler Anwendungen dieser nützlichen Reaktion in der Synthese^[5] ist wenig über die Faktoren bekannt, die die Orientierung der Oxidogruppe im Übergangszustand^[6] bestimmen und über die Bedeutung dieser Orientierung für die Chiralitätsübertragung^[6, 7]. In mehreren gut dokumentierten Fällen nehmen

[*] Prof. Dr. L. A. Paquette, Dr. G. D. Maynard
Evans Chemical Laboratories, The Ohio State University
Columbus, OH 43210 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation gefördert. G. D. M. war Ohio State Fellow (1986–1987), National Need Fellow (1988–1989) und American Chemical Society Organic Division Fellow (1989–1990).

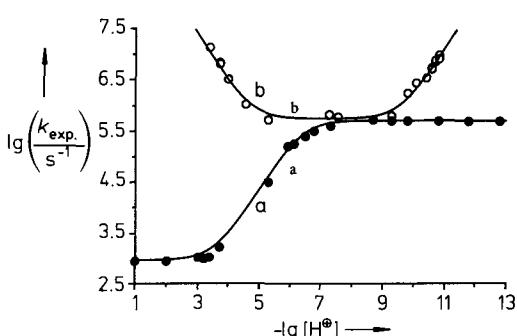
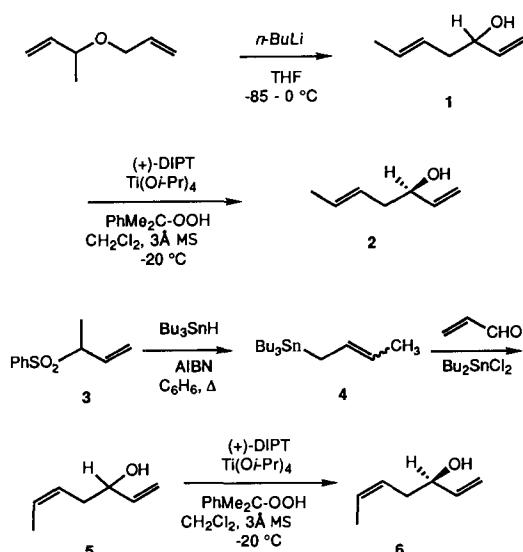


Abb. 2. Verlauf der Reaktionsgeschwindigkeit für a) die Ketonisierung von **2** und b) die Hydratisierung von **1** in wäßriger Lösung bei 25°C, Ionenstärke $I = 0.10\text{ M}$. Daten im pH-Bereich von 4 bis 11 wurden anhand von Messungen mit HOAc- , $\text{H}_2\text{PO}_4^{\ominus}$, NH_4^{\oplus} , HCO_3^{\ominus} und $\text{Et}_3\text{NH}^{\oplus}$ -Puffern durch Extrapolation auf Pufferkonzentration null erhalten.

die Oxidogruppen bei sesselförmigen Übergangszuständen sowohl die pseudoäquatoriale^[6a, 8] als auch die pseudoaxiale^[9] Position ein. Um jedoch die Bedeutung der Stellung der Oxidogruppen für die stereochemische Kontrolle dieser Reaktion zu prüfen, sollten andere sterische Einflüsse ausgeschlossen oder zumindest klar definiert sein.

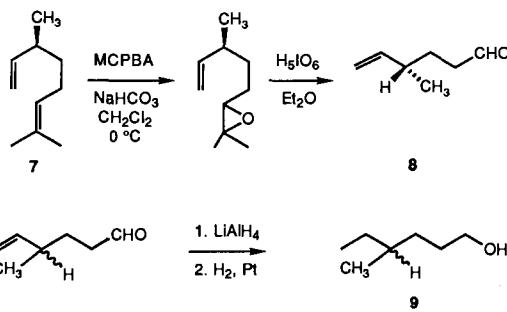
In ungesättigten Alkoholen mit nur einem chiralen Zentrum und ohne Merkmale, die eine π -faciale Selektivität hervorrufen, wird der Energieunterschied zwischen den Übergangszuständen nur durch die Orientierung der Oxidogruppe bestimmt. Wenn der Alkohol enantiomerenrein ist, kann man aus der absoluten Konfiguration des neu entstandenen stereogenen Zentrums im Produkt direkt auf die Orientierung der Oxidogruppe im Übergangszustand schließen. Diese Kriterien erfüllen die Alkohole **2** und **6** (Schema 1).



Schema 1. DIPT = Diisopropyltartrat, MS = Molekularsieb, AIBN = Azobisisobutyronitril.

Basen-induzierte Kondensation von racemischem 3-Buten-2-ol mit Allylbromid und eine [2,3]-Wittig-Umlagerung des Produkts lieferte in 89 % Ausbeute (*E*)-1,5-Heptadien-3-ol **1** verunreinigt mit 2–5 % des (*Z*)-Isomers^[10]. Eine anschließende kinetische Racematspaltung nach Sharpless et al.^[11] ergab enantiomerenreines **2** ($[\alpha]_D^{25} + 3.4$ ($c = 3.4$, CHCl_3)), wie die Analyse des Mosher-Esters^[12] zeigte. Der beste Weg zu **5** beginnt mit einer radikalischen allylischen Stannylierung^[13] von 3-(Phenylsulfonyl)-1-buten **3** zu **4**, das mit Acrolein in Gegenwart von 2.5 Äquivalenten Di-*n*-butylzinn-dichlorid gekuppelt wird. Durch eine analoge kinetische Racematspaltung erhielt man enantiomerenreines **6** ($[\alpha]_D^{25} + 2.0$ ($c = 3.4$, CHCl_3)).

Die Einwirkung von KH und [18]Krone-6 auf **2** und **6** bei 50 °C in Tetrahydrofuran (THF) oder Dimethoxyethan (DME) initiiert die Oxy-Cope-Umlagerung; die Produkte (*R*)-**8** und (*S*)-**8** müssen mit Methanol bei –78 °C abgefangen werden. Obgleich die reinen (*R*)- und (*S*)-Enantiomere von 4-Methyl-5-hexenal **8** schon früher synthetisiert wurden^[14], waren keine Drehwerte bekannt. Wir stellten reines (*S*)-**8** ($[\alpha]_D^{25} + 14.4$ ($c = 3.6$, CHCl_3)) aus *S*-(+)-Citronellen **7** her (Schema 2 oben). Dieses ermöglichte eine genaue Bestimmung der Anteile der Reaktionswege der Kaliumalkoxide von **2** und **6**. Eine unabhängige Überprüfung dieser Daten wurde durch Hydridreduktion der Aldehyde^[15], Hydrierung der ungesättigten Alkohole und Mosher-Ester-Analyse der Produkte **9** möglich (Schema 2 unten). Die



Schema 2. MCPBA = meta-Chlorperbenzoësäure.

Übereinstimmung der nach den beiden Methoden erhaltenen Daten ist sehr gut (Tabelle 1).

Um die Möglichkeit auszuschließen, daß die intermedien Kaliumenolate eine partielle Racemisierung durch reversible allylische Deprotonierung erfahren (möglicherweise beschleunigt durch eine benachbarte Oxidogruppe), wurde (*S*)-**8** mit KH (8 Äquiv.) und [18]Krone-6 (3 Äquiv.) in wasserfreiem THF unter Argon 8 h bei 50 °C erhitzt. Es wurde wie zuvor isoliert und das „Produkt“ in **9** umgewandelt. Da die optische Reinheit dieser Probe die gleiche war wie die von unbehandeltem **8**, werden die Enantiomerenverhältnisse nicht durch nachträgliche Epimerisierung dieses Typs beeinflußt.

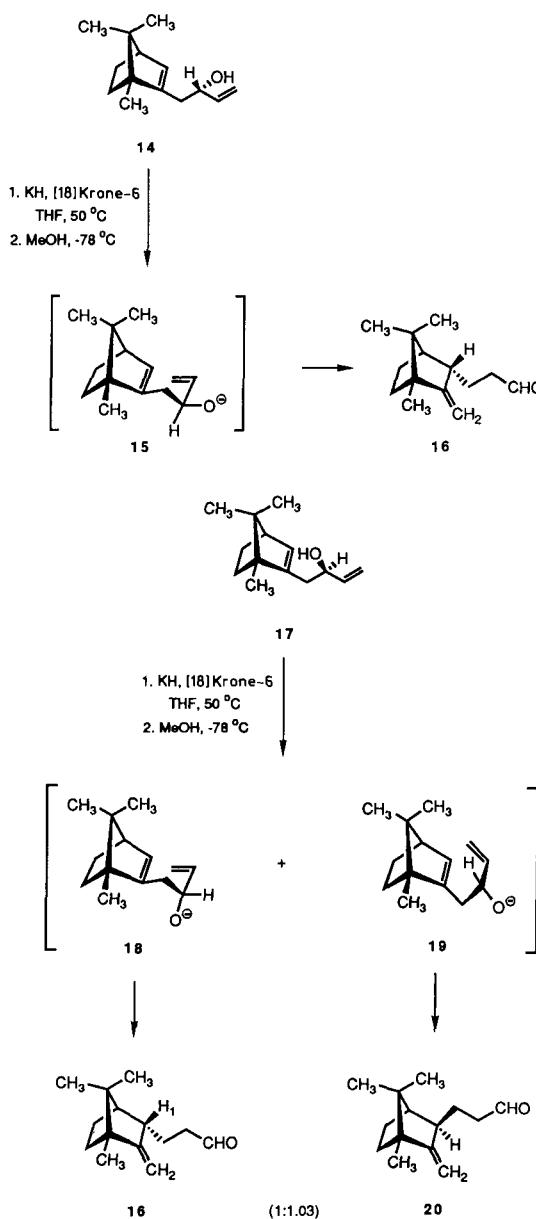
Tabelle 1. Ergebnisse der anionischen Oxy-Cope Umlagerungen von **2** und **6**.

Solvans	Ausb. [%][a]	$[\alpha]_D^{25}$ [b]	Anteil an 10	
			nach $[\alpha]_D$	nach Mosher-Ester von 9
THF	69	+ 4.0	64	61
DME	92	+ 3.7	63	61
6				
Solvans	Ausb. [%][a]	$[\alpha]_D^{25}$ [b]	Anteil an 12 [%]	
			nach $[\alpha]_D$	nach Mosher-Ester von 9
THF	78	– 2.7	59	57
DME	98	– 2.5	59	55
C ₆ H ₆	83	– 2.4	58	55

[a] Mittelwert aus zwei gaschromatographisch bestimmten Ausbeuten. [b] Bestimmt an Proben, die durch préparative Gaschromatographie gereinigt wurden.

Die Arbeitshypothese, daß [3,3]-sigmatrope Umlagerungen bei *acyclischen* Systemen über sessel- und nicht über bootförmige Übergangszustände verlaufen, ist wegen der sehr unterschiedlichen Energiedifferenzen^[16] zur Routine geworden^[6c, 17]. Obgleich keine Zweideutigkeit für **2** und **6**

zu erwarten ist, führen die entsprechenden Sessel-Übergangszustände **10**–**13** zu Paaren von (*E*)- bzw. (*Z*)-Enolaten. Beide unterscheiden sich in der absoluten Konfiguration und sollten enantiomerenrein sein, falls nicht anschließend eine Isomerisierung bezüglich des stereogenen Zentrums oder der Enolat-Doppelbindung stattfindet. Die Kenntnis der absoluten Konfiguration und der (*E/Z*)-Enolat-Geometrie, falls diese unverändert bleiben, zeigt eindeutig, daß die Bootkonformation in den Überlegungen vernachlässigt werden kann. Wurde **2** nach der Umlagerung mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (von -78°C bis 0°C) behandelt, erhielt man eine 64:36-Mischung aus *cis*- ($J = 5.9\text{ Hz}$) und *trans*-Silylenether ($J = 11.9\text{ Hz}$) mit 71% Ausbeute. Hydrierung des jeweils reinen Isomers ($\text{H}_2/\text{PtO}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) ergab **9** und zwar jeweils mit 60% des (*R*)-Enantiomers angereichert (Mosher-Ester-Analyse). Die Ergebnisse bestätigen, daß die Enolat-Geometrie bei der Oxy-Cope-Umlagerung nicht erhalten bleibt und daß ein alleiniger Gebrauch dieser Methode zur Prüfung des Mechanismus daher nicht empfehlenswert ist. Dennoch stimmen die in Tabelle 1 angeführten Befunde mit den Konsequenzen aus der Struktur des Übergangszustandes überein.



Schema 3.

Die $[\alpha]_D$ -Werte der Produkte sind relativ unabhängig vom Reaktionsmedium. Die Anionen der beiden stereoisomeren Alkohole zeigen eine Tendenz zur Elektronenumverteilung über eine sesselähnliche Spezies, in der die Oxidogruppe äquatorial angeordnet ist. Jedoch ist diese Tendenz nicht besonders ausgeprägt. Eine mögliche Erklärung für die geringe Selektivität ist, daß ein positiver stereoelektronischer Beitrag der axialen $\text{C}-\text{O}^{\ominus}$ -Bindung zum niedrigsten unbesetzten Molekülorbital des Systems in einem gewissen Grad die sterischen Vorteile ausgleicht, die die äquatoriale $\text{C}-\text{O}^{\ominus}$ -Bindung genießt.

Was auch immer die Stereochemie der Umlagerung in diesen *acyclischen* Verbindungen bestimmt, so haben doch ähnliche Studien gezeigt, daß der sterische Anspruch der Oxidogruppe bei *cyclischen* Systemen wichtig werden kann. So isomerisiert der Alkohol **14**^[18] über **15** zu **16** (Schema 3) unter Vermeidung des Übergangszustandes, aus dem die *exo*-C-C-Bindung geknüpft wird und eine axiale Oxidogruppe beteiligt ist. Im Gegensatz dazu muß das Stereoisomer **17**^[18] auf dem Weg zu **16** die Oxidogruppe im Übergangszustand **18** axial positionieren; dies ist ungünstig, so daß die Bildung von **20** über **19** konkurrieren kann. Deshalb kann eine Änderung in der relativen Carbinol-Konfiguration die Produktverteilung stark beeinflussen.

Eingegangen am 22. März,
veränderte Fassung am 24. Juli 1991 [Z 4524]

- [1] D. A. Evans, A. M. Golob, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 4765.
- [2] a) J. J. Gajewski, K. R. Gee, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 967; b) D. A. Evans, D. J. Baillargeon, *Tetrahedron Lett.* **19** (1978) 3315, 3319; c) M. L. Steigerwald, W. A. Goddard, III, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 1994.
- [3] a) W. von E. Doering, W. R. Roth, *Tetrahedron* **18** (1962) 67; b) R. K. Hill, N. W. Gilman, *Chem. Commun.* **1967**, 619; c) K. J. Shea, R. B. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 654; d) J. J. Gajewski, L. K. Hoffman, C. N. Shih, *ibid.* **96** (1974) 3705.
- [4] a) L. A. Paquette, R. E. Maleczka, Jr., *J. Org. Chem.* **56** (1991) 912; b) L. A. Paquette, J. A. Oplinger, *Tetrahedron* **45** (1989) 107.
- [5] a) R. K. Hill in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*. Vol. 3, Academic Press, New York 1984, S. 503; b) L. A. Paquette, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29** (1990) 602; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29** (1990) 609.
- [6] a) E. Lee, I.-J. Shin, T.-S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 260; b) M.-h. Lin, W. H. Watson, R. P. Kashyap, W. J. leNoble, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 3597; c) K. Tomooka, S.-Y. Wei, T. Nakai, *Chem. Lett.* **1991**, 43.
- [7] a) F. M. Hauser, V. M. Baghdanov, *Tetrahedron* **40** (1984) 4719; b) L. K. Truesdale, D. Swanson, R. C. Sun, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 5009.
- [8] D. A. Evans, J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 774.
- [9] a) M. Koreeda, Y. Tanaka, A. Schwartz, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 1172; b) D. L. J. Clive, G. C. Russell, S. C. Suri, *ibid.* **47** (1982) 1632.
- [10] a) T. Nakai, K. Mikami, S. Taya, Y. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 6492; b) T. Nakai, K. Mikami, N. Kishi, *Tetrahedron* **42** (1986) 2911.
- [11] a) K. B. Sharpless, Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 5765; b) K. B. Sharpless, R. M. Hanson, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 1922; c) K. B. Sharpless, P. R. Carher, W. S. Mungall, G. Schröder, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 2978.
- [12] H. S. Mosher, J. A. Dale, D. L. Dull, *J. Org. Chem.* **34** (1969) 2543.
- [13] a) Y. Ueno, S. Aoki, M. Okawara, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 3413; b) G. Tagliavini, A. Boaretto, D. Marton, *Inorg. Chim. Acta* **77** (1983) L196; c) G. Tagliavini, A. Boaretto, D. Marton, P. Ganis, *J. Organomet. Chem.* **321** (1987) 199.
- [14] a) R. E. Ireland, S. Thaisrivongs, P. H. Dussault, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 5768; b) R. E. Ireland, L. C. Anderson, R. Badoud, B. J. Fitzsimmons, G. J. McGarvey, S. Thaisrivongs, C. S. Wilcox, *ibid.* **105** (1983) 1988.
- [15] K. Mori, S. Kuwahara, H. Z. Levinson, A. R. Levinson, *Tetrahedron* **38** (1982) 2291.
- [16] W. von E. Doering, W. R. Roth, *Angew. Chem.* **75** (1963) 27; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2** (1963) 115.
- [17] Neueste Beispiele siehe: a) E. J. Corey, D.-H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 4026; b) R. E. Ireland, P. Wipf, J.-N. Xiang, *J. Org. Chem.* **56** (1991) 3572; c) S.-Y. Wei, K. Tomooka, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [18] Die Alkohole **14** und **17** wurden durch Shapiro-Reaktion des (*1R*)-(+)-Camphertrishydrazons und Kondensation des intermediären Vinylanions mit Butadienmonoxid hergestellt; chromatographische Anreicherung der (*αR,1R,4S*)- und (*αR,1S,4R*)-Diastereomere und eine Sharpless-Epoxidierung der in geringen Anteilen vorliegenden Isomere ergab die reinen Alkohole.