

Die Schenck-En-Reaktion: eine diastereoselektive Oxyfunktionalisierung mit Singulett-Sauerstoff für präparative Anwendungen**

Michael Prein und Waldemar Adam*

Professor Georg O. Schenck zum 80. Geburtstag gewidmet

Oxyfunktionalisierte Verbindungen sind fundamentale Bausteine in der organischen Synthese. In Zellvorgängen agieren äußerst effiziente Enzyme als selektive Katalysatoren. So oxyfunktionalisieren Oxygenasen geeignete Substrate über die Aktivierung von molekularem Sauerstoff. Bislang existiert noch kein ähnlich wirksames chemisches Oxidationssystem. Ein nützlicher photochemischer Prozeß besteht indes in der Oxyfunktionalisierung von Allylverbindun-

gen durch sensibilisierte Photooxygenierung mit den natürlichen Ressourcen molekularer Sauerstoff und Licht. Die Allyloxidation von Olefinen durch En-Reaktion mit Singulett-Sauerstoff (Schenck-Reaktion) ist eine äußerst vielseitige Synthesemethode. Während die Regioselektivität dieser Reaktion bereits seit Jahrzehnten untersucht wird, wurden Aspekte zur Stereokontrolle erst in den letzten Jahren verstärkt bearbeitet. Auf der Grundlage dieser Untersu-

chungen ist es heute möglich, hohe Stereoselektivitäten in der Photooxygenierung von organischen Substraten zu erreichen. Dieser Durchbruch hat die Nützlichkeit von Singulett-Sauerstoff in diastereoselektiven Synthesen erheblich erhöht.

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · En-Reaktionen · Oxygenierungen · Schenck-Reaktionen · Singulett-Sauerstoff

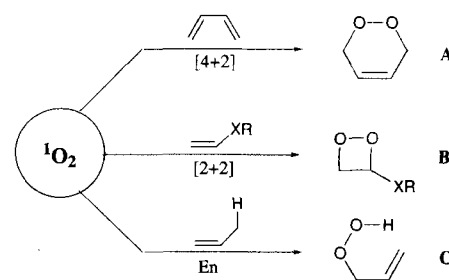
1. Sensibilisierte Photooxygenierungen

1.1. Allgemeine Aspekte

Die Reaktion von organischen Substraten mit molekularem Sauerstoff, dem weitestverbreiteten und bestzugänglichen Oxidationsmittel, ist seit jeher eine attraktive Methode zur Synthese von oxyfunktionalisierten Zielverbindungen. Da molekularer Sauerstoff im Triplett-Grundzustand vorliegt ($^3\text{O}_2$), sind seine Transformationen durch das Spinerhaltungsgebot allerdings auf radikalartige und somit häufig unselektive Reaktionen beschränkt^[1]. Bei Sauerstoff im angeregten Singulettzustand ($^1\Delta_g$) tritt das Problem spinverbotener Reaktionen nicht auf, weshalb hiermit selektive Cycloadditionen möglich sind. Diese Anregung von Sauerstoff ist eine sinnvolle Ergänzung zur Aktivierung durch Metallkomplexe^[2]. Neben der chemischen Bildung von Singulett-Sauerstoff^[3–5] ist die Photosensibilisierung von molekularem Triplett-Sauerstoff mit sichtbarem Licht die bei weitem gebräuchlichste und bequemste Methode zur In-situ-Herstellung dieses hochreaktiven, aber dennoch selektiven Oxidationsmittels.

Über die an der Photooxygenierung mit Singulett-Sauerstoff beteiligten Spezies gab es beachtliche Meinungsverschiedenheiten^[6], was leider bisweilen von der Nützlichkeit von Singulett-Sauerstoff in der Synthese abgelenkt hat, obwohl der experimentelle Aufbau für Photooxygenierungen äußerst einfach ist und zur Isolierung der Produkte oft lediglich das Lösungsmittel abdestilliert werden muß. Die Selektivität der Oxidationen und diese praktischen Vorteile machen die sensibilisierte Photooxygenierung zu einer äußerst attraktiven Methode für den Synthetiker.

Im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte sind drei Monographien^[7–9] und mehrere Übersichtsartikel^[10–14] über Synthesen mit Singulett-Sauerstoff erschienen. Die Mehrzahl der Reaktionen von Singulett-Sauerstoff mit Olefinen läßt sich in drei Klassen einteilen (Schema 1): 1) Konjugierte Diene reagieren bevorzugt in einer [4+2]-Cycloaddition zu Endoperoxiden (Weg A)^[15–17]. 2) Elektronenreiche Olefine bilden bevorzugt 1,2-Dioxetane in einer [2+2]-Cycloaddition (Weg B)^[9, 16, 18].



Schema 1. Reaktionen von Singulett-Sauerstoff.

[*] Prof. Dr. W. Adam, Dr. M. Prein
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-97074 Würzburg
Telefax: Int. + 931/888-4756
E-mail: Adam@vax.rz.uni-wuerzburg.d400.de

[**] Teile dieses Beitrags wurden auf der GDCh-Tagung der Fachgruppe Photochemie in Berlin im November 1993 präsentiert.

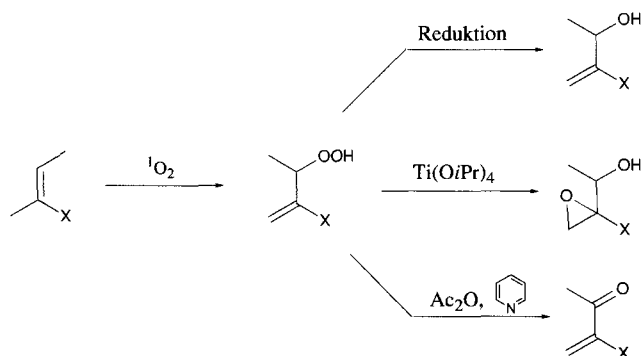
3) Nichtaktivierte Olefine mit allylischen Wasserstoffatomen reagieren in einer En-artigen Reaktion unter Bildung von Allylhydroperoxiden (Weg C)^[10, 19]. Der vorliegende Übersichtsartikel konzentriert sich auf die Stereoselektivität der unter 3) genannten, für synthetische Zwecke wichtigsten Reaktion von Singulett-Sauerstoff, und für die experimentellen Ergebnisse werden zeitgemäße mechanistische Erklärungen gegeben.

1.2. Die Schenck-Reaktion

1.2.1. Allgemeine Aspekte

Die En-Reaktion von Singulett-Sauerstoff wurde 1943 von Schenck entdeckt^[20], lange Zeit nach der Entdeckung der klassischen [4+2]-Cycloaddition^[21], aber vor der [2+2]-Cycloaddition, die zu 1,2-Dioxetanen führt^[22]. Schenck hat diese Form der Hydroperoxidierung als „indirekte substituierende Addition in der Allylstellung“ bezeichnet^[23], später prägte Schönberg den Begriff „Schenck-Reaktion“^[24], allerdings fand diese Würdigung des Entdeckers keine weite Verbreitung.

Die in der Schenck-Reaktion entstehenden Allylhydroperoxide haben sich als wertvolle Synthesebausteine erwiesen (Schema 2)^[9, 12, 13, 25]. Sie können zu Allylalkoholen reduziert, und



Schema 2. Präparative Anwendungen von Allylhydroperoxiden.

mit Ti^{IV}-Komplexen können in einer Eintopfsynthese aus einfachen Olefinen Epoxyalkohole hergestellt werden^[26, 27]. Darüber hinaus sind durch Wasserabspaltung^[28] synthetisch nützliche Enone mit Silicium- (X = SiR₃)^[29] oder Zinnsubstituenten (X = SnR₃)^[30] am α -Kohlenstoffatom einfach zugänglich.

1.2.2. Mechanismus

Mehrere Reaktionsmechanismen wurden zur Erklärung der komplexen Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen der Schenck-Reaktion vorgeschlagen (Abb. 1). Nach den Ergebnissen aus

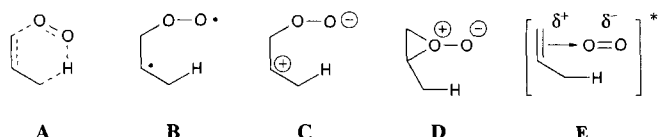


Abb. 1. Mögliche Übergangszustände und Zwischenstufen der Schenck-Reaktion.

theoretischen Untersuchungen mit unterschiedlichen Methoden wurden sowohl der konzertierte Weg über den Übergangszustand A^[31] als auch diradikalische^[32] oder pereperoxidartige Intermediate^[33] (B bzw. D) favorisiert. Dies ist ein allgemeines Problem bei der Untersuchung von Reaktionen elektronisch angeregter Moleküle wie Singulett-Sauerstoff mit theoretischen Methoden^[34] und zwingt den mechanistisch arbeitenden Chemiker, in erster Linie experimentelle Befunde heranzuziehen. Obwohl sich viele Veröffentlichungen ausschließlich mit derartigen mechanistischen Fragestellungen befassen^[7-9, 35-42], wollen wir im vorliegenden Übersichtsartikel auf mechanistische Aspekte nur dann näher eingehen, wenn es zum Verständnis der Stereoselektivität der Schenck-Reaktion hilfreich erscheint.

Die Ergebnisse kinetischer Messungen^[36, 37] deuten auf einen stufenweisen Mechanismus, während der erwiesenermaßen

Waldemar Adam, geboren 1937 in der Ukraine, studierte Chemie an der University of Illinois, Chicago, IL (USA), und am Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA (USA). 1961 promovierte er mit seiner Dissertation „The Diacyl Peroxide-Olefine Reaction“ bei Prof. F. D. Greene und war im folgenden Jahr als Stipendiat der National-Science-Foundation bei Prof. R. Criegee an der Universität Karlsruhe tätig. 1961 wurde er Assistant Professor an der Universität von Puerto Rico, wo er 1965 zum Associate Professor und 1970 zum Professor ernannt wurde. Seit 1980 hat er den Lehrstuhl II für Organische Chemie an der Universität Würzburg inne. Seine hauptsächlichen Forschungsgebiete umfassen die Physikalische Organische Chemie, besonders Hochenergiemoleküle (Dioxetane und Dioxirane), Chemi- und Biolumineszenz, photo-biologische DNA-Oxidationen, Laserchemie, Hochspinsysteme (Di- und Polyradikale), die Anwendung von Peroxiden und Singulett-Sauerstoff in der organischen Synthese sowie enzym- und metallkatalysierte selektive Oxyfunktionalisierungen.



W. Adam



M. Prein

Michael Prein, geboren 1967 in Bad Kissingen, studierte Chemie an der Universität Würzburg, wo er 1992 das Diplom und im März 1995 den Dokortitel mit der Dissertation „Diastereoselektivität der [4+2]-Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff“ unter der Anleitung von Prof. W. Adam erhielt. Er ist derzeit als NATO-Stipendiat Postdoktorand bei Prof. A. Padwa an der Emory University, Atlanta, GA (USA). Seine Forschungsinteressen sind Cycloadditionen und Stereochemie.

suprafaciale Verlauf^[36, 39] und das Ausbleiben von Markownikoff-Produkten bei der Wasserstoffabstraktion^[38] das Auftreten langlebiger diradikalischer (Abb. 1, **B**) oder zwitterionischer Zwischenstufen (Abb. 1, **C**) unwahrscheinlich machen. Nach den meisten der bislang erhaltenen experimentellen Befunde ist das intermediäre Auftreten eines Perepoxids **D** oder eines geometrisch sehr ähnlichen Exciplexes **E** wahrscheinlich^[35, 36, 40, 41]. Eine Perepoxid-Zwischenstufe wurde bereits 1960 von Sharp vorgeschlagen^[43]. Der Exciplex ist ein elektronisch angeregter Charge-Transfer-Komplex zwischen Singulett-sauerstoff und dem Substrat und wird nach den kinetischen Daten reversibel gebildet^[41, 42].

1.2.3. Regioselektivität

Da Singulett-sauerstoff ein hochreaktives Oxidationsmittel ist, das mit vielen Substraten reagiert, ist die Selektivität der Umwandlungen eine unumgängliche Voraussetzung für präparative Anwendungen. Ein zentrales Problem der Schenck-Reaktion ist die Regioselektivität. So kann in einem Substrat mit mehreren allylischen Wasserstoffatomen jedes dieser Atome abstrahiert werden, so daß eine komplexe Mischung aus isomeren Produkten entstehen kann. Dieses Problem wurde intensiv untersucht, und einige empirische Regeln wurden aufgestellt, um die Regioselektivität bei möglichst vielen Substraten voraussagen zu können. So wird mit dem „*cis*-Effekt“ die Tatsache beschrieben, daß bevorzugt das Wasserstoffatom auf der höher substituierten Seite einer Doppelbindung abstrahiert wird (Abb. 2a)^[44]. Der „*gem*-Effekt“ hat bei geminal substituierten

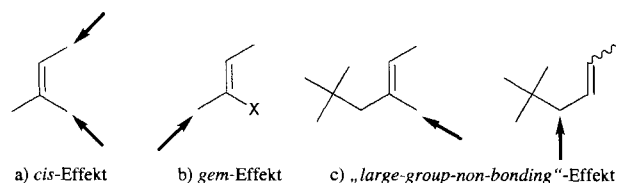


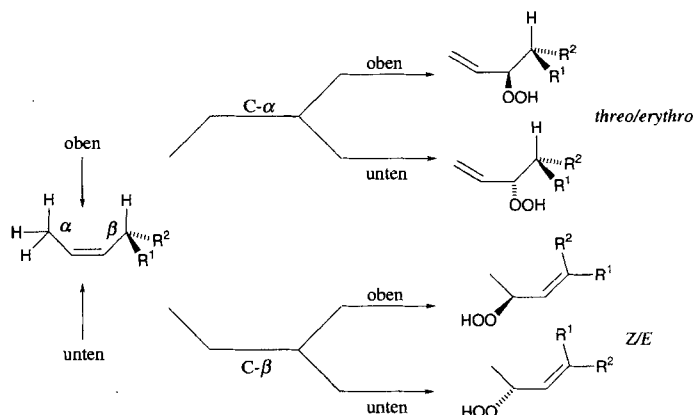
Abb. 2. Zur Regioselektivität der Schenck-Reaktion.

Olefinen ($X = C(O)R, SO_xR, CN, SiR_3, SnR_3, Ph$) zur Folge, daß die Wasserstoffabstraktion in der geminalen Position begünstigt ist (Abb. 2b)^[45–48]. Die speziellste dieser Regeln zur Regioselektivität, der „Large-group-non-bonding“-Effekt^[49], gibt die bevorzugte Position der Abstraktion bei hochsubstituierten Olefinen an (Abb. 2c). An dieser Stelle muß betont werden, daß auch die Stereoselektivität der Schenck-Reaktion trotz dieser Fortschritte bei der Kontrolle der Regioselektivität durch diese komplexen Sachverhalte beeinflusst wird.

1.2.4. Stereoselektivität

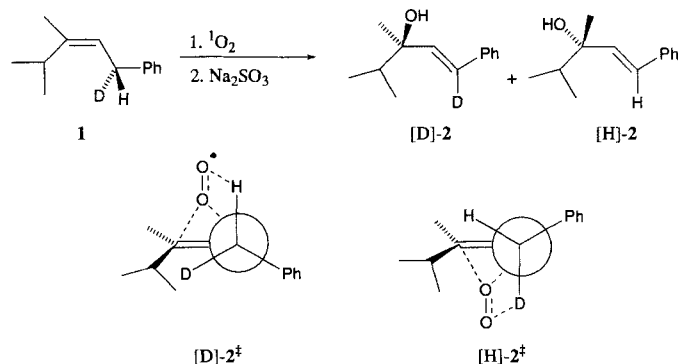
Wegen des inhärenten Mangels an stereochemischen Eigenschaften des linearen, zweiatomigen Singulett-sauerstoff-Moleküls sind die in der Schenck-Reaktion erzielbaren Stereoselektivitäten immer substratkontrolliert. Derartige Reaktionen wurden bereits in einem Übersichtsartikel ausführlich behandelt^[50]. Weist ein Substrat zwei diastereotope Halbräumen auf, führt

dies beim Angriff von Singulett-sauerstoff zu zwei diastereomeren Übergangszuständen mit unterschiedlichen Energien. Im produktbildenden Schritt wird das Wasserstoffatom dabei entweder von einer benachbarten Alkylgruppe oder direkt vom stereogenen Zentrum abstrahiert. In diesem Fall spiegelt sich die π -faciale Selektivität des Angriffs des Singulett-sauerstoff-Moleküls in der Konfiguration der entstehenden Doppelbindung wider, wenn die Reaktion suprafacial abläuft (Schema 3). Diese



Schema 3. Die unterschiedlichen stereochemischen Verläufe der Schenck-Reaktion von chiralen Verbindungen.

Bedingung wurde von Stephenson et al. in eleganter Weise mit dem Alken **1** untersucht^[39]. In dessen Photooxygenierung unterschieden sich die Produkte **[H]-2** und **[D]-2** (Schema 4) hinsichtlich der absoluten Konfiguration am neugebildeten stereogenen Zentrum. Das Singulett-sauerstoff-Molekül greift also, wie



Schema 4. Suprafacialer Verlauf der Schenck-Reaktion.

in den Übergangszuständen **[D]-2*** und **[H]-2*** dargestellt, suprafacial an. Dieses Beispiel verdeutlicht auch eine weitere stereochemische Besonderheit der Schenck-Reaktion: Aus sterischen Gründen wird bei der Wasserstoffabstraktion von einem prochiralen Zentrum (Schema 3, $R^1 = H$) von den beiden möglichen Doppelbindungsisomeren das *E*-konfigurierte bevorzugt gebildet. Im vorliegenden Artikel werden wir hauptsächlich En-Reaktionen von Singulett-sauerstoff behandeln, bei denen das ursprüngliche stereogene Zentrum im Verlauf der Reaktion erhalten bleibt, d.h. das Wasserstoffatom wird an einer benachbarten Alkylgruppe unter gleichzeitiger Verschiebung der Dop-

pelbindung und Bildung eines neuen stereogenen Zentrums abstrahiert (Schema 3). Bei den meisten Schenck-Reaktionen ist dies der wichtigste Reaktionsweg. Die hochgradig funktionalisierten Produkte dieser Reaktion sind für Synthesen sehr nützlich, weshalb die Suche nach neuartigen Methoden zu ihrer hoch diastereoselektiven Herstellung äußerst wünschenswert ist.

Die Faktoren, die die π -faciale Selektivität bestimmen, lassen sich in vier Klassen einteilen (Abb. 3). Im Falle von sterischer Kontrolle (Abb. 3a) ist eine π -Seite der Doppelbindung für den

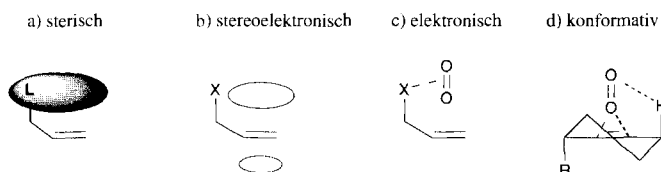


Abb. 3. Faktoren, die die Regioselektivität der Schenck-Reaktion bestimmen. a) Nichtbindende Wechselwirkung: Abstoßung; b) Elektronendichte: Anziehung oder Abstoßung; c) direkte Wechselwirkung mit dem Substituenten: Anziehung oder Abstoßung; d) Verfügbarkeit abstrahierbarer Wasserstoffatome.

angreifenden Singulett-Sauerstoff wegen der nichtbindenden Abstoßung zwischen Substrat und Reagens besser zugänglich als die andere. Diese Wechselwirkung ist bei allen Substratklassen vorhanden und sollte eine nur geringfügige oder gar keine Solvensabhängigkeit aufweisen. Eine solche Stereokontrolle ist erwartungsgemäß am wichtigsten bei rigiden (cyclischen und polycyclischen) Substraten, bei denen kaum Konformationsänderungen eintreten können, um sterisch ungünstige Wechselwirkungen zu vermeiden.

Solche repulsiven Wechselwirkungen zwischen den Reaktionspartnern können durch stereoelektronische sowie elektronische Faktoren verstärkt oder abgeschwächt werden. Auch wenn zwischen diesen zwei Faktoren nicht immer klar unterschieden werden kann, beziehen wir uns mit dem Begriff „stereoelektronische Kontrolle“ (Abb. 3b) auf die Fälle, in denen eine Seite des Substrats wegen spezieller, die Gesamtgeometrie des Moleküls beeinflussender Faktoren, z. B. Orbitalverzerrung, eine höhere π -Elektronendichte aufweist als die andere. Im Unterschied hierzu beschreiben wir mit dem Begriff „elektronische Kontrolle“ (Abb. 3c) spezifische Wechselwirkungen, wie eine Wasserstoffbrückenbindung oder die elektrostatische Anziehung oder Abstoßung, zwischen einem Substituenten am Substrat und dem eintretenden Enophil Singulett-Sauerstoff. So sollte man von En-Reaktionen mit Singulett-Sauerstoff, die hauptsächlich elektronisch kontrolliert verlaufen, eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber der Lösungsmittelpolarität erwarten^[50].

Während die bislang erläuterten stereokontrollierenden Faktoren bei vielen substratgesteuerten Reaktionen von Bedeutung sind, ist wegen der Besonderheiten der Schenck-Reaktion ein zusätzliches mechanistisches Kriterium in Form von konformativen Eigenschaften in Betracht zu ziehen (Abb. 3d). Da der produktbildende Schritt

die Abstraktion eines allylischen Wasserstoffatoms beinhaltet, muß dieses nicht nur im Substrat vorhanden, sondern auch geeignet angeordnet sein, um abstrahiert werden zu können. Dies bedeutet, daß konformative Kontrolle eine entscheidende Rolle spielen kann (Abb. 3d). Einen besonders großen Einfluß der Konformation sollte man vor allem bei cyclischen Verbindungen erwarten, in denen allylische Wasserstoffatome nur auf einer der beiden π -Seiten zugänglich sind, so daß die Stereoselektivität hierdurch maßgeblich bestimmt wird. Hierbei besteht die optimale Geometrie für eine effiziente Wasserstoffabstraktion in einer senkrechten Anordnung der C-H-Bindung bezüglich der durch die vier Atome an der Doppelbindung aufgespannten Ebene (Doppelbindungsebene), weshalb der Reaktionsverlauf bereits durch subtile konformative Änderungen entscheidend beeinflusst werden kann. Allein wegen der hier erläuterten stereokontrollierenden Faktoren (Abb. 3) ist die Erklärung der experimentellen Stereoselektivitäten in der En-Reaktion von Singulett-Sauerstoff bereits sehr komplex. Die Problematik wird indes durch das Auftreten einer reversiblen Stufe auf der Reaktionskoordinate verschärft, die auf der Grundlage kinetischer Daten als die Bildung eines Exciplexes aus dem elektronisch angeregten Singulett-Sauerstoff-Molekül und dem Olefin beschrieben wurde^[42]. Unter Einbeziehung dieser reversiblen Exciplexbildung ergibt sich somit das in Abbildung 4 gezeigte Energieprofil der Schenck-Reaktion. Da die Aktivierungsenthalpie der Exciplexbildung nahezu null beträgt, ist diese Reaktion Aktivierungsentropie-kontrolliert. Daher sollte die Stereoselektivität der En-Reaktion durch den Unterschied der Aktivierungsenergien für die anschließende Umsetzung der beiden reversibel gebildeten diastereomeren Exciplexe bestimmt werden (Abb. 4, rechts). Mit einigen Substraten kann dieser Schritt direkt oder über ein Pereperoxid-Intermediat zu den Produkten führen^[35]. Für die mechanistische Erklärung π -facialer Selektivitäten ist diese Unterscheidung nicht wesentlich, da die Pereperoxidbildung relativ spät auf der Reaktionskoordinate eintritt. Darüber hinaus sollte man auch bei einer reversiblen Bildung des Pereperoxids eine geometrische und elektronische Ähnlichkeit mit den Exciplexen und konsequenterweise auch die gleiche Richtung der Stereoselektivität erwarten.

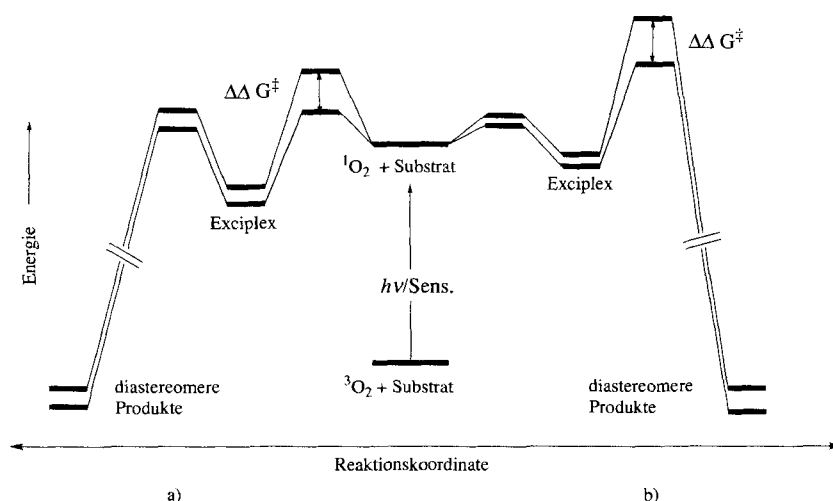


Abb. 4. Energieprofile für die Schenck-Reaktion mit chiralen Verbindungen. a) Die Exciplexbildung bestimmt die Diastereoselektivität; b) die Exciplexbildung ist reversibel, der anschließende Schritt zur Peroxidzwischenstufe oder direkt zum Produkt bestimmt die Diastereoselektivität.

Da der Exciplex schnell und reversibel entsteht, ist eine Situation, wie sie auf der linken Seite von Abbildung 4 gezeigt wird, wesentlich unwahrscheinlicher, d.h. die π -faciale Selektivität der ersten Wechselwirkung zwischen Singulett-Sauerstoff und dem Substrat unter Bildung der diastereomeren Exciplexe wird in den meisten Fällen nicht direkt das endgültige Diastereomerenverhältnis bestimmen. Dennoch sollte man im Auge behalten, daß auch der nachfolgende Schritt vom Exciplex zu den Produkten – selbst unter Einbeziehung einer möglichen Perepoxid-Zwischenstufe – sehr schnell verlaufen kann. In solchen Fällen sollte die Bildung des Exciplexes nicht vollständig reversibel sein, was folglich die π -faciale Selektivität der Reaktion beeinflusst^[51].

Wir werden daher die Diastereoselektivitäten vor allem in Hinblick auf die geometrischen und elektronischen Eigenschaften des Exciplexes (Abb. 3) diskutieren. Für En-Reaktionen mit hohen Gesamtreaktionsgeschwindigkeiten wird es indes auch nötig sein, Grundzustandsmerkmale des Substrates in die Betrachtung einzubeziehen, um kleine Effekte mechanistisch interpretieren zu können. Wegen der offenkundigen Gemeinsamkeiten zwischen der Struktur des Exciplexes und der des Perepoxids können die selektivitätsbestimmenden Faktoren bei einigen Substraten leichter anhand der Eigenschaften des Perepoxids erläutert werden.

2. Diastereoselektivität der Schenck-Reaktion: einige Fallstudien

Die Analyse der allgemeinen Faktoren, die die Diastereoselektivität der Schenck-Reaktion beeinflussen können (Abschnitt 1), hat gezeigt, daß man eine sehr komplexe Situation erwarten kann, wenn man versucht, eine gemeinsame Erklärung für die experimentellen Ergebnisse mit unterschiedlichen Substraten zu finden. Glücklicherweise haben die experimentellen Bedingungen (Lösungsmittel, Sensibilisator, Lichtquelle) in den meisten Fällen nur einen geringen oder keinen Einfluß auf die Diastereoselektivitäten. Weiterhin wurden viele Photooxygenierungen unter variablen experimentellen Bedingungen durchgeführt, und besonders in der älteren Literatur sind exakte Reaktionsbedingungen (Lichtquelle, Reaktionstemperatur) selten angegeben. Daher werden wir in diesem Übersichtsartikel im allgemeinen keine exakten Reaktionsbedingungen für die jeweiligen Photooxygenierungen angeben, sondern werden das Reagens als $^1\text{O}_2$ bezeichnen und die Beteiligung des $^1\Delta_g$ -Zustandes implizieren. Für Substrate, bei denen die Diastereoselektivität stark von den Reaktionsbedingungen abhängt (besonders von Solvenseffekten), wird dies explizit vermerkt und diskutiert.

Es sollte auch angemerkt werden, daß einige der angegebenen Diastereomerenverhältnisse sich auf Werte entweder nach Reinigung des ursprünglichen Produktgemisches durch Säulenchromatographie oder nach Reduktion der labilen

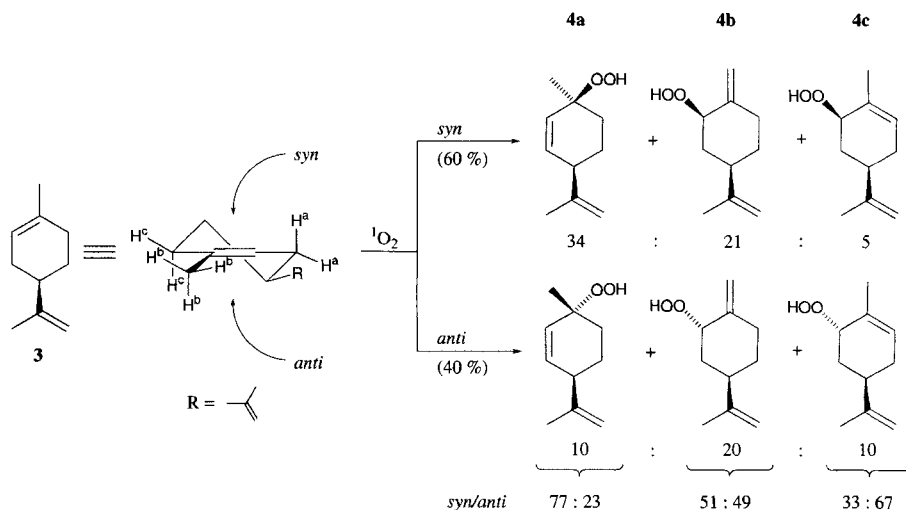
Hydroperoxide zu den entsprechenden Alkoholen beziehen, die im allgemeinen in nahezu quantitativen Ausbeuten und unter vollständiger Erhaltung der Konfiguration entstehen. Daher geben die hier zusammengestellten Werte zwar nicht in allen Fällen die exakten Diastereoselektivitäten für den einleitenden Angriff von Singulett-Sauerstoff an, doch sollten die Abweichungen im allgemeinen sehr klein sein.

Wie in Abschnitt 1.2.4 erwähnt, gehört die En-Reaktion von Singulett-Sauerstoff zur Klasse der substratkontrollierten Reaktionen, weshalb eine Klassifizierung anhand der Eigenschaften der untersuchten olefinischen Substrate vorgenommen werden sollte. Während die Photooxygenierung von chiralen mono- oder polycyclischen Olefinen bereits seit der Entdeckung der Schenck-Reaktion im Jahre 1943 untersucht wurde, wurde mit jüngsten Ergebnissen aus unserer Arbeitsgruppe überzeugend gezeigt, daß auch bei offenkettigen Verbindungen eine hohe Stereokontrolle erreicht werden kann. Die Stereokontrolle bei cyclischen und polycyclischen Substraten scheint im Vergleich zu der bei acyclischen ihre Ursache in anderen Struktureigenschaften zu haben. Während wegen der inhärenten Rigidität bei einem cyclischen oder polycyclischen Substrat hauptsächlich sterische und stereoelektronische Effekte die π -faciale Selektivität bestimmen, kontrollieren bei offenkettigen Olefinen elektronische Effekte die Diastereoselektivität maßgeblich. Angesichts dieses ausgeprägten Unterschieds zwischen cyclischen und acyclischen Substraten ist diese Einteilung auf mechanistischer Grundlage gerechtfertigt.

2.1. Cyclische Olefine

2.1.1. Monocyclen

Diese Substratklasse, für die die Monoterpene typisch sind, wurde 1943 bereits von Schenck untersucht. Das Fehlen von Heteroatomsubstituenten beschränkt die Faktoren, die die Diastereoselektivität kontrollieren, auf sterische und konformative Effekte. So entsteht aus dem bekannten (+)-Limonen **3** durch Photooxygenierung ein sehr typisch zusammengesetztes Gemisch aus regio- und diastereomeren Hydroperoxiden **4** (Schema 5)^[52]. Unter historischen Gesichtspunkten wichtig ist hierbei, daß mit diesem Olefin die Beteiligung von Singulett-



Schema 5. Die Schenck-Reaktion mit (+)-Limonen **3**.

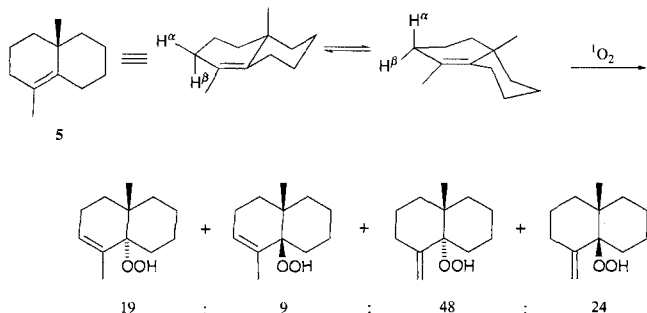
sauerstoff an Oxidationsreaktionen bewiesen und das Auftreten von freien Radikalen ausgeschlossen wurde^[53].

Anhand der Daten in Schema 5 fällt auf, daß sich im allgemeinen nur eine geringe *syn/anti*-Selektivität (60:40) ergibt. Dies war auch zu erwarten, da es wegen der ähnlich großen sterischen Hinderungen augenscheinlich keine ausgeprägte Präferenz für einen Angriff auf der einen oder anderen Seite des Substrats gibt. Beim Vergleich der regioisomeren Hydroperoxide **4a–c** werden dennoch beachtliche Unterschiede in der Diastereoselektivität offenkundig. Die Diastereoselektivität hat ihren Ursprung in der bereits diskutierten Präferenz für die Abstraktion von senkrecht zur Doppelbindungsebene ausgerichteten Wasserstoffatomen (Abb. 3 d). Unter der Annahme der in Schema 5 angegebenen Grundzustandskonformation sollte daher das Atom H^a auf der *syn*-Seite bevorzugt abstrahiert werden. In der Tat ist die *syn/anti*-Selektivität bei **4a** mit 77:23 beachtlich. Für die Abstraktion von H^c kehren sich die Verhältnisse um (67:33-*anti/syn*-Selektivität bei **4c**), und für die konformativ nicht festgelegte Methylgruppe sind die Abstraktionen von H^b auf beiden Seiten gleich wahrscheinlich. Hat man zunächst die relativen Wahrscheinlichkeiten für den *syn*- und den *anti*-Angriff abgeschätzt, kann man anschließend die Regioselektivität der Wasserstoffabstraktion separat betrachten. Alternativ können die Ergebnisse mit Limonen mit einem reversibel gebildeten Exciplex als Zwischenstufe erklärt werden. Eine stereokontrollierte Reaktion sollte man auf der π -Seite mit dem *besseren* Satz an abstrahierbaren allylischen Wasserstoffatomen erwarten. Daß dieser Faktor in der Tat die π -faciale Selektivität stark beeinflussen kann, werden wir in Abschnitt 2.1.2 zeigen.

Es gibt zahlreiche weitere Beispiele für die Photooxygenierung von Monoterpenen ohne Heteroatomsubstituenten^[8–11, 54, 55], aber die generelle Tendenz verdeutlicht, daß bei Sechsringen nur niedrige *syn/anti*-Selektivitäten auftreten. Darüber hinaus beeinflussen Grundzustandskonformationen unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit von abstrahierbaren allylischen Wasserstoffatomen in vielen Fällen die Diastereoselektivitäten deutlich.

2.1.2. Bi- und polycyclische Kohlenwasserstoffe

Wie wir gesehen haben, sind die Verhältnisse bei der Schenck-Reaktion von monocyclischen Olefinen hinsichtlich der Stereoselektivität sehr komplex, und es werden die Produkte mit nur niedrigen oder keinen *syn/anti*-Selektivitäten erhalten. Bei der Photooxygenierung der bicyclischen Verbindung **5** (Schema 6) ist die *syn/anti*-Selektivität nicht viel höher^[56]. Auch hier

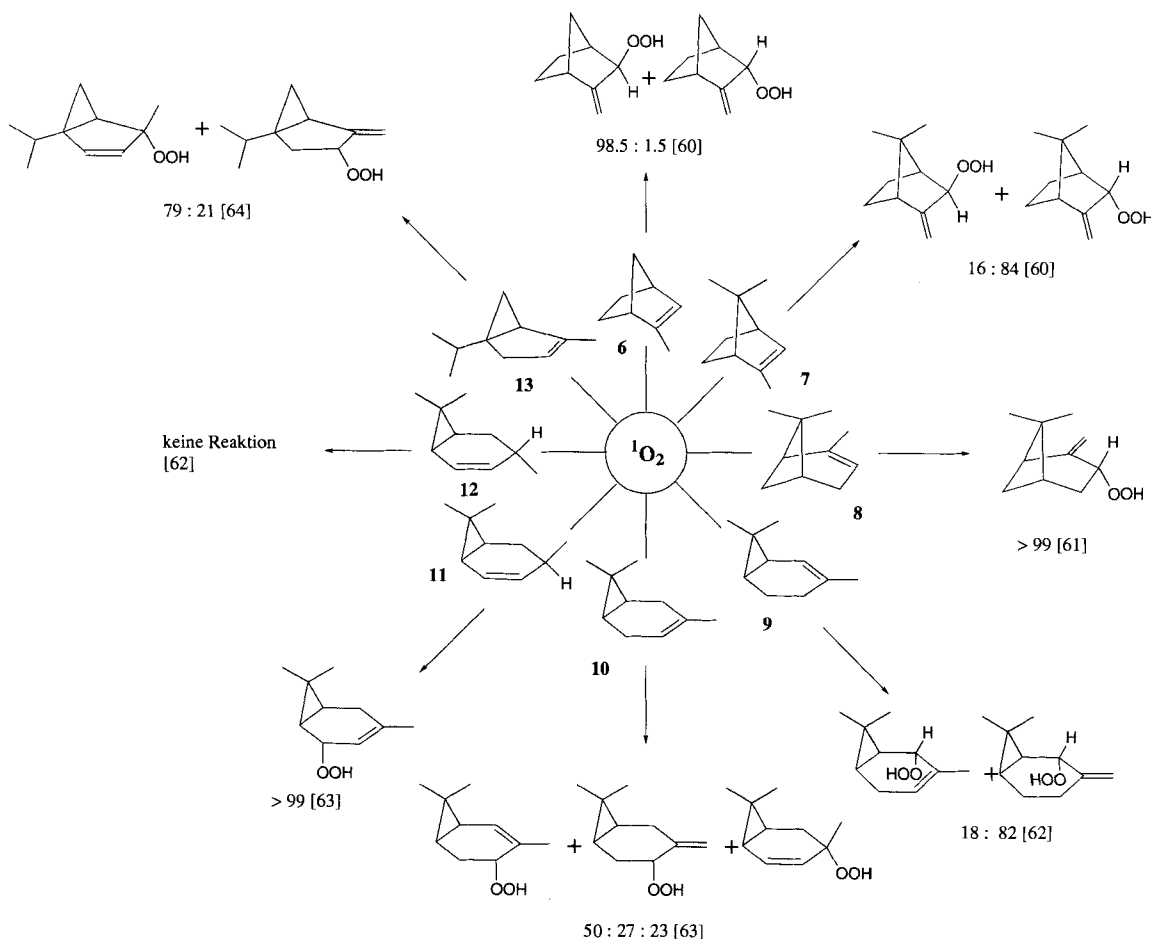


Schema 6. Die Schenck-Reaktion mit 1,10-Dimethyl-1(9)-octalin **5**.

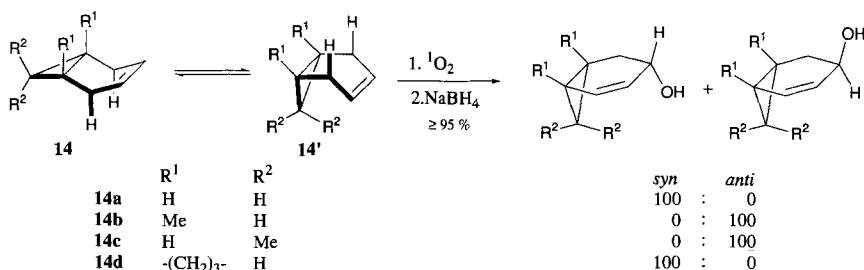
beeinflussen geringfügige Variationen im Substitutionsmuster die Verteilung der regio- und stereoisomeren Produkte; die entscheidenden Faktoren sind allerdings auf subtile Weise miteinander verknüpft, so daß die Selektivitäten nur schwer mechanistisch gedeutet werden können. Augenscheinlich blockiert die 4a-Methylgruppe die β -Seite, so daß eine geringfügige Präferenz (67:33) zugunsten der weniger abgeschirmten α -Seite erhalten wird. Auch die Diastereoselektivität in der Photooxygenierung von Steroiden ist hauptsächlich die Folge sterischer Abschirmung durch angulare Methylgruppen^[57–59]. Darüber hinaus spielt die starre Konformation dieser Substrate eine wichtige Rolle in Hinblick auf die π -faciale Selektivität, da senkrecht zur Doppelbindungsebene ausgerichtete Wasserstoffatome bisweilen nur auf einer der beiden π -Seiten zugänglich sind.

Eine ähnliche Kontrolle der Selektivität erwartet man für [2.2.1]-, [3.1.1]- und [4.1.0]Bicyclen, eine Verbindungsklasse, für die die Monoterpene in Schema 7 beispielhaft und deren Reaktionen aufschlußreich sind. Erwartungsgemäß sind die π -facialen Selektivitäten bei diesen starren bicyclischen Substrate wegen sterischer Hinderung hoch. Die experimentellen Befunde lassen sich in allen Fällen einfach und direkt durch einen bevorzugten Angriff auf der sterisch weniger gehinderten Seite des π -Elektronensystems erklären. Während 2-Methylnorbornen **6**^[60] mit hoher *exo*-Selektivität reagiert, wie sie auch für andere elektrophile^[65] oder nucleophile^[66] Addition an Norbornenderivate bekannt ist, wird die Stereoselektivität durch zwei Methylgruppen an der Methylenbrücke umgekehrt^[67]. So ist eine Dimethylmethylenbrücke wie in α -Pinen **8**, Δ^4 -Caren **9**, Δ^3 -Caren **10** und *cis*- Δ^2 -Caren **11** im allgemeinen ausgeprägt *anti*-dirigierend, so daß die Hydroperoxide aus dem *syn*-Angriff nur in Spuren entstehen. Interessant ist hierbei, daß *trans*- Δ^2 -Caren **12** unter den Photooxygenierungsbedingungen inert ist^[62]. Der Grund hierfür besteht darin, daß die *syn*-Seite sterisch für den Angriff von Singuletsauerstoff blockiert ist und daß die zugängliche *anti*-Seite keine abstrahierbaren Wasserstoffatome aufweist. So zerfällt der anfangs gebildete *anti*-Exciplex ohne Nettoreaktion zu den Edukten (physikalische Löschung). Beim α -Thujen **13** wird deutlich, wie eine Methylenbrücke zu vollständiger *anti*-Selektivität in einem [3.1.0]Bicyclus führt. Paquette und Mitarbeiter^[68] untersuchten die Photooxygenierung einer Reihe von cyclopropanierten Cyclohexenen **14** (Schema 8). Anders als **13** werden diese [4.1.0]Bicyclen in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster diastereoselektiv entweder *syn* oder *anti* zur Methylenbrücke angegriffen. Für diese speziellen Substrate sind konformative Eigenschaften also ebenfalls wichtig. Kleine Änderungen im Substitutionsmuster des Olefins **14** sind dabei ausreichend, um eine erstaunlich hohe *syn*- oder *anti*-Diastereoselektivität hervorzurufen.

Die zahlreichen weiteren Beispiele^[7–10] für die En-Reaktion von Singuletsauerstoff mit bi- und polycyclischen Kohlenwasserstoffen, zumeist Naturstoffen, weisen ähnliche Diastereoselektivitäten auf. Zumeist reichen einfache sterische Argumente zur Erklärung aus. Eine Zunahme an Starrheit des olefinischen Substrats, z. B. beim Übergang von mono- zu bi- und polycyclischen Substraten, führt also zu einer beachtlichen Steigerung der Selektivität. Eine Konformationsänderung zur Vermeidung von sterischer Hinderung für das angreifende Singuletsauerstoff-Molekül oder um Wasserstoffatome auf beiden



Schema 7. Die Schenck-Reaktion mit den bicyclischen Kohlenwasserstoffen 6–13.



Schema 8. Photooxygenierung der cyclopropanierten Cyclohexene 14.

diastereotopen π -Seiten in eine für die Abstraktion geeignete Position zu bringen, ist bei rigiden Substraten üblicherweise nicht mehr möglich.

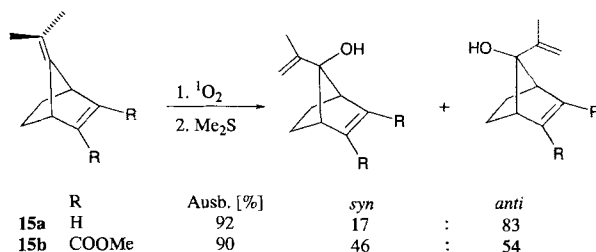
2.1.3. Cyclische Olefine mit Heteroatomsubstituenten

Dieser Abschnitt befaßt sich mit Verbindungen, die eine zusätzliche funktionelle Gruppe an einem Carbacyclus tragen. Während für einfache Kohlenwasserstoffe (Abschnitt 2.1.1 und 2.1.2) die π -faciale Selektivität in erster Linie durch sterische und konformative Effekte bestimmt wird, müssen bei Kohlenstoffgrundgerüsten mit einem oder mehreren Heteroatomsubstituenten auch stereoelektronische und elektronische Effekte berücksichtigt werden. Daher ist die Erklärung der experimentellen Diastereoselektivitäten für diese Substratklasse weniger einfach als für die in den vorangegangenen Abschnitten unter-

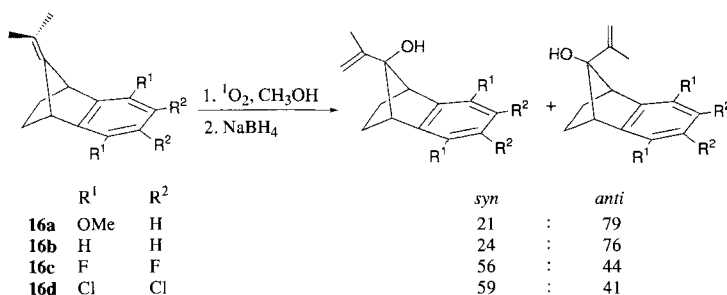
suchten. Wegen der Rigidität der cyclischen Substrate treten aber die Schwierigkeiten nicht auf, derentwegen bei konformativ flexiblen, offenkettigen Derivaten einfache Erklärungen nicht möglich sind.

Ein recht einfaches, aber höchst interessantes Beispiel ist das substituierte 7-Isopropylidennorbornene **15b** (Schema 9)^[69], in dem die Substituenten so weit von der reaktiven Doppelbindung entfernt sind, daß sie durch direkte Anziehung oder Abstoßung keinen

steuernden Einfluß auf das angreifende Enophil Singulett-Sauerstoff haben. Dennoch wird die Diastereoselektivität im Vergleich zum Stammsystem **15a** (83:17) durch die elektronenziehenden Estergruppen auf 54:46 verringert. Einer sehr ähnlichen Situation begegnet man bei der Photooxygenierung von



Schema 9. Photooxygenierung der 7-Isopropylidennorbornene 15.



Schema 10. Photooxygenierung der 7-Isopropylidenbenzonorbornene 16.

substituierten 7-Isopropylidenbenzonorbornenen **16** (Schema 10)^[69–71]. Auch hier wird beim Stammsystem **16b** eine mäßige *anti*-Selektivität (76:24) erhalten. Elektronenschiebende Substituenten am Benzolring wie im Derivat **16a** führen zu einer leichten Zunahme der *anti*-Selektivität, während elektronenziehende wie F (**16c**) oder Cl (**16d**) die Gesamtselktivität umkehren, so daß der *syn*-Angriff bevorzugt ist. Hierbei weist Singulett-Sauerstoff das gleiche stereochemische Verhalten auf wie andere ungeladene Elektrophile, z. B. *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA), *N*-Methyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion oder *N*-Bromsuccinimid (NBS)^[70], während starke und sehr elektronenarme Elektrophile wie CH₃O⁺, CCl₂ oder *tert*-Butylhypochlorit/H⁺ bevorzugt von der *syn*-Seite angreifen.

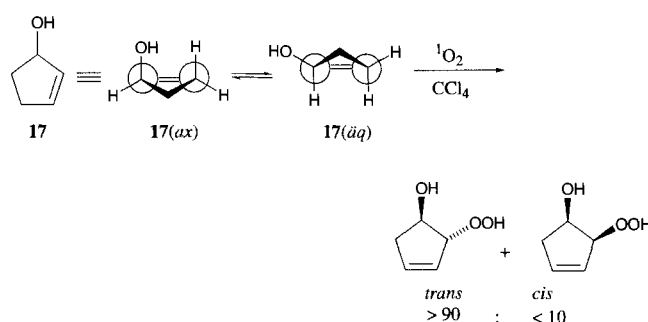
Beim Versuch, diese Ergebnisse zu erklären, wurden sehr unterschiedliche Meinungen vertreten. So favorisierten Okada und Mukai^[69] eine Orbitalverzerrung an der reagierenden Doppelbindung über σ/π -Mischung infolge der Störung durch die C2-C3-Doppelbindung. Paquette, Gleiter et al.^[71] betonten die Bedeutung der π -Bindung für die Stabilisierung im Übergangszustand durch homokonjugative Ladungsdelokalisierung auf der dem angreifenden Elektrophil gegenüberliegenden Seite. Dies sollte für schwache, ungeladene Elektrophile bedeutsam sein.

Die Angelegenheit wurde kürzlich von Houk et al. wieder aufgenommen^[72], die nach RFG/6-31G*-Rechnungen zu der Schlußfolgerung kamen, daß der Angriff hauptsächlich durch elektrostatische Wechselwirkungen gesteuert wird. Die Gesamtelektronendichte in **15a** und **16b** ist auf der weniger reaktiven *syn*-Seite der Doppelbindung erhöht. Der Angriff auf dieser Seite wird darüber hinaus durch sterische Faktoren leicht begünstigt. Für ungeladene Elektrophile wie Singulett-Sauerstoff, die nichtbindende Elektronenpaare sowie hohe Elektronendichten aufweisen und von Hehre et al.^[73] als „transvestial electrophiles“ bezeichnet wurden, ist der Angriff von der *syn*-Seite ungünstig, da diese „negativen“ Elektrophile wegen der hohen Elektronendichte abgestoßen werden. Daß der Angriff des Enophils Singulett-Sauerstoff auf der elektronenreicheren *syn*-Seite erschwert ist, kann auch mit einer negativen Partialladung Singulett-Sauerstoffs im Exciplex erklärt werden.

Anhand der Substrate **15** und **16** wird deutlich, daß das Fehlen konformativer Flexibilität für diese starren Verbindungen zu einer permanenten Störung der Elektronendichteverteilung auf den diastereotopen Seiten der reaktiven Doppelbindung und somit zum diastereoselektiven Angriff von Singulett-Sauerstoff führt. Derartige stereoelektronische Effekte müssen auch bei cyclischen Verbindungen in Betracht gezogen werden, die einen Heteroatomsubstituenten in einer geeigneten Position tragen,

um mit dem eintretenden Enophil Singulett-Sauerstoff wechselwirken zu können.

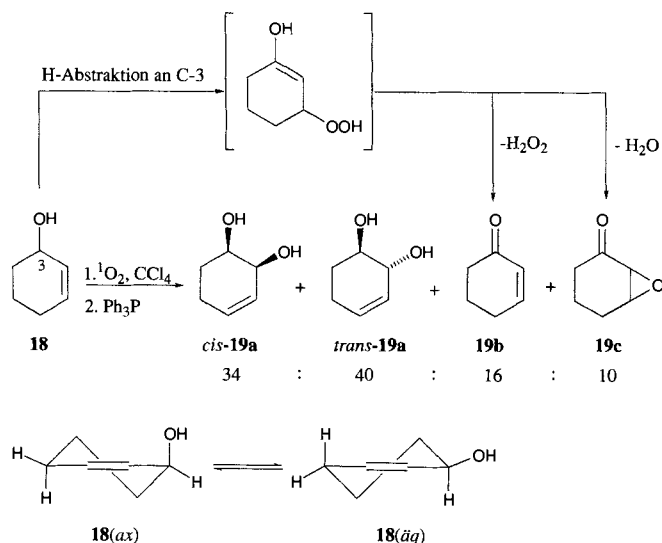
Leider wurde bislang über die Photooxygenierung nur einiger weniger dieser informativen Substrate berichtet. Die einfachsten Fälle, 2-Cyclopentenol **17** und 2-Cyclohexenol **18**, wurden erst kürzlich in unserer Arbeitsgruppe untersucht^[74]. Mit **17** wurde eine hohe *trans*-Selektivität (>90:10) festgestellt (Schema 11). Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Epoxidierungen dieses Substrats mit *m*CPBA, bei denen zwischen dem Reagens und der freien Hydroxygruppe auf der *syn*-Seite eine Wasserstoffbrückenbindung gebildet wird^[75]. Die niedrige Reaktionsgeschwindigkeit dieses cyclischen, chiralen Allylalkohols in der Schenck-Reaktion weist auf eine beträchtliche Reversibilität der Exciplexbildung hin. Folglich ist es unwahrscheinlich, daß die Produktverteilung durch eine Präferenz für eine der beiden möglichen Grundzustandskonformationen **17(ax)** oder



Schema 11. Photooxygenierung von 2-Cyclopentenol **17**.

17(äq) bestimmt wird. Zur Erklärung der *anti*-Selektivität wird herangezogen, daß der Angriff auf der *syn*-Seite und die Abstraktion eines senkrecht zur Doppelbindungsebene ausgerichteten Wasserstoffatoms in der Konformation **17(ax)** wegen sterischer Wechselwirkungen zwischen dem angreifenden Singulett-Sauerstoff-Molekül und der axialen Hydroxygruppe ungünstig ist. Wie in Abschnitt 2.1.1 gezeigt, reichen solche einfachen sterischen Effekte normalerweise nicht aus, um bei monocyclischen Verbindungen hohe Selektivitäten zu induzieren, so daß auch elektronische Effekte berücksichtigt werden müssen. In cyclischen Substrat **17** kann die Hydroxygruppe das angreifende Singulett-Sauerstoff-Molekül nachweislich nicht auf die *syn*-Seite lenken, was in deutlichem Widerspruch zum Ergebnis der Photooxygenierung von acyclischen, chiralen Allylalkoholen steht (Abschnitt 2.2). Für **17** sind lediglich die Konformationen **17(ax)** und **17(äq)** möglich, in denen sich der Heteroatomsubstituent jeweils auf der *syn*-Seite befindet. Daher sind stereoelektronische Effekte insofern von Bedeutung, als daß sich wegen der elektronenziehenden Wirkung des Sauerstoffs substituenten eine hohe Ladungsdichte auf der *syn*-Seite des Substrats bildet. Man sollte erwarten^[76], daß auch hierdurch das Singulett-Sauerstoff-Molekül als „transvestial enophile“ elektrostatisch abgestoßen wird. Diese Abstoßung wird nicht, wie im Falle der Persäure-Epoxidierung, durch attraktive Wechselwirkungen des eintretenden Enophils mit der Hydroxygruppe (Bildung einer Wasserstoffbrückenbindung) kompensiert.

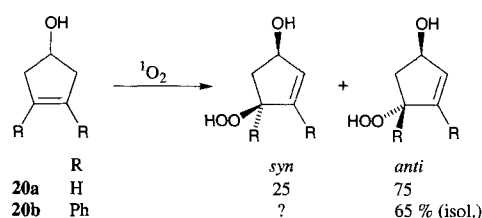
Ein ähnliches Ergebnis wird bei der Photooxygenierung von 2-Cyclohexenol **18** festgestellt (Schema 12)^[74]. Dieser Fall ist



Schema 12. Die Schenck-Reaktion mit 2-Cyclohexenol 18.

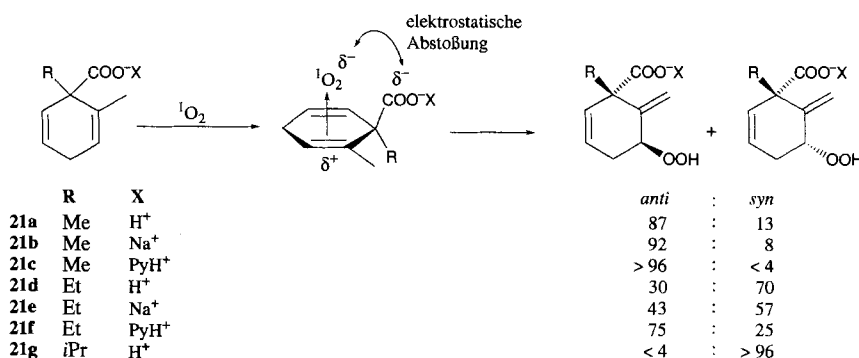
wegen der Bildung der regioisomeren Produkte **19b,c** etwas komplizierter, da hierbei stereochemische Information verloren geht. Allerdings stammen diese Produkte eindeutig aus einem *anti*-Angriff, da am Chiralitätszentrum nur ein allylisches Wasserstoffatom verfügbar ist. Somit wird insgesamt eine mäßige *anti*-Selektivität (66:34) erhalten. Im Vergleich zum Cyclopenten **17** ist im Cyclohexen **18** die Situation für die Wasserstoffabstraktion von C6 umgekehrt: Wegen der zur Doppelbindungsebene senkrechten Anordnung des abstrahierbaren Wasserstoffatoms auf der *syn*-Seite im Konformer **18(äq)**, befindet sich die Hydroxygruppe in einer pseudo-äquatorialen Position, wo sie den Angriff von Singulett-sauerstoff sterisch nicht behindern sollte. Dies könnte die hier festgestellte Begünstigung des *syn*-Angriffs erklären^[77].

Auch die Homoallylalkohole **20a**^[78] und **20b**^[79] werden von Singulett-sauerstoff bevorzugt *anti*-ständig zur Hydroxygruppe angegriffen (Schema 13). Analog zu den bei den Allylalkoholen **17** und **18** angeführten mechanistischen Erklärungen mag auch hier die Abstoßung des Singulett-sauerstoff-Moleküls durch die erhöhte Elektronendichte auf der *syn*-Seite für die *anti*-Diastereoselektivität entscheidend sein. Die vorliegenden Resultate deuten auf eine mäßige bis hohe *anti*-dirigierende Wirkung der

Schema 13. Die Schenck-Reaktion mit den 3-Cyclopentenolen **20**.

Hydroxygruppe in cyclischen Verbindungen hin. Ähnliche Argumente scheinen bei den Reaktionen von Carbonsäuren und deren Anionen angeführt werden zu können, wie anhand der Photooxygenierung der 1,4-Cyclohexadiene **21**^[80] deutlich wurde (Schema 14). Die vollständige Umkehrung der π -facialen Selektivität beim Übergang von R = Me (*anti*-Angriff bezüglich der Carboxygruppe, *anti:syn* = 87:13) zu R = *i*Pr (*syn*-Angriff, *anti:syn* = 4:96) deutet darauf hin, daß dieses starre, fast planare Substrat empfindlich auf sterische Einflüsse reagiert. Dennoch zeigt die entgegen der sterischen Hinderung stattfindende Annäherung bei **21a** deutlich, daß auch stereoelektronische und/oder elektronische Faktoren die Diastereoselektivität bestimmen. Diese experimentellen Resultate wurden dementsprechend mit der elektrostatischen Abstoßung zwischen der Carboxygruppe und dem partiell negativ geladenen Singulett-sauerstoff in der Exciplex- oder in der Perepoxid-Zwischenstufe erklärt (Schema 14). Die höheren *anti*-Selektivitäten mit den Pyridinium- und Natriumsalzen **21b,c,e,f** legen nahe, daß dieser elektronische Effekt (elektrostatische Abstoßung) allgemein von Bedeutung ist.

Aus den wenigen hier beschriebenen Beispielen läßt sich folgern, daß für cyclische Olefine bislang keine funktionelle Gruppe existiert, die in der En-Reaktion einen *syn*-dirigierenden Effekt auf Singulett-sauerstoff ausübt^[81, 82]. Der Grund hierfür mag darin bestehen, daß elektronenziehende

Schema 14. π -Faciale Selektivität in der Schenck-Reaktion mit den 2,5-Cyclohexadien-1-carbonsäuren **21**. Py = Pyridin.

Substituenten (induktiver Effekt), die sich auf einer π -Seite des Substrats befinden, den Angriff von Singulett-sauerstoff durch weitreichende elektrostatische Abstoßung erschweren. Dies kann entweder durch eine direkte Wechselwirkung zwischen dem Singulett-sauerstoff und dem Elektronenacceptor verursacht werden, wie für Carbonsäuren vorgeschlagen wurde, oder durch die Zunahme der Gesamtelektronendichte auf einer π -Seite des Olefins. Zwar wurde eine Vielzahl von cyclischen Olefinen photooxygeniert^[7-11], doch gibt es bislang keine systematischen Studien zum steuernden Einfluß üblicher Substituenten, um diese mechanistischen Fragestellungen zu beantworten. Derartige Untersuchungen sollten zu einem besseren Verständnis der Diastereoselektivitäten mit cyclischen Substraten führen, so daß der präparativ arbeitende Chemiker die Schenck-Reaktion für Umsetzungen mit vorhersagbarer Stereoselektivität einsetzen könnte.

2.2. Acyclische Substrate

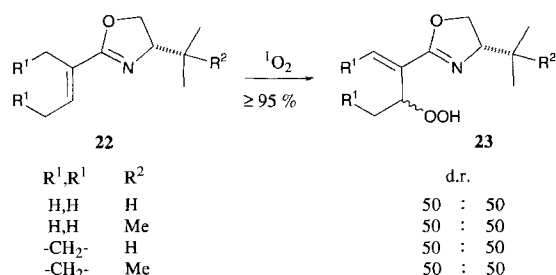
Die diastereoselektive Schenck-Reaktion von acyclischen, chiralen Substraten wäre im Hinblick auf die Oxyfunktionalisierung von Olefinen für die Präparative Chemie von hohem Nutzen. Im Vergleich zu cyclischen Substraten (Abschnitt 2.1) sollte man erwarten, daß die erhöhte konformative Flexibilität der offenkettigen Substrate den Einfluß sterischer und stereoelektronischer Effekte verringert und den der elektronischen Faktoren erhöht. Die Fähigkeit einer funktionellen Gruppe, den Angriff von Singulett-Sauerstoff bevorzugt auf eine π -Seite des Substrats zu lenken, wird hierbei ausschlaggebend für die Stereokontrolle sein.

Zwei Ansätze wurden zur diastereoselektiven Photooxygenierung von acyclischen Substraten angewendet: Ein achirales Substrat kann nach Einführung einer chiralen, nicht-racemischen Hilfsgruppe durch diastereoselektive En-Reaktion mit Singulett-Sauerstoff zu enantiomerenangereicherten Allylhydroperoxiden umgesetzt werden, wobei die Hilfsgruppe nach der Reaktion wieder entfernt wird, und Olefine, die an der Doppelbindung ein stereogenes Zentrum aufweisen, können durch eine diastereoselektive En-Reaktion hoch oxyfunktionalisiert werden. Wie wir sehen werden, dient dieses Konzept zur selektiven Oxyfunktionalisierung von Verbindungen mit mehreren funktionellen Gruppen am stereogenen Zentrum.

2.2.1. Chirale Hilfsgruppen

Hilfsgruppen aus dem „chiral pool“ haben sich in vielen chemischen Transformationen bewährt^[83], weshalb ihre Anwendbarkeit auch in der En-Reaktion von Singulett-Sauerstoff getestet wurde. Alle Anstrengungen haben sich bislang auf den Einbau einer α,β -ungesättigten Carbonsäureeinheit in eine chirale Umgebung konzentriert, wobei durch regioselektive Wasserstoffabstraktion an der geminal substituierten Position^[45] β -Hydroperoxycarbonsäuren erhalten werden sollen. Entscheidend für den Erfolg dieses Ansatzes ist, daß die Konformation der α,β -ungesättigten Carbonsäure durch Sekundärwechselwirkungen festgelegt wird, um den bevorzugten Angriff des Singulett-Sauerstoff-Moleküls auf einer der beiden π -Seiten zu erzwingen.

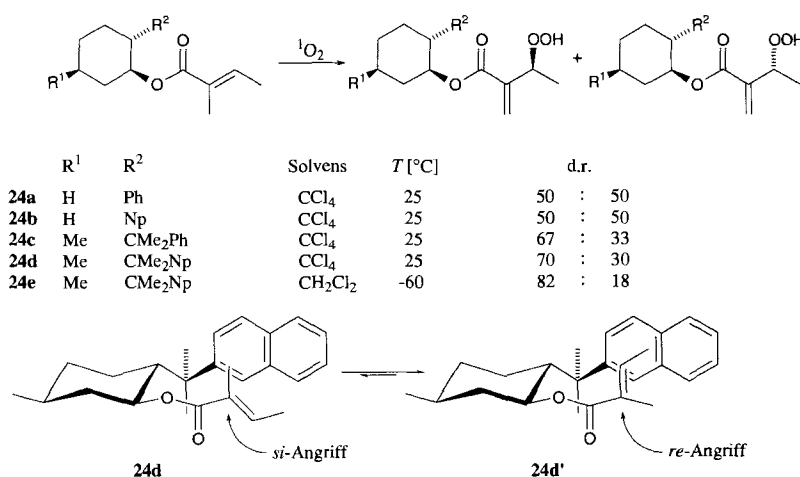
Ein früher, aber erfolgloser Versuch ist in Schema 15 dargestellt. Die Photooxygenierung einer Reihe von 2-Alkenyldihydrooxazolen **22**, die leicht aus den entsprechenden Carbonsäuren



Schema 15. Keine Stereokontrolle in der Schenck-Reaktion mit den chiralen Dihydrooxazolen **22**.

ren und den optisch aktiven Aminoalkoholen hergestellt werden können, ergab in allen Fällen lediglich eine 50:50-Mischung aus den diastereomeren Hydroperoxiden **23**^[84]. Dennoch ist die Reaktion mechanistisch aufschlußreich. So wurde zur Erklärung der Regioselektivität zugunsten der geminalen Position eine einleitende [4+2]-Cycloaddition des Singulett-Sauerstoffs an die als Heterodien fungierende α,β -ungesättigte Carbonyl-einheit von Ensley et al. postuliert^[85]. Das Allyldihydrooxazol **22** sollte dabei für eine effiziente [4+2]-Cycloaddition eine cisoidale Konformation einnehmen, so daß der Angriff des Singulett-Sauerstoffs von der *si*-Seite durch die großen Alkylsubstituenten am Oxazolring stark gehindert wäre und eine hohe Diastereoselektivität resultieren sollte. Da das Enophil $^1\text{O}_2$ die Doppelbindung aber von beiden Seiten gleichermaßen angreift, ist eine En-Reaktion aus der vorgeschlagenen^[85] cisoidalen Konformation nicht wahrscheinlich.

Ein neuerer und erfolgreicherer Ansatz ist in Schema 16 dargestellt. Die Photooxygenierung der substituierten Tiglate **24** lieferte die zugehörigen Hydroperoxide^[86]. Während die Ester

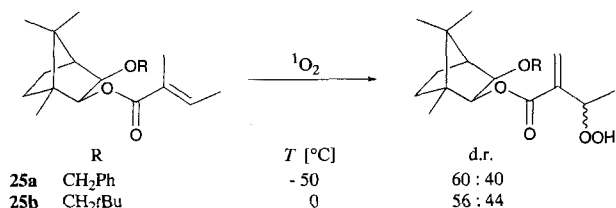


Schema 16. Die Schenck-Reaktion mit den chiralen Enoaten **24**. Np = Naphthyl.

24a, b mit einem Arylrest direkt am Cyclohexanring in der En-Reaktion nicht diastereoselektiv umgesetzt wurden, weisen die Reaktionen der vom Menthol abgeleiteten Substrate **24c, d** bei Raumtemperatur eine mäßige π -faciale Selektivität auf. Die Diastereoselektivitäten konnten durch Durchführung der Reaktion bei -60°C deutlich erhöht werden. Diese Ergebnisse wurden mit unterschiedlichen Besetzungen der beiden Konformere **24d** und **24d'** erklärt; der Besetzungsunterschied ist bei tiefen Temperaturen größer. Das Konformer **24d'**, das vom Singulett-Sauerstoff-Molekül nur von der *re*-Seite angegriffen werden kann, ist hierbei wegen der π -Stapelwechselwirkung zwischen dem Enoat und dem aromatischen System bevorzugt. Eine coplanare Anordnung und somit eine maximale π -Stapelwechselwirkung können optimal bei den Estern **24c, d** erreicht werden, während für die Derivate **24a, b** eine derartig günstige Anordnung wegen einer beachtlichen Verkipfung der Seitenketten am Cyclohexan nicht möglich ist^[86].

Das Fehlen einer idealen coplanaren Anordnung von Enoat und Aren sowie folglich der Verlust an konformativen Präferenzen durch π -Stapelwechselwirkungen sind vermutlich auch die Gründe, weshalb die Schenck-Reaktion mit 3-Naphthylborneol-

tiglaten^[86] und dem eng verwandten Ester **25a** (Schema 17) nicht diastereoselektiv durchgeführt werden konnte^[87]. Sterische Hinderung allein wie im Tiglat **25b** ist ebenfalls nicht ausreichend, um gute π -faciale Selektivitäten zu induzieren. So kann das Enoat entweder eine cisoidale oder eine transoidale Konformation einnehmen, die ähnlich schnell mit Singulett-Sauerstoff reagieren, was die niedrige π -faciale Selektivität erklärt.



Schema 17. Photooxygenierung der chiralen Enoate **25**.

Bislang wurden chirale Auxiliare in der Photooxygenierung von Tiglaten also nur mit begrenztem Erfolg genutzt. Da Enoate in der cisoidalen und in der transoidalen Konformation eine ähnliche Reaktivität gegenüber Singulett-Sauerstoff aufweisen, ist es wichtig die relativen Populationen der Konformere zu kontrollieren. Um π -Stapelwechselwirkungen erfolgreich nutzen zu können und mit diesem Ansatz einen Fortschritt zu erzielen, müssen noch sorgfältiger konstruierte Substrate herangezogen werden. Hier sollte auch vermerkt werden, daß es einen Versuch gab, Asymmetrie in der Schenck-Reaktion zu induzieren, indem die heterogene Photooxygenierung von 2-Methoxy-2-buten in den asymmetrischen Hohlräumen eines Clathrates, Tri-*o*-Thymotid, durchgeführt wurde^[88]. Die erhaltenen Hydroperoxide wiesen tatsächlich eine geringfügige optische Aktivität auf, doch wurden leider weder die absolute Konfiguration noch der Enantiomerenüberschuß bestimmt.

2.2.2. Olefine mit stereogenen Zentren an der Doppelbindung

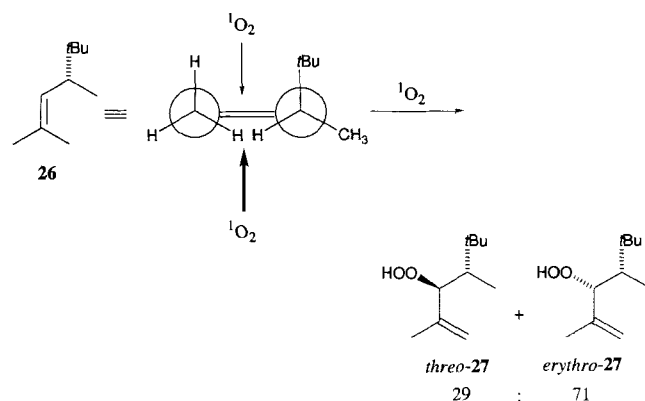
Beim Konzept der Substratkontrolle werden chirale Olefine mit hoher Diastereokontrolle zu den gewünschten oxyfunktionalisierten Produkten umgesetzt. Es gibt zahlreiche derartige Substrate für die Schenck-Reaktion, aber in Hinblick auf eine erfolgreiche präparative Anwendung einer diastereoselektiven En-Reaktion von Singulett-Sauerstoff ist es wesentlich, die entscheidenden Faktoren für die Stereokontrolle bei diesen Verbindungen zu verstehen. Mechanistisch relevante Fragen sind hierbei: 1) Wie effektiv ist sterische Hinderung bei offenkettigen Substraten? 2) Welche funktionellen Gruppen am stereogenen Zentrum lenken den Angriff von Singulett-Sauerstoff in der En-Reaktion? 3) Welche besonderen Struktureigenschaften des Olefins sind zur Erzielung hoher Diastereoselektivitäten notwendig?

In den letzten fünf Jahren wurden beachtliche Anstrengungen zur Beantwortung dieser Fragen unternommen. Hierbei wurden einige allgemeine Tendenzen bezüglich Anwendungsbreite und Beschränkungen dieser hochattraktiven Methode zur Herstellung von stereochemisch definierten oxyfunktionalisierten Produkten deutlich. Die Schenck-Reaktion wird damit für den präparativ arbeitenden Chemiker noch nützlicher, beson-

ders da die chemischen Ausbeuten an den gewünschten oxyfunktionalisierten Produkten im allgemeinen $\geq 85\%$ betragen und darüber hinaus eine exzellente Regiokontrolle erreicht wird.

2.2.2.1. Substrate ohne Heteroatomsubstituenten am stereogenen Zentrum

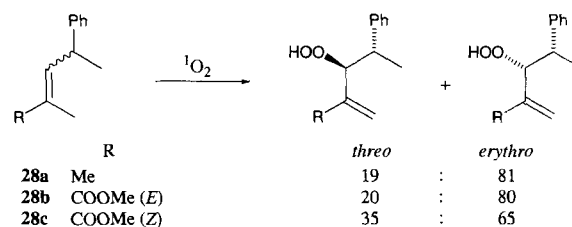
Bei chiralen Olefinen, die nur Kohlenstoffsubstituenten am stereogenen Zentrum tragen, sollten elektronische Effekte vernachlässigbar klein sein, so daß die sterischen Einflüsse auf den stereochemischen Verlauf der Schenck-Reaktion an acyclischen Substraten separat untersucht werden können. Die Photooxygenierung des Alkens **26** lieferte *erythro*-**27** mit einer mäßigen Selektivität (71:29)^[89] (Schema 18). Dieses Ergebnis kann anhand der Newman-Projektion von **26** erklärt werden. Eine zum



Schema 18. Stereokontrolle in der Photooxygenierung des chiralen Olefins **26**.

stereogenen Zentrum *cis*-ständige Methylgruppe verursacht eine beträchtliche 1,3-Allylspannung^[90], so daß das Wasserstoffatom am stereogenen Zentrum bevorzugt die nach innen gerichtete Position einnimmt. Folglich greift der Singulett-Sauerstoff hauptsächlich von der Unterseite, d. h. von der der *tert*-Butylgruppe gegenüberliegenden Seite an, und es entsteht bevorzugt das *erythro*-Produkt.

Einer ähnlichen Situation begegnet man bei der Photooxygenierung der phenylsubstituierten Alkene **28a, b**^[91, 92] (Schema 19). Auch hier wird hauptsächlich das *erythro*-Isomer gebildet, was wie beim *tert*-Butyl-substituierten Alken **26** mit sterischen Effekten erklärt werden kann. Die leichte Verringerung der π -facialen Selektivität für den *Z*-konfigurierten Ester **28** (Schema 19) beruht darauf, daß die Estergruppe zu einer weniger hohen 1,3-Allylspannung führt als die sphärische Methylgruppe in **26** und **28a, b**. Es zeigt sich also, daß sterische



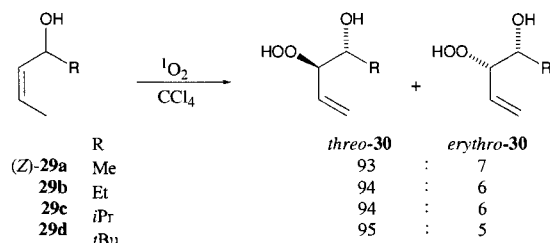
Schema 19. Die Schenck-Reaktion mit den chiralen Olefinen **28**.

Hinderung nur geringe bis mittelmäßige *erythro*-Selektivitäten in der Schenck-Reaktion mit chiralen, offenkettigen Substraten bewirkt. Als nächstes soll der steuernde Einfluß von polaren Heteroatomsubstituenten am stereogenen Zentrum geprüft werden.

2.2.2.2. Allylalkohole und deren Derivate

Chirale Allylalkohole sind leicht zugängliche Substrate, mit denen die Diastereoselektivität der Schenck-Reaktion getestet und die elektronischen Faktoren der steuernden Eigenschaften der Hydroxygruppe bei offenkettigen Verbindungen bewertet werden können. Wie wir bei den cyclischen Allylalkoholen gesehen haben (Abschnitt 2.1.3), erhöht die Hydroxygruppe die Elektronendichte auf einer der Seiten des π -Elektronensystems und stößt den angreifenden Singulett-Sauerstoff elektrostatisch ab. Für acyclische Allylalkohole sollte man erwarten, daß derartige stereoelektronische Effekte weniger wichtig sind, da das stereogene Zentrum konformativ nicht festgelegt ist und sich die Hydroxygruppe somit auf beiden π -Seiten befinden kann. Folglich sollten die weitreichende elektrostatische Abstoßung des sich nähernden Enophils Singulett-Sauerstoff verringert werden und elektronische Wechselwirkungen während der Exciplexbildung zum Tragen kommen.

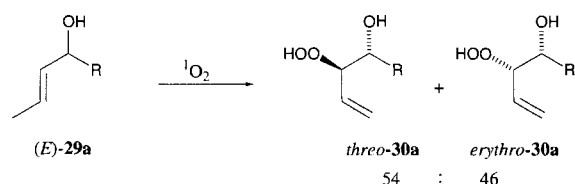
Eine aufschlußreiche Versuchsreihe ist in Schema 20 dargestellt: Die *Z*-konfigurierten Allylalkohole (*Z*)-**29** wurden in



Schema 20. Der dirigierende Effekt der Hydroxygruppe in der Photooxygenierung der Alkohole **29**.

chlorierten Lösungsmitteln photooxygeniert, wobei jeweils mit hoher Präferenz (d.r. $\geq 93:7$) das *threo*-konfigurierte Hydroxyhydroperoxid *threo*-**30** entstand^[93]. Die Größe des aliphatischen Substituenten am stereogenen Zentrum beeinflusst die Diastereoselektivität nicht, was bestätigt, daß eine sterische Kontrolle in der Schenck-Reaktion mit diesen Substraten keine Rolle spielt.

Für die mechanistische Interpretation dieser stereochemischen Resultate ist der Vergleich mit dem Ergebnis der En-Reaktion des *E*-konfigurierten Allylalkohols (*E*)-**29a**^[93] nützlich, bei der nahezu keine Diastereoselektivität festgestellt wurde (Schema 21). Dies betont einmal mehr die Bedeutung eines zur



Schema 21. Unselektive Schenck-Reaktion wegen des Fehlens von 1,3-Allylspannung im Substrat (*E*)-**29a**.

Hydroxyalkylgruppe *cis*-ständigen Substituenten für die 1,3-Allylspannung, die wesentlich für hohe Diastereoselektivitäten ist.

Die in Schema 22 aufgeführten Experimente sind aufschlußreich in Hinblick auf den Reaktionsmechanismus der Schenck-Reaktion. Erwartungsgemäß weist der Allylalkohol **31a** eine

X	Solvens	Ausb. [%]	threo	erythro
31a H	CCl ₄	96	93	7
31a H	CHCl ₃	96	92	8
31a H	CH ₂ Cl ₂	96	90	10
31a H	CH ₃ CN	96	76	24
31a H	CH ₃ OH	96	73	27
31b SiMe ₃	CCl ₄	74	80	20
31c SiBuMe ₂	CCl ₄	67	83	17
31d Me	CCl ₄	80	72	28
31e Ac	CCl ₄	82	39	61

Schema 22. Lösungsmittelleffekte und Produktverteilung in der Schenck-Reaktion mit den chiralen Allylalkoholen **31**.

threo-Selektivität bei der Photooxygenierung in unpolaren Lösungsmitteln auf; in polaren und protischen Lösungsmitteln ist die Diastereoselektivität dagegen deutlich niedriger^[93]. Diese Tatsache weist ebenfalls darauf hin, daß bei diesen Substraten elektronische Effekte für die π -faciale Selektivitäten maßgeblich sind. Durch Schützen der freien Hydroxygruppe mit einem Elektronendonator (**31b–d**) oder mit einem Elektronenakzeptor (**31e**) wird die π -faciale Selektivität im Vergleich zu der bei der Stammverbindung **31a** jeweils beträchtlich verringert, und beim Acetat **31e** war sogar das *erythro*-konfigurierte Hydroperoxid das Hauptprodukt.

Auf der Grundlage der in Schema 20–22 angegebenen stereochemischen Daten läßt sich ein schlüssiger Mechanismus für die En-Reaktion von Singulett-Sauerstoff mit chiralen Allylalkoholen aufstellen. Die sterischen Faktoren ohne elektronische Wechselwirkungen werden anhand der in Newman-Projektion dargestellten Konformere **31** und **31'** deutlich (Abb. 5). Um die

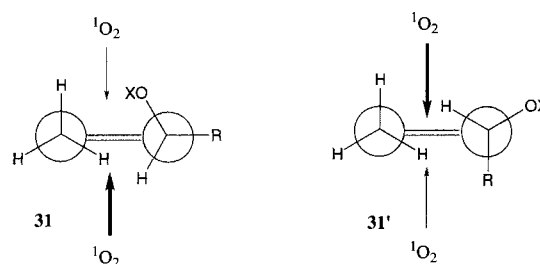


Abb. 5. Sterische Kontrolle in der Photooxygenierung von chiralen Allylalkoholen.

1,3-Allylspannung möglichst gering zu halten, ist der kleinste Substituent am stereogenen Zentrum, das Wasserstoffatom, bevorzugt nach innen gerichtet. Wenn die Substituenten OX und R am stereogenen Zentrum nahezu den gleichen sterischen Anspruch haben, ergibt sich kein energetischer Unterschied für die Konformere **31** und **31'**, so daß beide π -Seiten des Olefins dem

angreifenden Singulett-Sauerstoff gleichermaßen ausgesetzt sind und man deshalb nur eine geringe Diastereoselektivität erwarten sollte. In der Tat können die niedrigen bis mäßigen π -facialen Selektivitäten in der Photooxygenierung der Alkoholderivate **31b–e** sämtlich mit derartigen sterischen Faktoren erklärt werden. Um die hohe Diastereoselektivität mit dem freien Alkohol **31a** zu erklären, wurde eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Hydroxygruppe des Allylkohols und dem partiell negativ geladenen Singulett-Sauerstoff im Exciplex postuliert (Abb. 6). Im Konformer **31a** führt diese stabilisierende

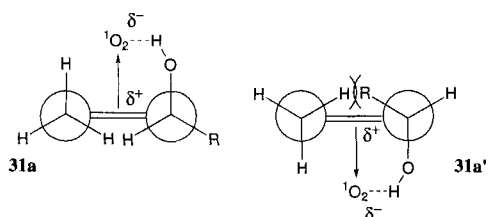


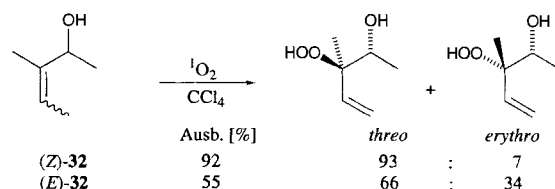
Abb. 6. Stabilisierung des *threo*-Exciplexes durch Wasserstoffbrückenbindungen.

Wechselwirkung zur Bildung des *threo*-konfigurierten Produkts führt, während das Konformer **31a'** wegen der 1,3-Allylspannung ohne Bedeutung ist. Eine ähnliche Erklärung trifft beim Allylkohol (*Z*)-**29a** (Schema 20) zu, aber nicht bei dessen Diastereomer (*E*)-**29a**. Da dieses Stereoisomer keine effektive 1,3-Allylspannung aufweist (es fehlt eine *cis*-ständige Methylgruppe), sind die Energien der beiden zu **31a** und **31a'** analogen Konformere sehr ähnlich. Somit können die beiden π -Seiten nicht mehr allein wegen der Unterstützung der Hydroxygruppe diskriminiert werden, so daß die Diastereoselektivität verloren geht. Dieser Mechanismus wird auch dadurch gestützt, daß die Allylkohole eine überraschend hohe Regioselektivität in der Schenck-Reaktion aufweisen: Aus dem Alkohol **31a** werden die durch Wasserstoffabstraktion am stereogenen Zentrum gebildeten Produkte in nur 4% Ausbeute erhalten^[93]. Die Newman-Projektionen der Konformere **31a** und **31a'** (Abb. 6) zeigen deutlich, daß die Koordination des Singulett-Sauerstoffs durch die Hydroxygruppe eine Wasserstoffabstraktion am stereogenen Zentrum ausschließt. Auch der festgestellte Solvenseffekt läßt sich einfach erklären: Da mit zunehmender Polarität des Reaktionsmediums elektronische Wechselwirkungen, z. B. Wasserstoffbrückenbindungen, schwächer werden, entsteht das *threo*-Produkt weniger stark bevorzugt. Auch das Fehlen von sterischen Effekten durch den Alkylrest R in den Allylkoholen **29** (Schema 20) wird anhand der bevorzugten Konformation **31a** (Abb. 6) deutlich: Der Alkylrest R befindet sich hierin an der Peripherie, und sterische Wechselwirkungen können vernachlässigt werden; die durch nur eine Methylgruppe aufgebaute 1,3-Allylspannung ist also hier für eine hohe Selektivität ausreichend.

Die hohe π -faciale Selektivität, die bei ungeschützten Allylkoholen durch den dirigierenden Effekt der Hydroxygruppen^[93] erreicht werden kann, ist im Einklang mit dem „transvestial character“^[73] von Singulett-Sauerstoff. Einerseits ist Singulett-Sauerstoff ein elektrophiles Enophil, andererseits kommt es, wenn er in Form eines Exciplexes an das Substrat koordiniert ist, auch zu nucleophilen Wechselwirkungen, z. B. zur Bildung

von Wasserstoffbrückenbindungen. Diese Erkenntnis ist von allgemeiner Bedeutung^[94], und mit nichtracemischen Allylkoholen sollten so auch optisch aktive oxyfunktionalisierte Zielmoleküle mit hoher Stereokontrolle hergestellt werden können. Dies wurde jüngst durch eine Anwendung der neuartigen Hydroxygruppen-assistierte Schenck-Reaktion in der Naturstoffsynthese demonstriert^[95].

Wie wir gesehen haben, spielt 1,3-Allylspannung eine entscheidende Rolle in der Hydroxygruppen-gesteuerten En-Reaktion von Singulett-Sauerstoff. Doch wie wichtig ist die 1,2-Allylspannung zwischen dem stereogenen Zentrum und einem geminalen Substituenten für die Diastereoselektivität der Schenck-Reaktion? Um diese Frage zu beantworten, wurden die Alkohole (*E*)- und (*Z*)-**32** in unpolaren Lösungsmitteln photooxygeniert (Schema 23)^[96]. Das Diastereomer (*E*)-**32**, das



Schema 23. Die Schenck-Reaktion mit den chiralen Allylkoholen **32**.

keine zum stereogenen Zentrum *cis*-ständige Methylgruppe aufweist, gab nur eine mäßige *threo*-Selektivität (66:34), während aus dem *Z*-konfigurierten Alkohol das *threo*-Hydroperoxid mit einer hohen π -facialen Selektivität (93:7) entstand. Diese Selektivität entspricht der in den Photooxygenierungen der Allylkohole (*Z*)-**29a** (Schema 20) und **31a** (Schema 22), die beide keinen zum stereogenen Zentrum geminalen Substituenten aufweisen^[93]. Diese Ergebnisse deuten eindeutig darauf hin, daß die 1,2-Allylspannung nicht effizient mit der 1,3-Allylspannung konkurrieren kann, wenn es darum geht, einen Unterschied zwischen den relativen Energien der entsprechenden diastereomeren Exciplexe zu erreichen (Abb. 7). Trotz der beachtlichen

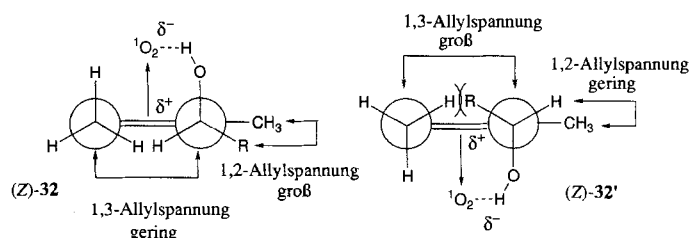


Abb. 7. Konkurrenz zwischen 1,2- und 1,3-Allylspannung beim Alkohol (*Z*)-**32**.

1,2-Allylspannung im Konformer (*Z*)-**32** wird das *threo*-Produkt bevorzugt gebildet, während Konformer (*Z*)-**32'** nicht von Bedeutung ist. Daß 1,2-Allylspannung allein tatsächlich sehr ineffektiv ist, wird bei der Photooxygenierung des Diastereomers (*E*)-**32** deutlich. Hier kann sich nur die 1,2-Allylspannung auswirken, und es wurde eine geringe π -faciale Selektivität (Diastereomerenverhältnis d.r. = 66:34) erhalten. Diese Ergebnisse implizieren, daß der C-C-C-O-Diederwinkel α im Exciplex 90–110° beträgt (Abb. 8a) und damit ähnlich groß ist wie der

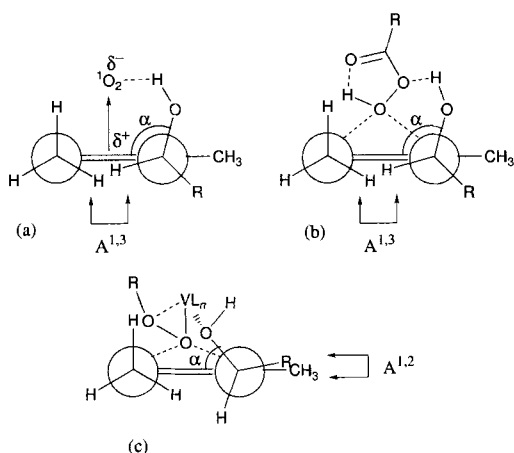
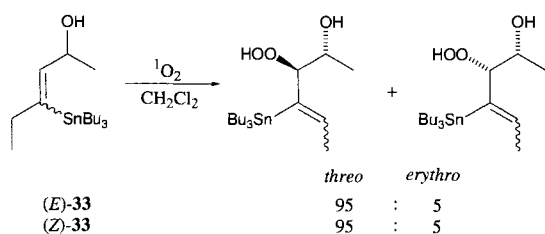


Abb. 8. Übergangszustände der Schenck-Reaktion (a), der Persäure-Epoxidierung (b) und der Vanadium(v)-katalysierten Epoxidierung (c) chiraler Allylalkohole. A^{1,2}, A^{1,3}: 1,2- bzw. 1,3-Allylspannung.

entsprechende Winkel im postulierten Übergangszustand der Persäure-Epoxidierung (Abb. 8b)^[97]. Ein kleinerer Winkel würde den Einfluß der 1,2-Allylspannung beträchtlich erhöhen^[50, 98], wie man anhand der vanadiumkatalysierten Sauerstofftransferreaktion erkennen kann (Abb. 8c).

Man könnte nun behaupten, daß die geringe π -faciale Selektivität bei (*E*)-**32** daher stammt, daß hier das Wasserstoffatom einer Methylgruppe abstrahiert werden muß, die zum stereogenen Zentrum *trans*-ständig angeordnet ist. Demnach käme der dirigierende Effekt der Hydroxygruppe nur bei der Wasserstoffabstraktion von einer Methylgruppe zum Tragen, die zum stereokontrollierenden Chiralitätszentrum *cis*-ständig ist. Daß dies nicht der Fall ist, wird bei den Photooxygenierungen der Stannylalkohole (*E*)- und (*Z*)-**33** deutlich (Schema 24), bei denen die *threo*-Produkte mit hohen Selektivitäten (95:5) erhalten wurden^[99]. Somit reagieren auch chirale Allylalkohole wie (*Z*)-**33**, bei denen das Wasserstoffatom auf der „falschen“ Seite der Doppelbindung abstrahiert werden muß, mit hoher π -facialer Selektivität.



Schema 24. Die Schenck-Reaktion mit den Stannylalkoholen **33**.

Dies führt zur wichtigen Frage nach der Struktur des Hydroxygruppen-stabilisierten Intermediats. Es bieten sich zwei Alternativen: die unsymmetrische Perepoxid-Struktur (Abb. 9a) oder eine symmetrische Anordnung, in der die O-O- und die C-C-Bindung kreuzweise orientiert sind (Abb. 9b). Im Falle der Perepoxid-Struktur wäre eine Inversion des Epoxidringes an O1 erforderlich, damit die Hydroxygruppe die Abstraktion an R¹ begünstigen kann. Eine derartige Inversion ist allerdings unwahrscheinlich, da isoelektronische *N*-Chloraziridine, die man

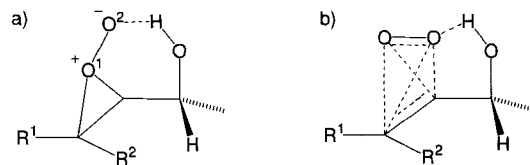
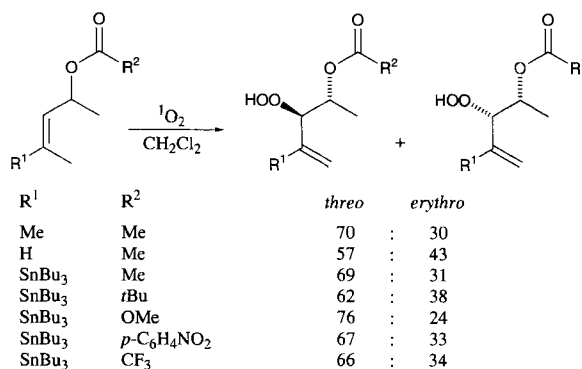


Abb. 9. a) Hydroxygruppen-stabilisiertes Perepoxid; b) Exciplex.

hier als Modellverbindungen heranziehen kann, bei Raumtemperatur konfigurationsstabil sind und in die Enantiomere getrennt werden können^[100]. Daher postulieren wir den Exciplex mit einer neuartigen symmetrischen Struktur (Abb. 9b) als eine wahrscheinlichere stereokontrollierende Zwischenstufe. Die Produktbildung durch allylische Wasserstoffabstraktion kann von den Substituenten an R¹ oder R² abhängen. Ob hierbei die postulierte symmetrische Perepoxid-Zwischenstufe durchlaufen wird, ist für die Produktverteilung bedeutungslos, da die π -faciale Selektivität bereits auf der Exciplex-Stufe festgelegt wird.

Für präparative Zwecke wäre es sehr wünschenswert, außer der Hydroxygruppe, die die *threo*-Selektivität der Photooxygenierung von chiralen Allylalkoholen begünstigt, allylische funktionelle Gruppen nutzen zu können, die die Bildung des *erythro*-konfigurierten Produkts fördern. Die Schenck-Reaktion des Allylacetats **31e** (Schema 22), die mit mäßiger *erythro*-Selektivität abläuft, ist das bislang einzige Beispiel hierfür. Die geringe *erythro*-Kontrolle beruht vermutlich auf der Abstoßung zwischen der sich bildenden negativen Partialladung am Singulett-Sauerstoff und den freien Elektronenpaaren am Carbonylsauerstoffatom der Acetatgruppe im Exciplex.

Um im Hinblick auf eine hohe *erythro*-Selektivität die geeignete Kombination aus sterischen und elektronischen Eigenschaften der Estergruppe zu bestimmen, wurde eine Reihe von Allylestern photooxygeniert (Schema 25). Die Ergebnisse dieser



Schema 25. Die Schenck-Reaktion mit den chiralen Allylestern **34**.

Reaktionen deuten darauf hin, daß eine hohe *erythro*-Selektivität mit Allylestern nur sehr schwer zu erreichen ist, da sowohl die sterische Hinderung als auch die elektronische Abstoßung für eine Differenzierung der π -Seiten in diesen Substraten zu schwach sind^[99].

Die Hydroxygruppen-gesteuerte Schenck-Reaktion von offenkettigen Allylalkoholen ist also eine milde und hocheffiziente Methode zur Synthese von *threo*-konfigurierten Alkendiolen in hohen Ausbeuten. Das Konzept kann auf chirale di-, tri- und

tetrasubstituierte Olefine angewendet werden, wobei die einzige Voraussetzung für hohe π -faciale Selektivitäten das Vorhandensein eines zum stereogenen Zentrum vicinalen, *Z*-ständigen Substituenten im Allylkohol ist. Mechanistisch bedeutsam ist die Tatsache, daß das Wasserstoffatom auch von einer *trans*-ständigen Alkylgruppe abstrahiert werden kann, ohne daß die Diastereoselektivität verloren geht. Dies spricht eher für einen symmetrischen Exciplex mit kreuzweise angeordneten Bindungen (Abb. 9b) als für ein unsymmetrisches, endgebundenes Peroxid (Abb. 9a) als stereokontrollierende Zwischenstufe. Die *threo*-Selektivität beruht auf einem Reaktionsweg, der infolge einer Wasserstoffbrückenbindung zum eintretenden Enophil und wegen minimaler 1,3-Allylspannung energetisch stark begünstigt ist. Leider kennt man bislang keine chiralen Verbindungen mit einer Sauerstofffunktionalität in der Allylposition, die in einer En-Reaktion mit Singulett-Sauerstoff ausschließlich zu *erythro*-Produkten umgesetzt werden.

2.2.2.3. Allylamine und deren acylierte Derivate

So wie durch die Hydroxygruppen-gesteuerte Schenck-Reaktion nach Reduktion der Hydroperoxygruppe *threo*-konfigurierte 1,2-Diole selektiv hergestellt werden können, ist es für präparative Zwecke äußerst wünschenswert, 1,2-Aminoalkohole mit festgelegter Konfiguration durch Photooxygenierung von geeigneten Allylaminen zugänglich zu machen. Für diese Substrate ist die Chemo- und Stereoselektivität ein weiteres Kriterium für die Nützlichkeit der Reaktion in der Synthese, da diastereoselektive Umwandlungen nur dann von Nutzen sind, wenn Nebenreaktionen wie die Oxidation am Stickstoffatom^[101] oder die oxidative Spaltung von C-N-Bindungen^[102] zugunsten der En-Reaktion zurückgedrängt werden können.

Die Ergebnisse der Photooxygenierung von einigen Allylaminen sind in Schema 26 gezeigt^[89, 103]. Wie die Allylkohole

tat **31e** ähneln, wurde nur eine mäßige Selektivität zugunsten des *erythro*-Produkts festgestellt. Im Unterschied hierzu entstehen aus den diacylierten Derivaten **35e, f** diastereoselektiv die *erythro*-konfigurierten β -Hydroperoxyamine in hohen Ausbeuten, was zweifellos präparativ äußerst nützlich ist. Die stereochemischen Resultate lassen sich auch hier damit erklären, daß das bevorzugte *threo*-Produkt aus dem wasserstoffverbrückten Exciplex **35** (Abb. 10) entsteht. Somit profitiert, wie bei den Allylkoholen, auch bei den im Hinblick auf die Struktur verwandten Allylaminen das *erythro*-Produkt nicht von der Stabilisierung durch eine Wasserstoffbrückenbindung, da diese zu einer erhöhten 1,3-Allylspannung im Exciplex **35'** führen würde.

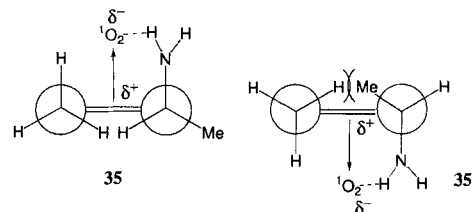
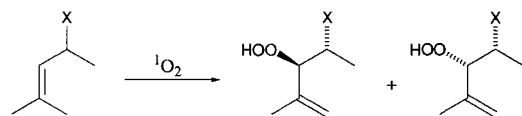


Abb. 10. Der dirigierende Effekt der Aminogruppe in der Photooxygenierung von chiralen Allylaminen.

Bei den monoacylierten Aminen **35c, d** kommt dieser Effekt nicht zum Tragen, was mit der im Vergleich zu **35a, b** größeren sterischen Hinderung durch die Substituenten am Stickstoffatom erklärt werden kann. Von größerem präparativen Interesse ist dagegen die hoch diastereoselektive Bildung der *erythro*-konfigurierten Produkte in der Schenck-Reaktion der diacylierten Amine **35e, f**. Wie in Abschnitt 2.2.2.1 erwähnt, wird bereits allein wegen der sterischen Kontrolle das *erythro*-Produkt gebildet, was durch die elektrostatische Abstoßung zwischen den Acyl-Carbonylsauerstoffatomen und dem eintretenden Enophil Singulett-Sauerstoff aber noch verstärkt wird; sterische und elektronische Effekte wirken bei diesen Verbindungen also synergistisch. Die stereochemische Steuerung durch die elektrostatische Abstoßung wird in Abschnitt 2.2.2.4 eingehend diskutiert; hier soll zunächst festgehalten werden, daß die Solvenseffekte in der Photooxygenierung des Phthalimids **35f** (Schema 26) die mechanistische Erklärung eindeutig stützen.

Verglichen mit der Steuerung durch die Hydroxygruppen in Schenck-Reaktionen von Allylkoholen, scheint der dirigierende Effekt von Aminogruppen von geringerem präparativen Nutzen zu sein, da die leicht oxidierbare Aminogruppe bei weniger en-reaktiven Substraten stören kann. Während bei Allylaminen **35** mit trisubstituierter Doppelbindung diese Schwierigkeit nicht auftritt, und die entsprechenden Hydroperoxiden in hohen Ausbeuten gebildet werden, ist die Photooxygenierung von Allylaminen mit einer disubstituierten Doppelbindung problematisch, da die En-Reaktion dieser weniger reaktiven Substrate nicht mit anderen Oxidationsreaktionen konkurrieren kann^[89]. Dies ist allerdings nur ein Problem bei ungeschützten Aminen; Diacyl-Derivate sind gegenüber oxidativen Schädigungen unempfindlich und werden effizient zu den *erythro*-konfigurierten Produkten umgesetzt. Sekundäre und tertiäre Amine können ebenfalls nicht verwendet werden, da diese unter den Reaktionsbedingungen bevorzugt oxidativ desalkyliert werden^[102]. Die Verwendung der weniger nucleophilen Hydrochloride oder der



X	Solvens	Ausb. [%]	<i>threo</i>	<i>erythro</i>
35a NH ₂	CCl ₄	87	95	5
35a NH ₂	CDCl ₃	90	92	8
35a NH ₂	CD ₃ OD	87	85	15
35b NH ₃	CDCl ₃	90	94	6
35c NHAc	CCl ₄	93	28	72
35d NHBoc	CCl ₄	80	24	76
35e NBoc ₂	CCl ₄	78	5	95
35f NPhth	CCl ₄	78	11	89
35f NPhth	CDCl ₃	92	22	78

Schema 26. Lösungsmittel- und Substituenteneffekte in der Schenck-Reaktion mit den chiralen Allylaminen **35**. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl; Phth = Phthaloyl.

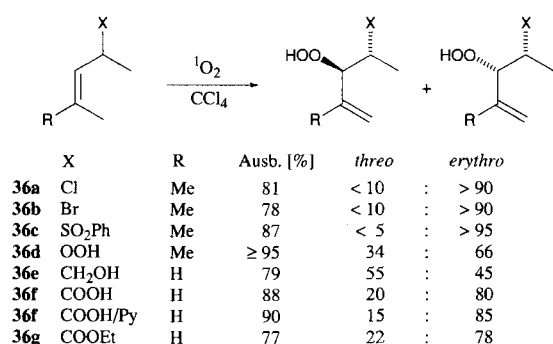
(Abschnitt 2.2.2.2) reagiert das ungeschützte Amin **35a** in unpolaren Lösungsmitteln mit hoher, in polar-protischem Methanol hingegen mit geringerer *threo*-Selektivität. Analog liefert die Photooxygenierung des Hydrochlorids **35b** das entsprechende *threo*-konfigurierte β -Hydroperoxyamin mit hoher Selektivität (94:6). Dies weist erneut darauf hin, daß eine Wasserstoffbrückenbindung im Exciplex der entscheidende stereokontrollierende Faktor ist. Bei den monoacylierten Aminen **35c, d**, die dem Ace-

silylierten Amine könnte in diesen Fällen indes einen Ausweg eröffnen.

Die Schenck-Reaktion von chiralen Allylaminen und deren Acylderivaten bietet zweifellos einen hoch diastereoselektiven Zugang zu *threo*- oder *erythro*-konfigurierten β -Hydroperoxyaminen, die leicht zu den entsprechenden Aminoalkoholen reduziert werden können. Der spektakuläre Wechsel in der Diastereoselektivität durch einfache Acylierung der Aminogruppe verspricht interessante Anwendungen in der Herstellung von oxyfunktionalisierten Allylaminen^[104]. Im Hinblick auf eine allgemeine Nutzung dieser En-Reaktion sollte jedoch auch der Einfluß von 1,2-Allylspannung in geminal substituierten Substraten untersucht werden.

2.2.2.4. Weitere funktionelle Gruppen am stereogenen Zentrum

Wie wir gesehen haben, gibt es für Allylalkohole (Abschnitt 2.2.2.2) und -amine (Abschnitt 2.2.2.3) zahlreiche Beispiele, die die Anwendungsbreite und Beschränkungen des steuernden Einflusses der funktionellen Gruppen in der Schenck-Reaktion deutlich machen. Über andere funktionelle Gruppen am stereogenen Zentrum ist bislang mit Ausnahme der wenigen Beispiele, die kürzlich in unserer Arbeitsgruppe untersucht wurden (Schema 27)^[105], nur wenig bekannt. Abgesehen



Schema 27. Steuernde Eigenschaften unterschiedlicher funktioneller Gruppen in der Allylposition.

von Homoallylalkohol **36e** werden die untersuchten Verbindungen ausnahmslos *erythro*-selektiv umgesetzt, unabhängig davon, ob der Substituent R eine freie OH-Gruppe trägt, die als Wasserstoffbrückendonator fungieren kann, wie in **36d–f**. Offenkundig werden die geometrischen Erfordernisse für eine effiziente Wasserstoffbrückenbindung von einer homoallylischen OH-Gruppe nicht mehr erfüllt (Abb. 11 a). Für die Allylhalogenide **35a, b** und das Sulfon **36c** scheint die elektrostatische Abstoßung zwischen dem Substituenten und dem eintretenden Singulett-Sauerstoff im Exciplex (Abb. 11 b) für deutliche Bevorzugung der *erythro*-konfigurierten Produkte ausschlaggebend zu sein. Diese Argumentation wurde zur Erklärung der Stereoselektivitäten bei cyclischen Carbonsäuren (Abschnitt 2.1.3) sowie bei acyclischen diacylierten Allylaminen (Abschnitt 2.2.2.3) ebenfalls herangezogen und scheint auch für Verbindungen mit einem stark elektronegativen Halogensubstituenten oder mit den negativierten Sauerstoffatomen einer elektronenziehenden Sulfonylgruppe plausibel. Weiterhin gibt auch die geringfügig erhöhte *erythro*-Selektivität in der Schenck-Reaktion des Pyri-

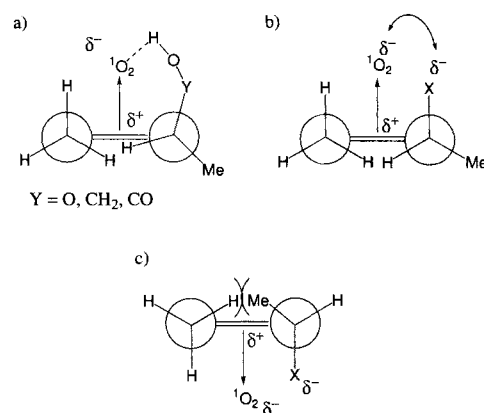
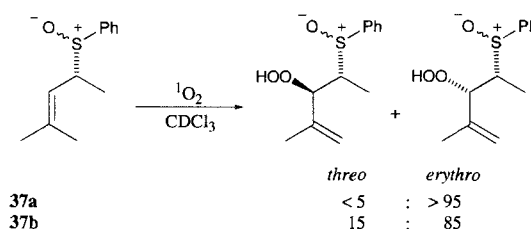


Abb. 11. Stereokontrollierende Faktoren in der Schenck-Reaktion von chiralen Olefinen. a) Wenig wirksame Wasserstoffbrückenbindung; b) elektrostatische Abstoßung; c) 1,3-Allylspannung.

diniums Salzes der Carbonsäure **36f** (d.r. = 15:85) im Vergleich zur Stammverbindung (d.r. = 20:80) einen Hinweis auf die Beteiligung von elektrostatischen Wechselwirkungen. So sollte das Carboxylat-Ion den angreifenden Singulett-Sauerstoff stärker abstoßen als die Carbonsäure.

Während bei Allylalkoholen und -aminen die Wasserstoffbrückenbindung den Exciplex zusätzlich stabilisiert und folglich *threo*-Kontrolle in der Schenck-Reaktion resultiert, erschwert die elektrostatische Abstoßung in **36** die Annäherung des Eno-phils auf der π -Seite, auf der sich der Elektronenakzeptor befindet, so daß die Bildung des *erythro*-Produkts zur Hauptreaktion wird. Der zugehörige Exciplex wird nicht durch eine solche elektrostatische Abstoßung destabilisiert, da dies eine Struktur mit beträchtlicher 1,3-Allylspannung zur Folge hätte (Abb. 11 c).

Beim Sulfoxid **37** kommt ein weiterer stereochemischer Faktor hinzu: das stereogene Schwefelzentrum (Schema 28)^[105]. Leider wurde bei der Herstellung von **37** eine Mischung aus



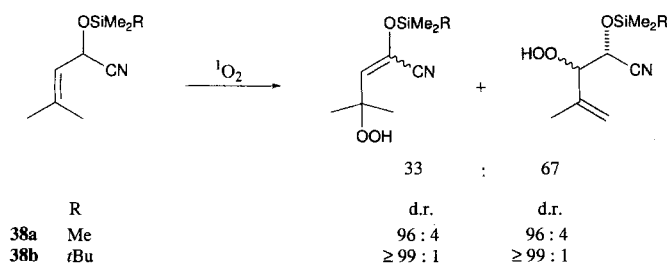
Schema 28. Die Schenck-Reaktion mit den chiralen Allylsulfoxiden **37**.

den beiden Diastereomeren **37a** und **b** erhalten, deren relativen Konfigurationen nicht zugeordnet werden konnten. Während **37a** in der Schenck-Reaktion fast ausschließlich ($\geq 95:5$) das *erythro*-Produkt gab, war die π -faciale Selektivität mit **37b** beträchtlich niedriger. Damit wird deutlich, daß das stereogene Schwefelatom die Stereoselektivität dieser En-Reaktion kontrolliert^[106]. Da die sterischen Ansprüche der Allylsubstituenten in den diastereomeren Sulfoxiden **37a, b** sehr ähnlich sind, sind wahrscheinlich elektronische Gründe für die unterschiedliche Stereokontrolle maßgeblich. In Übereinstimmung mit der Erklärung, daß der *erythro*-Exciplex durch elektrostatische Abstoßung destabilisiert wird, kann **37a** – anders als **37b** – offensichtlich leicht eine Konformation einnehmen, in der die

elektrostatische Abstoßung zum Tragen kommt. Da aber die relativen Konfigurationen der Ausgangsverbindungen **37** wie gesagt nicht bestimmt werden konnten, sind die exakten stereokontrollierenden Konformationen nicht bekannt.

Halogen-, Sulfinyl- und Sulfonyl-substituierte stereogene Zentren sind in der Schenck-Reaktion also ausgeprägt *erythro*-kontrollierend, und homoallylische protische Gruppen (z. B. CH₂OH, OOH, COOH) üben eine wesentlich niedrigere *threo*-Kontrolle durch Wasserstoffbrückenbindungen im Exciplex aus als allylische (OH, NH₂, NH₃⁺).

Zukünftig sollte es von Interesse sein, andere funktionelle Gruppen am stereogenen Zentrum, wie in chiralen Aminoxiden, Nitrilen, Aziden, Iminen, Aldehyden, Ketonen, Phosphonaten und Phosphanoxiden, im Hinblick auf ihre steuernden Eigenschaften zu prüfen. Darüber hinaus sollte es lehrreich sein, chirale Substrate zu untersuchen, die am selben stereogenen Zentrum sowohl *threo*- als auch *erythro*-dirigierende funktionelle Gruppen aufweisen, um den synergetischen Effekt der elektrostatischen Abstoßung des Singulett-Sauerstoffs auf einer π -Seite und der Anziehung über Wasserstoffbrückenbindungen auf der anderen bewerten zu können. Dieses Konzept, das bereits erfolgreich in der Photooxygenierung von chiralen Silylcyanhydrinen wie **38b** angewendet wurde (Schema 29; d.r. $\geq 99:1$)^[107], sollte auch mit chiralen β,γ -ungesättigten Amino- und Hydroxysäuren überprüft werden.



Schema 29. Die Schenck-Reaktion mit den chiralen Silylcyanhydrinen **38**.

Wie anhand dieser Beispiele deutlich wird, können offenkettige Verbindungen durch die En-Reaktion mit Singulett-Sauerstoff mit einem erstaunlich hohen Maß an Stereokontrolle umgesetzt werden. Während Wasserstoffbrückenbindungen die Bildung der *threo*-Produkte in der Photooxygenierung von chiralen Allylalkoholen und -aminen begünstigen, scheint mit anderen funktionellen Gruppen am stereogenen Zentrum die elektrostatische Abstoßung im *threo*-Exciplex zur bevorzugten Bildung der *erythro*-Produkte zu führen. Für diese steuernden Effekte ist das Vorhandensein eines zum stereogenen Zentrum *cis*-ständigen Substituenten wesentlich. Nur eine wirksame Differenzierung der Energie der unterschiedlichen Konformere im Exciplex durch 1,3-Allylspannung kann den Angriff von Singulett-Sauerstoff effizient auf eine der diastereotopen Seiten lenken, so daß das Produkt mit hoher Diastereoselektivität entsteht.

3. Zusammenfassung

Anhand der großen Zahl von stereoselektiven Photooxygenierungen, die in dieser Übersicht zusammengestellt wurden, wird deutlich, daß die Schenck-Reaktion eine vielseitige und

effiziente Oxyfunktionalisierungsmethode der Organischen Chemie ist. Im Laufe der Jahre wurden viele unterschiedliche Methoden entwickelt, um eine effiziente Stereokontrolle zu gewährleisten. Hierbei sind mehrere Faktoren beteiligt, und es ist unmöglich, die mit den unterschiedlichen Substraten erhaltenen Ergebnisse mit nur einem Mechanismus zu erklären. Dies ist angesichts der Tatsache, daß Stereoselektivitäten in Reaktionen mit Singulett-Sauerstoff substratkontrolliert sind, auch nicht anders zu erwarten, da dieses symmetrische Reagens an sich keine stereochemischen Informationen enthält. Dennoch werden wir hier versuchen, Regeln für die präparative Anwendung der stereoselektiven Schenck-Reaktion aufzustellen. In Tabelle 1 sind die in Abschnitt 2 behandelten, wichtigeren Substratklassen in Hinblick auf Art, Richtung, Ausmaß und Anwendungsbreite der Stereokontrolle in der Schenck-Reaktion aufgeführt. Jedes der beiden Diastereomere durch einfache Modifikationen der elektronischen Eigenschaften der funktionellen Gruppen am Chiralitätszentrum selektiv herstellen zu können, wie in Abschnitt 2.2.2.3 für unterschiedliche Allylamine beschrieben (Schema 26), ist hierbei überaus wünschenswert.

Tabelle 1. Substratabhängige π -faciale Selektivität in der Schenck-Reaktion.

Substratklasse	Art[a]	Stereokontrolle Ausmaß	Richtung[b]	Anwendungs- breite
monocyclische Olefine	sterisch konformativ	niedrig	<i>anti</i>	allgemein
bi- und polycyclische Olefine	sterisch konformativ	mäßig bis hoch	<i>anti</i>	speziell
funktionalisierte cyclische Olefine	sterisch stereo- elektronisch	niedrig bis hoch	<i>anti</i>	speziell
acyclische Allylalkohole	elektronisch	hoch	<i>threo</i>	allgemein [c]
acyclische Allyl- ether und -ester	sterisch	niedrig	<i>threo</i> / <i>erythro</i>	allgemein
acyclische Allyl- amide	elektronisch	hoch	<i>threo</i>	allgemein [c, d]
diacylierte acyclische Allylamine	sterisch elektronisch	hoch	<i>erythro</i>	?
acyclische Allylhalo- genide, -sulfoxide und -sulfone	elektronisch	hoch	<i>erythro</i>	?

[a] Maßgebliche selektivitätsbestimmende Faktoren gemäß der Definition in Abschnitt 1. [b] Für cyclische Substrate *syn/anti*, für acyclische *threo/erythro*. [c] Ein *cis*-Substituent in Nachbarschaft zum stereogenen Zentrum muß vorhanden sein. [d] Einschränkungen durch Nebenreaktionen bei wenig reaktiven Aminen.

Die Zusammenstellung in Tabelle 1 zeigt, daß eine wirksame Stereokontrolle für cyclische Substrate bislang noch nicht erreicht wurde. Besonders mit polycyclischen Substraten werden zumeist sehr hohe Diastereoselektivitäten erreicht, wenn das Substrat bereits besondere Struktureigenschaften aufweist. Dies trifft auf viele Naturstoffe wie Monoterpene und Steroide zu, aber für präparative Anwendungen ist es wichtiger, einfache, monocyclische Modellsubstrate mit hoher und vorhersagbarer Stereokontrolle umsetzen zu können. Doch sind gerade die mit diesen Verbindungen erhaltenen Stereoselektivitäten niedrig. Daher ist es problematisch, eine potentiell stereoselektive Schenck-Reaktion eines cyclischen Substrates in eine Synthesesequenz einzubauen. Für monocyclische Substrate, die einfach

herstellbar sind, ist nur eine niedrige π -faciale Selektivität zu erwarten, und bei schwieriger zugänglichen polycyclischen Substrate besteht immer noch die Gefahr einer unselektiven En-Reaktion. Zu viele Effekte spielen bei cyclischen Substraten eine Rolle, als daß die experimentellen Ergebnissen mit einigen wenigen Regeln gedeutet werden könnten. Nichtbindende Abstoßung, also sterische Kontrolle, wird in allen Fällen von Bedeutung sein, aber angesichts der geringen Größe des Singulett-sauerstoff-Moleküls und seiner symmetrischen Struktur kann man keine hohen Diastereoselektivitäten erwarten. Darüber hinaus werden konformative Effekte in vielen Fällen eine wichtige Rolle spielen. Da Singulett-sauerstoff eine elektronisch angeregte Verbindung ist, sind seine Reaktionen immer exotherm, so daß gewöhnlich frühe Übergangszustände durchlaufen werden und sich sogar konformative Präferenzen des Substrates auf die Produktverteilung auswirken können. Dies könnte in einigen Fällen erfolgreich genutzt werden, doch bleibt es äußerst schwierig, Voraussagen zu machen.

Weiterhin gibt es für cyclische Verbindungen bislang keine effizienten Methoden, um die Reaktivität von Singulett-sauerstoff durch anziehende Wechselwirkungen so weit zu erniedrigen, daß die sterische Hinderung durch funktionelle Gruppen überwunden und der *syn*-Angriff begünstigt wird. Allerdings könnte das Konzept der Abstoßung zwischen funktionellen Gruppen und Singulett-sauerstoff bei der Herstellung von En-Produkten ein nützlicher Ansatz sein, den *anti*-Angriff zu kontrollieren. Im Hinblick auf Anwendungen in der Synthese wird zu klären sein, ob ein selektiver *anti*-Angriff auch mit einfachen cyclischen Allylalkoholen oder -carbonsäuren erreicht werden kann.

Überraschenderweise ist die Situation bei acyclischen Substraten vielversprechender. Hier ist die Schenck-Reaktion von Allylalkoholen und -aminen eine sehr allgemeine und effiziente Methode zur diastereoselektiven Herstellung von hoch oxyfunktionalisierten, *threo*-konfigurierten Zielverbindungen. Die einzige Voraussetzung im Hinblick auf das Substrat ist das Vorhandensein von zum stereogenen Zentrum cis-ständigen Substituenten, durch die die Differenz zwischen den Energien der Konformere wegen der unterschiedlichen 1,3-Allylspannung hinreichend vergrößert wird. Darüber hinaus kann durch einfache Diacylierung der freien Allylamine die *erythro*-Selektivität der Reaktion erhöht werden. Auch andere Heteroatomsubstituenten wie Sulfinyl-, Sulfonyl- und Halogensgruppen scheinen eine beträchtliche *erythro*-dirigierende Wirkung zu haben, aber für solche Substrate müssen noch die Anwendungsbreite und Grenzen bestimmt werden.

Was bei den cyclischen Substraten ungünstig war, die relative geringe Empfindlichkeit des Singulett-sauerstoffs gegenüber sterischen Effekten und die kritische Abhängigkeit von einigen wenigen Konformationen, ist bei offenkettigen Verbindungen von Vorteil. Bei diesen hochgradig flexiblen Substraten kommen elektronische Effekte wie Wasserstoffbrückenbindung oder elektrostatische Abstoßung zum Tragen und überspielen sämtliche sterischen Effekte. Weiterhin läßt sich für die Abstraktion an einer acyclischen Alkylgruppe die optimale, zur Doppelbindungsebene senkrechte Anordnung des Wasserstoffatoms gewöhnlich leicht erreichen, so daß auch konformative Aspekte nicht entscheidend ins Gewicht fallen. Die hohe Empfindlichkeit gegenüber Lösungsmittleigenschaften macht deutlich, daß

die elektronischen Effekte nur sehr schwach sind. Da die Liste der geeigneten, unpolaren Solventien aber solch übliche Lösungsmittel wie Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform und aromatische Kohlenwasserstoffe umfaßt, sollte dies die präparative Anwendbarkeit der Reaktion nicht beeinträchtigen. Die substratgesteuerte Schenck-Reaktion von Olefinen mit einem heteroatomsubstituierten stereogenen Zentrum an der Doppelbindung ist also eine vielseitige und milde Methode zur vorhersagbar ablaufenden stereoselektiven Oxyfunktionalisierung von acyclischen Verbindungen. Die festgestellten Effekte scheinen generell aufzutreten, und die Anwendung der Reaktion in einer Synthesesequenz sollte sich daher lohnen.

Insgesamt hat sich also gezeigt, daß Singulett-sauerstoff, obwohl er ein hochgradig reaktives Oxidans ist, zur beachtlich stereoselektiven Herstellung vieler wertvoller oxyfunktionalisierter Zielverbindungen durch die Schenck-Reaktion genutzt werden kann. Die beteiligten Effekte sind vielfältig und komplex, aber dennoch sehr interessant. Zwar müssen für die Substrate jeweils sehr spezielle mechanistische Erklärungen herangezogen werden, doch führt die Betrachtung aller hier vorgestellten Einzelfälle zu einem besseren Verständnis des Reaktionsverhaltens von Singulett-sauerstoff im allgemeinen. Da Singulett-sauerstoff elektronisch angeregt ist, beginnen die Oxyfunktionalisierungen auf einer energetisch hochliegenden Hyperfläche mit erwartungsgemäß energetisch nur wenig abgesenkten Mulden. Das elektronisch angeregte System wird dazu neigen, die überschüssige Energie entweder durch physikalische Löschung oder durch chemische Produktbildung abzugeben, weshalb es sehr schwer ist, die Chemo-, Regio- und Stereoselektivität von Photooxygenierungen vorherzusagen und zu erklären. Dennoch kann dieses hochreaktive Oxidans für selektive Oxyfunktionalisierungen in präparativen Anwendungen genutzt werden, wie wir an vielen Beispielen gezeigt haben. Das elektronisch angeregte Enophil Singulett-sauerstoff wird daher auch in Zukunft eine intellektuelle Herausforderung sowohl für den Experimentator als auch für den Theoretiker sein!

Unsere Arbeiten auf diesem Gebiet wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Schwerpunktprogramm „Peroxidchemie: Mechanistische und präparative Aspekte des Sauerstofftransfers“) großzügig gefördert. Dem Fonds der Chemischen Industrie wird für ein Doktorandenstipendium (M. P.) gedankt.

Eingegangen am 10. Februar,
veränderte Fassung am 5. Mai 1995 [A 104]

- [1] M. Hudlicky, *Oxidation in Organic Chemistry*, American Chemical Society, Washington, DC, **1990**, S. 1.
- [2] *Oxygen Complexes and Oxygen Activation by Transition Metals* (Hrsg.: A. E. Martell, D. T. Sawyer), Plenum, New York, **1987**; D. H. R. Barton, D. Döller, *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 1567–1576; T. Funabiki, H. Ishida, S. Yoshida, *Chem. Lett.* **1991**, 1819–1822.
- [3] R. W. Murray, M. L. Kaplan, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5358–5364.
- [4] H. H. Wasserman, J. R. Scheffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3075–3076.
- [5] J. M. Aubry, B. Cazin, F. Duprat, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 726–728.
- [6] T. Vidöczy, *J. Photochem. Photobiol. B* **1992**, 14, 139–142.
- [7] *Singlet Molecular Oxygen* (Hrsg.: A. P. Schaap), Dowden, Hutchinson Ross, Stroudsburg, PA, **1976**.
- [8] *Singlet Oxygen* (Hrsg.: H. H. Wasserman, R. W. Murray), Academic Press, New York, **1979**.
- [9] *Singlet Oxygen* (Hrsg.: A. A. Frimer), CRC, Boca Raton, FL, **1985**.
- [10] K. Gollnick, *Adv. Photochem.* **1968**, 6, 1–123.
- [11] R. W. Denny, A. Nickon, *Org. React. (NY)* **1973**, 20, 133–336.
- [12] F. Ohloff, *Pure Appl. Chem.* **1975**, 43, 481–502.

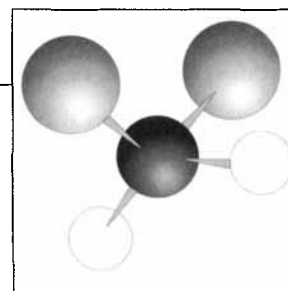
- [13] H. H. Wasserman, J. L. Ives, *Tetrahedron* **1981**, 37, 1825–1852.
- [14] A. A. Gorman, M. A. J. Rodgers, *Chem. Soc. Rev.* **1981**, 10, 205–231.
- [15] E. L. Clennan, *Adv. Oxygenated Processes* **1988**, 1, 85–122.
- [16] E. L. Clennan, *Tetrahedron* **1991**, 47, 1343–1382.
- [17] E. L. Clennan, C. S. Foote in *Organic Peroxides* (Hrsg.: W. Ando), Wiley, Chichester, **1992**, S. 255.
- [18] E. L. Clennan, K. Nagraba, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4312–4318.
- [19] „Allylic Oxidation with Singlet Molecular Oxygen“: W. Adam, A. Griesbeck, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, E 22, im Druck.
- [20] G. O. Schenck, DE-B 933925, **1993**.
- [21] K. Gollnick, G. O. Schenck in *1,4-Cycloaddition Reactions* (Hrsg.: J. Hamer), Academic Press, New York, **1967**, Kapitel 10.
- [22] W. Adam, M. Heil, T. Mosandl, C. R. Saha-Möller in *Organic Peroxides* (Hrsg.: W. Ando), Wiley, Chichester, **1992**, S. 221.
- [23] G. O. Schenck, *Naturwissenschaften* **1948**, 35, 28–29.
- [24] A. Schönberg, *Preparative Organic Photochemistry*, Springer, Berlin, **1958**.
- [25] N. A. Porter in *Organic Peroxides* (Hrsg.: W. Ando), Wiley, Chichester, **1992**, S. 157.
- [26] W. Adam, M. Braun, A. Griesbeck, V. Lucchini, E. Staab, B. Will, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 203–212.
- [27] W. Adam, M. J. Richter, *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 57–62.
- [28] E. D. Mihelich, D. J. Eickhoff, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4135–4137.
- [29] W. Adam, M. J. Richter, *Synthesis* **1994**, 176–180.
- [30] W. Adam, P. Klug, *Synthesis* **1994**, 557–559.
- [31] K. Yamaguchi, S. Yabushita, T. Fueno, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5043–5046; A. G. Davies, C. H. Schiesser, *Tetrahedron* **1991**, 47, 1707–1726.
- [32] L. B. Harding, W. A. Goddard III, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 439–449.
- [33] S. Inagaki, H. Fujimoto, K. Fukui, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7480–7484; M. J. S. Dewar, W. Thiel, *ibid.* **1977**, 99, 2339–2340; M. Hotokna, B. Roos, P. Siegbahn, *ibid.* **1983**, 105, 5263–5269.
- [34] M. A. McCarrick, Y. D. Wu, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3330–3343.
- [35] A. A. Frimer, *Chem. Rev.* **1979**, 79, 359–387.
- [36] J. R. Hurst, S. L. Wilson, G. B. Schuster, *Tetrahedron* **1985**, 41, 2191–2197.
- [37] M. Orfanopoulos, I. Smonou, C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3607–3614.
- [38] L. M. Stephenson, D. E. McClure, P. K. Sysak, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7888–7889.
- [39] M. Orfanopoulos, L. M. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1417–1418.
- [40] K. Gollnick, H. Hartmann, H. Paur in *Oxygen and Oxyradicals in Chemistry and Biology* (Hrsg.: M. A. J. Rodgers, E. L. Powers), Academic Press, New York, **1981**, S. 379–395.
- [41] A. A. Gorman, I. R. Gould, I. Hamblett, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7098–7104.
- [42] A. A. Gorman, I. Hamblett, C. Lambert, B. Spencer, M. C. Standen, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8053–8059.
- [43] D. B. Sharp, *Abstr. Pap. 138th Nat. Meet. Am. Chem. Soc.*, New York, **1960**, S. 79.
- [44] M. Orfanopoulos, M. J. Grdina, L. M. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 275–276; L. M. Stephenson, M. J. Grdina, M. Orfanopoulos, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 419–425; V. Rautenstrauch, W. Thommen, K. H. Schulte-Elte, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1638–1643; M. Orfanopoulos, M. Stratakis, Y. Elemes, F. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3180–3181; M. Stratakis, M. Orfanopoulos, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4291–4294.
- [45] Aldehyde und Ketone: a) H. E. Ensley, R. V. C. Carr, R. S. Martin, T. E. Pierce, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2836–2838; b) B.-M. Kwon, R. C. Kanner, C. S. Foote, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 903–906; c) H. E. Ensley, *Adv. Oxygenated Processes* **1990**, 2, 181–202.
- [46] Carbonsäuren und deren Derivate: W. Adam, A. Griesbeck, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 1071–1072; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 417; M. Orfanopoulos, C. S. Foote, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5991–5994; W. Adam, A. Griesbeck, *Synthesis* **1986**, 1050–1052; T. Akasaka, K. Takeuchi, W. Ando, *Heterocycles* **1989**, 28, 445–451; M. Orfanopoulos, M. Stratakis, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7321–7324.
- [47] Sulfoxide: T. Akasaka, Y. Misawa, M. Goto, W. Ando, *Tetrahedron* **1989**, 45, 6657–6666.
- [48] Vinylsilane und -stannane: W. E. Fristad, T. R. Bailey, L. A. Paquette, R. Gleiter, M. C. Böhm, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4420–4423; W. E. Fristad, T. R. Bailey, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3028–3037; W. Adam, M. J. Richter, *ibid.* **1994**, 59, 3335–3340; W. Adam, P. Klug, *ibid.* **1993**, 58, 3416–3420; *ibid.* **1994**, 59, 2695–2699.
- [49] M. Orfanopoulos, M. Stratakis, Y. Elemes, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4875–4878; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6417–6419; M. Stratakis, M. Orfanopoulos, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 425–430.
- [50] A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307–1370.
- [51] En-Reaktion von Carbonyl-Enophilen: Z. Song, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8126–8134.
- [52] G. O. Schenck, *Angew. Chem.* **1952**, 64, 12–28; G. O. Schenck, K. Gollnick, G. Buchwald, S. Schroeter, G. Ohloff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1964**, 674, 93–117.
- [53] K. Gollnick, G. Schade, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 857–860; C. S. Foote, S. Wexler, W. Ando, *ibid.* **1965**, 4111–4118.
- [54] K. Gollnick, F. Frenken, G. Schade, G. Dörhöfer, *Ann. NY Acad. Sci.* **1970**, 171, 89.
- [55] K. H. Schulte-Elte, M. Gadola, B. L. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 1870–1880.
- [56] J. A. Marshall, A. R. Hochstetler, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1020–1025.
- [57] G. O. Schenck, O.-A. Neumüller, W. Eisfeld, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 618, 202–210; A. Nickon, W. L. Mendelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3921–3928; A. Nickon, N. Schwartz, J. B. DiGiorgio, D. A. Widdowson, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1711–1717.
- [58] A. Nickon, J. B. DiGiorgio, P. J. L. Daniels, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 533–539.
- [59] H. E. Ensley, R. V. C. Carr, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 513–516.
- [60] C. W. Jefford, A. F. Boschung, *Helv. Chim. Acta* **1974**, 57, 2242–2257.
- [61] G. O. Schenck, H. Eggert, W. Denk, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 584, 177–198.
- [62] K. Gollnick, G. Schade, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 2335–2341.
- [63] K. Gollnick, S. Schroeter, G. Ohloff, G. Schade, G. O. Schenck, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1965**, 687, 14–25.
- [64] E. Klein, W. Rojahn, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 3045–3049.
- [65] H. C. Brown, J. H. Kawakami, K. T. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2209–2216; C. W. Jefford, C. G. Rimbault, *ibid.* **1978**, 100, 6516–6517.
- [66] H. C. Brown, J. Muzzio, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 2811–2822.
- [67] C. W. Jefford, C. G. Rimbault, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6437–6445; C. W. Jefford, C. G. Rimbault, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1908–1912.
- [68] L. A. Paquette, C. C. Liao, D. C. Liotta, W. E. Fristad, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6412–6413.
- [69] K. Okada, T. Mukai, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6509–6512.
- [70] L. A. Paquette, L. W. Hertel, R. Gleiter, M. Böhm, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6512–6513; L. W. Hertel, L. A. Paquette, *ibid.* **1979**, 101, 7622–7623.
- [71] L. A. Paquette, L. W. Hertel, R. Gleiter, M. C. Böhm, M. A. Beno, G. C. Christoph, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7106–7121.
- [72] Y.-D. Wu, Y. Li, J. Na, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4625–4628.
- [73] A. R. Chamberlin, R. L. Mulholland, Jr., S. D. Kahn, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 672–677.
- [74] W. Adam, H. G. Brünker, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [75] H. B. Henbest, *Proc. Chem. Soc.* **1963**, 159–165.
- [76] Für eine Diskussion von Cyclopentadienolen siehe: S. D. Kahn, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 663–666.
- [77] Weitere Cyclohexenolderivate: F. W. A. M. Miesen, J. L. J. van Dongen, E. W. Meijer, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas* **1994**, 113, 307–317.
- [78] W. Adam, B. Nestler, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [79] G. Rio, M. Charifi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 3598–3600; G. Rio, D. Bricout, *ibid.* **1971**, 3557–3560.
- [80] T. Linker, L. Fröhlich, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2064–2066; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1971–1972; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2694–2697.
- [81] G. O. Schenck, K. Gollnick, O. A. Neumüller, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 603, 46–59; A. Nickon, W. L. Mendelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1498–1508; *ibid.* **1965**, 87, 3921–3928.
- [82] J. G. Luis, L. S. Andrés, W. Q. Fletcher, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 179–182.
- [83] Atta-ur-Rahman, Z. Shah, *Stereoselective Synthesis in Organic Chemistry*, Springer, New York, **1993**.
- [84] W. Adam, H.-G. Brünker, B. Nestler, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1957–1960.
- [85] Siehe Lit. [45a,c].
- [86] P. H. Dussault, K. R. Woller, M. C. Hillier, *Tetrahedron* **1994**, 50, 8929–8940; siehe auch G. B. Jones, B. J. Chapman, *Synthesis* **1995**, 475–497.
- [87] B. Nestler, Dissertation, Universität Würzburg, **1993**.
- [88] R. Gerdil, G. Barchietto, C. W. Jefford, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8004–8005.
- [89] H.-G. Brünker, W. Adam, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3976–3982.
- [90] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841–1860.
- [91] H. Kropf, R. Reichwaldt, *J. Chem. Res.* **1987**, 412–413.
- [92] W. Adam, B. Nestler, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1051–1053.
- [93] W. Adam, B. Nestler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6549–6550; **1993**, 115, 5041–5049.
- [94] Für ein frühes Beispiel von Hydroxy-gesteuerter Stereokontrolle siehe: K. H. Schulte-Elte, B. L. Müller, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 1899–1910.
- [95] W. Adam, P. Klug, *Synthesis* **1994**, 567–572.
- [96] W. Adam, B. Nestler, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 611–614.
- [97] B. E. Rossiter, T. R. Verhoeven, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4733–4736; K. B. Sharpless, T. R. Verhoeven, *Aldrichim. Acta* **1979**, 12, 63–74; M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Asymmetric Synth.* **1985**, 5, 247–368.
- [98] A. S. Narula, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5579–5582.

- [99] W. Adam, O. Gevert, P. Klug, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1681–1684.
 [100] S. J. Brois, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 506–508; *Trans. NY Acad. Sci.* **1969**, 31, 931–951.
 [101] R. S. Davidson, K. R. Trethewey, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 674–675; R. S. Davidson, K. R. Trethewey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1977**, 173–178.
 [102] M. H. Fisch, J. C. Gramain, J. A. Olesen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 13–14; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 663; J. H. E. Lindner, H. J. Kuhn, K. Gollnick, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1705–1706.
 [103] W. Adam, H.-G. Brünker, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3008–3009.
 [104] Für eine jüngste Anwendung in der Naturstoffsynthese siehe: W. Adam, H.-G. Brünker, *Synthesis* **1995**, 1066–1067.
 [105] W. Adam, H.-G. Brünker, S. Kumar, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
 [106] Weitere Beispiele: E. L. Clennan, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5787–5792; T. Akasaka, Y. Misawa, M. Goto, W. Ando, *Tetrahedron* **1989**, 45, 6657–6666.
 [107] W. Adam, L. H. Catalani, A. G. Griesbeck, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5494–5496.

Henschler, D.

Toxikologie chlororganischer Verbindungen

Der Einfluß von Chlorsubstituenten auf die Toxizität organischer Moleküle



1994. X, 195 Seiten und
 32 Tabellen. Gebunden.
 DM 78.00/öS 608.00/
 sFr 78.-.
 ISBN 3-527-29262-4

Chlororganische Verbindungen sind aus der industriellen Produktion kaum wegzudenken. Doch die meisten wirken auf den menschlichen Organismus toxisch, oft sogar krebserregend und erbgutschädigend.

Mit diesem Buch bringt

D. Henschler den Leser auf den neuesten Stand der Forschung. In übersichtlichen Tabellen kann er auf einen Blick die toxikologischen Wirkungen der industriell wichtigsten chlororganischen Verbindungsklassen erkennen. Wer an weiteren Einzelheiten interessiert ist, findet die einschlägige Fachliteratur umfassend zitiert. Die klare und wissenschaftlich fundierte Auswertung der Daten zeigt die Gefahrenpotentiale der Chlororganika

und schafft dadurch die Grundlage zur Entwicklung sicherer und besserer Alternativstoffe.

Ein topaktuelles Nachschlagewerk, nicht nur für Toxikologen, Chemiker und Umweltwissenschaftler, sondern für alle, die sich für eines der wichtigsten Probleme der modernen Industriegesellschaft interessieren.

Ihre Bestellung richten Sie bitte an:
 Ihre Buchhandlung oder an:
 VCH, Postfach 10 11 61,
 69451 Weinheim
 Fax (0) 62 01 - 60 61 84
 VCH, Hardstrasse 10, Postfach,
 CH-4020 Basel

