

- [6] R. Mello, M. Fiorentino, C. Fusco, R. Curci, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6749–6757.
 [7] R. W. Murray, M. Singh, R. Jeyaraman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1346–1351.
 [8] J. O. Edwards, R. H. Pater, R. Curci, F. Di Furia, *Photochem. Photobiol.* **1979**, *30*, 63–70.
 [9] R. Curci, M. Fiorentino, L. Troisi, J. O. Edwards, R. H. Pater, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4758–4760.
 [10] R. L. Talbott, P. G. Thompson (Minnesota Mining and Manufg. Co.), US-A 3632606, **1972**; [*Chem. Abstr.* **1972**, *76*, 99638t].
 [11] A. Russo, D. D. MesMarteau, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 956–958; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 905–907.
 [12] H. L. Casal, S. E. Sugamori, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7623–7624.
 [13] W. Sander, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 362–372; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 344–354.
 [14] N. H. Werstiuk, H. L. Casal, J. C. Scaiano, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2391–2392.
 [15] H. L. Casal, M. Tanner, N. H. Werstiuk, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4616–4620.
 [16] T. Sugawara, H. Iwamura, H. Hayashi, A. Sekiguchi, W. Ando, M. T. H. Liu, *Chem. Lett.* **1983**, 1261–1262.
 [17] B. R. Arnold, J. C. Scaiano, G. F. Bucher, W. W. Sander, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6469–6474.
 [18] a) B. C. Gilbert, D. Griller, A. S. Nazran, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4738–4742; b) A. S. Nazran, D. Griller, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 543–547.
 [19] J. C. Scaiano, W. G. McGimpsey, H. L. Casal, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1612–1616.
 [20] A. Grimison, G. A. Simpson, *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 1776–1779.
 [21] H. E. Zimmerman, D. H. Paskovich, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2149–2160.
 [22] a) E. P. Kohler, R. Baltzly, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4015–4026; b) D. J. Thoenes, C. L. Wilkins, W. S. Trahanovsky, *J. Magn. Reson.* **1974**, *13*, 18–26.
 [23] G. W. Thiessen, W. N. Farr, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 559–560.

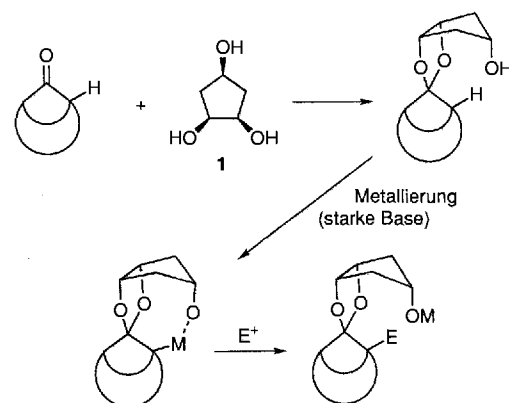
Brückenkopf-Funktionalisierung nicht enolisierbarer Ketone: erste präparativ nützliche Methoden**

Urs P. Spitz und Philip E. Eaton*

Ein Brückenkopfwasserstoffatom in α -Stellung zu einer Carbonylgruppe in einem kleinen polycyclischen Molekül ist nicht enolisierbar, durch die benachbarte Carbonylgruppe ist aber seine Acidität induktiv erhöht. Untersuchungen von uns und anderen^[1] haben gezeigt, daß Norbornanon und ähnliche Ketone eine effiziente Aldoldimerisierung eingehen, wenn sie mit starken Basen wie Lithiumtetramethylpiperidid (LiTMP) behandelt werden. Trotz intensiver Bemühungen gelang es uns jedoch nicht, die vermutete Pseudoenolat-Zwischenstufe mit anderen Elektrophilen als dem Keton selbst abzufangen. Selbst Reagentien mit In-situ-Elektrophilen wie LiTMP/Me₃SiCl^[2] oder LiTMP/HgCl₂^[3] versagen. Die Unmöglichkeit, durch diese oder andere Methoden eine Substitution am Brückenkopf zu bewirken, bildet ein ernsthaftes Hindernis auf dem Weg zu kurzen Synthesen von Käfigverbindungen und anderen Polycyclen^[4].

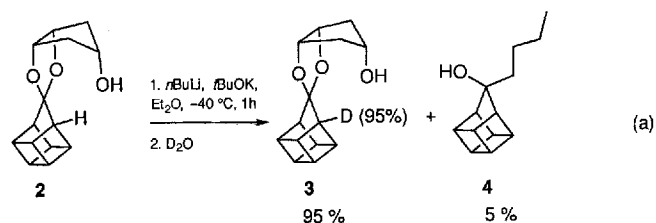
Die dirigierte Metallierung ist ein erprobtes und präparativ wichtiges Verfahren für Substitutionsreaktionen an Arenen^[5], Cubanen^[3, 6] und Cyclopropanen^[7, 8]. Um es auf das Problem der Brückenkopfsubstitution anzuwenden, kamen wir auf den Gedanken, *cis,cis*-1,2,4-Cyclopentantriol **1**^[9] als Auxiliar einzu-

setzen. Durch Acetalisierung von Brückenkopfketonen mit **1** käme eine Hydroxygruppe in nahe Nachbarschaft zu einem der Brückenkopfwasserstoffatome (siehe Schema 1), wodurch die Möglichkeit der Beteiligung bei der Deprotonierung dieser Brückenkopfposition gegeben ist.



Schema 1.

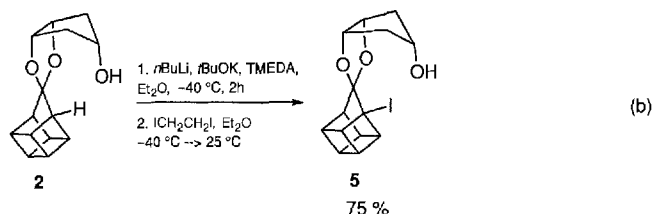
In unseren ersten Experimenten setzten wir das Homocubanonacetal **2** als Testsubstrat ein. Viele Versuche, **2** zu metallieren, scheiterten. Meist waren bevorzugt 9-Alkylhomocuban-9-ole, z. B. **4**, durch baseninduzierte Spaltung des Acetals entstanden. Jedoch führte die Reaktion von **2** mit *n*-Butyllithium in Gegenwart von *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA) in Ether bei Raumtemperatur, gefolgt vom Quenchen mit D₂O, wie gewünscht zu beträchtlicher Mono- α -Deuterierung^[10]. Gab man Kalium-*tert*-butoxid zur Reaktionsmischung – in der Hoffnung, daß das Kaliumalkoxid des Auxiliars zusammen mit dem Alkylolithium eine lokale Superbase^[11] bilden würde – wurde die Reaktion in der Tat stark beschleunigt, die Metallierung und Deuterierung erhöht und die störende Acetalspaltung vermindert. Behandelte man **2** z. B. mit einer Mischung von *n*-Butyllithium (5 Äquiv.) und Kalium-*tert*-butoxid (5 Äquiv.) in Ether (–40 °C, 1 h) und hydrolysierte dann mit D₂O, erhielt man **3** in 95 % Ausbeute mit einer α -Deuterierung von mehr als 95 % (MS und NMR). Daneben entstand mit nur 5 % Ausbeute das Spaltprodukt **4** [Gl. (a)].



Die Brückenkopfmethallierung von Homocubanen konnte zu einer präparativ nützlichen Methode entwickelt werden, indem die Deuterierung durch eine Iodierung ersetzt wurde. Durch Transfer der Reaktionsmischung in Diiodethan (Überschuß) in Ether bei –40 °C erhielt man das iodierte Acetal **5**, das in 75 % Gesamtausbeute rein isoliert werden konnte [Gl. (b)]. Die Hydrolyse von **5** sollte 1-Iod-9-homocubanon ergeben, das in einer Favorskii-Umlagerung eine Cubancarbonsäure ergäbe^[12].

[*] Prof. P. E. Eaton, Dr. U. P. Spitz
 Department of Chemistry
 The University of Chicago
 5735 S. Ellis Ave., Chicago, IL 60637 (USA)
 Telefax: Int. + 312/702-0805

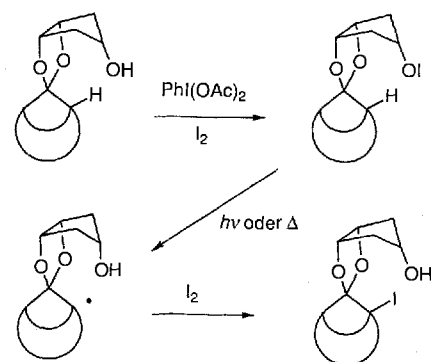
[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (USA) gefördert. Wir danken Dr. H. Higuchi und Dr. Y. Tobe für frühe Beiträge zu diesem Projekt.



Hinter der Idee, **1** als Auxiliar einzusetzen, stand der Gedanke, die Hydroxygruppe so zu positionieren, daß sie bei der Bildung und Stabilisierung des gewünschten Carbanions^[13] mitwirken sollte. Diese Vorstellung erwies sich aber als zu stark vereinfachend, was nicht überrascht, wenn man die Komplexität von Carbanionenstrukturen betrachtet^[8a]. Wurde die Hydroxygruppe im Acetal **2** epimerisiert^[14], wodurch sie sich weiter weg vom Reaktionszentrum befindet, konnte trotzdem ähnlich effizient metalliert werden. Darüber hinaus fand etwas Metallierung (ca. 10% nach 1 h) selbst dann statt, wenn keine Hydroxygruppe vorhanden war, vorausgesetzt das Reaktionsgemisch enthielt TMEDA. Schließlich fanden wir – und das macht die Sache noch verwirrender – daß sich das homologe Acetal, das sich von *cis,cis*-1,2,4-Cyclohexantriol ableitet, überhaupt nicht metallieren läßt. Es muß also noch eine Menge über die Rolle des Auxiliars herausgefunden werden.

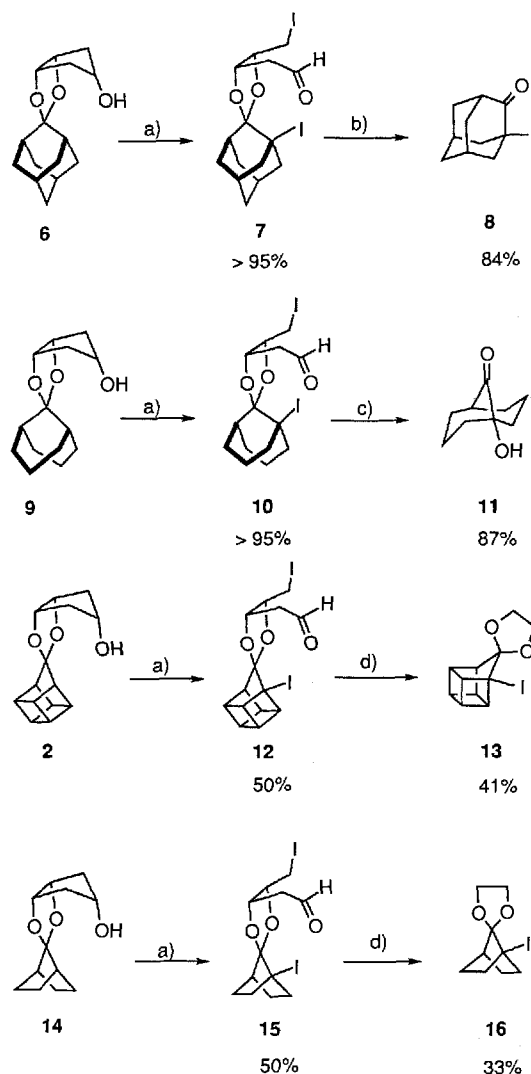
So nützlich, wenn auch unklar, sich die oben beschriebene Metallierung präsentiert, weist sie doch deutliche Mängel auf: baseninduzierte Spaltung des Acetals, Notwendigkeit einer erhöhten C-H-Acidität, Anfälligkeit anderer funktioneller Gruppen für starke Basen usw. Glücklicherweise fanden wir, daß eine Funktionalisierung am Brückenkopf mittels eines Auxiliars auch auf eine viel weniger begrenzende Weise möglich ist.

Radikalreaktionen wurden häufig zur Aktivierung entfernter C-H-Bindungen benutzt^[15]. Die gängigsten Varianten sind die Barton- und die Hypohalitreaktion^[15, 16]. Da Verbindungen mit Iod am Brückenkopf von besonderem Nutzen sind, konzentrierten wir uns auf die Hypoiodite. Diese lassen sich leicht *in situ* aus Alkoholen herstellen^[17]. Durch Photolyse oder Thermolyse zersetzen sie sich zu Oxoradikalen. In unserem Reaktionssystem (Schema 2) kann das Oxoradikal ein Brückenkopfwasserstoffatom entfernen^[18].



Schema 2.

In einem typischen Experiment bestrahlte man eine Cyclohexanolösung (0.01 M) von Acetal (**2**, **6**, **9** oder **14**), Iodbenzoldiacetat (3 Äquiv.) und Iod (2.5 Äquiv.) 45 min. mit einer 250W-Wolframlampe^[17]. Neben der gewünschten Brückenkopfioidierung wurde auch gleich der Cyclopentanring gespalten (Schema 3)^[19]. Das Verhältnis von funktionalisiertem zu nicht



Schema 3. a) Iodbenzoldiacetat, Iod, *hν*, Cyclohexan, Rückfluß, 45 min; b) Triphenylmethyltetrafluoroborat, CH₂Cl₂, 12 h, 25 °C; c) 5% H₂SO₄, Dioxan, 16 h, 100 °C; d) 5% H₂SO₄/Ethylenglycol (1:3), 16 h, 105 °C, geschlossenes Gefäß.

funktionalisiertem Substrat wurde durch Integration der NMR-Signale der entsprechenden Aldehydwasserstoffatome ermittelt. Nach der Reaktion konnte das Restauxiliar entweder entfernt oder wie beschrieben^[20] umgewandelt werden.

Bei Adamantanon und 9-Bicyclononanon war die α -Funktionalisierung vollständig (> 95%); und sogar in Norbornanon- und Homocubanonssystemen erhielt man etwa 50% Brückenkopfioidierung, erstaunlich hohe Ausbeuten, wenn man den notorischen Mangel an Reaktivität an diesen Zentren bedenkt.

Anders als bei den Metallierungen ist der Mechanismus für die Aktivierung (Dirigiereffekt) bei diesen Radikalreaktionen viel klarer. Keine Funktionalisierung erfolgt, wenn die Hydroxygruppe in 4-Stellung des Auxiliars epimerisiert ist oder ganz fehlt^[21].

Obwohl noch viel verbessert werden muß, eröffnen diese ersten Beispiele doch neue Wege in der Chemie polycyclischer Verbindungen. Ist zum Beispiel einmal Bishomohexaprismandion hergestellt, könnte man mit der hier beschriebenen Methodik sowie der Favorskii-Kontraktion zum langgesuchten Hexaprisman^[22] kommen.

Eingegangen am 9. Mai 1994 [Z 6909]

Enantioselektive Trennung von Hexobarbital durch GC, SFC, LC und CEC an einer mit Chirasil-Dex belegten Kapillarsäule**

Volker Schurig*, Martin Jung, Sabine Mayer, Simona Negura, Markus Fluck und Hansjörg Jakubetz

Die vereinfachte Golay-Gleichung (a) beschreibt den chromatographischen Prozeß in einer wandbelegten, offenen Säule^[1].

$$H = \frac{B}{u} + Cu = \frac{2D_m}{u} + f(k) \frac{d_c^2}{D_m} u \quad (a)$$

Bei gegebenem Innendurchmesser d_c sagt sie voraus, daß die optimale Effizienz (d. h. die minimale theoretische Trennstufenhöhe H_{\min}) unabhängig von der Natur der mobilen Phase ist [Gl. (b)]

$$H_{\min} = 2\sqrt{BC} = d_c f_1(k) \quad (b)$$

und daß die optimale Geschwindigkeit der mobilen Phase (u_{opt}) bei einem definierten Retentionsfaktor k nur vom Diffusionskoeffizienten D_m abhängt [Gl. (c)]^[2] (Abb. 1). Deshalb sollte es

$$u_{\text{opt}} = \sqrt{\frac{B}{C}} = \frac{D_m}{d_c} f_2(k) \quad (c)$$

möglich sein, kompetitive Substrate, z.B. Enantiomere, an einer einzigen Säule mit unterschiedlichen chromatographischen Methoden zu analysieren, indem ein Gas, eine überkritische Flüssigkeit und eine Flüssigkeit mit variabler Polarität, variablem pH-Wert oder variabler Zusammensetzung als mobile Phasen verwendet werden. Wir verifizieren diese Voraussage hier für die Enantiomertrennung an einer chiralen stationären Phase.

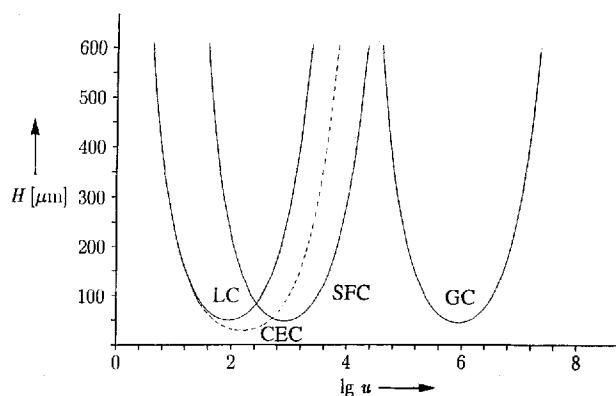


Abb. 1. Trennstufenhöhe H gegen \lg der Geschwindigkeit u [$\mu\text{m s}^{-1}$] der mobilen Phasen nach Gleichung (a) für eine Kapillarsäule mit einem Innendurchmesser (i.d.) von $50 \mu\text{m}$. $k = 5$, D_m [$\mu\text{m}^2 \text{s}^{-1}$] = 10^7 (GC), 10^4 (SFC), 10^3 (LC, CEC). $f(k)_{\text{parabol}} = (1 + 6k + 11k^2)/(96(1 + k)^2)$ [zu beachten ist, daß sich H_{\min} und u_{opt} in der CEC wegen des nahezu flachen Flußprofils (punktierter Kurve) von den H_{\min} - bzw. u_{opt} -Werten der anderen Chromatographien unterscheiden: $f(k)_{\text{flat}} = k^2/(16(1 + k)^2)$].

[*] Prof. Dr. V. Schurig, Dr. M. Jung, Dr. S. Mayer, Dipl.-Ing. S. Negura, Dipl.-Chem. M. Fluck, Dipl.-Chem. H. Jakubetz
Institut für Organische Chemie der Universität
Auf der Morgenstelle 18, D-72076 Tübingen
Telefax: Int. + 7071/296257

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Professor Knabe, Saarbrücken, für die Überlassung von (R)-(-)-Hexobarbital. LC = Flüssigkeitschromatographie, CEC = Kapillarelektrochromatographie, SFC = Chromatographie mit überkritischen Flüssigkeiten, GC = Gaschromatographie.

- [1] a) P. G. Gassman, F. V. Zalar, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3070; b) A. Nickon, J. L. Lambert, J. E. Oliver, D. F. Covey, J. Morgan, *ibid.* **1976**, *98*, 2593; c) C. S. Shiner, A. H. Berks, A. M. Fisher *ibid.* **1988**, *110*, 957; d) N. H. Werstiuik, *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 205, zit. Lit.
- [2] T. D. Krizan, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6155.
- [3] a) P. E. Eaton, G. T. Cunkle, G. Marchioro, R. M. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 948; b) P. E. Eaton, G. Castaldi, *ibid.* **1985**, *107*, 724.
- [4] P. E. Eaton, Y. S. Or, S. J. Branca, B. K. R. Shankar, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 1621.
- [5] Übersichtsartikel: V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
- [6] a) P. E. Eaton, C. H. Lee, Y. Xiong, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8016; b) P. E. Eaton, Y. Xiong, J. P. Zhou, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4277; c) P. E. Eaton, Y. Xiong, C.-H. Lee, *J. Chin. Chem. Soc.* **1991**, *38*, 303.
- [7] a) P. E. Eaton, R. G. Daniels, D. Casucci, G. T. Cunkle, P. Engel, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2100; b) D. J. Gallagher, C. G. Garrett, R. P. Lemieux, P. Beak, *ibid.* **1991**, *56*, 853; c) P. E. Eaton, K. A. Lukin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11370.
- [8] a) Übersicht zur Metallierung nichtaromatischer Verbindungen: G. W. Klumpp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, *105*, 1. b) Die dirigierte Metallierung versagt im allgemeinen bei einfachen Cyclobutanen, da diese eine zu geringe Acidität aufweisen^[3b].
- [9] Das ursprüngliche Verfahren (F. G. Cocu, T. Posternack, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1976) wurde wesentlich verbessert, wie später berichtet werden wird.
- [10] Die ¹H-NMR-Signale des Acetals **2** und seines Epimers^[14] wurden mit Hilfe von Eu(hfc)₃-induzierter chemischer Verschiebungen zugeordnet. Die Verschiebungen (siehe **A** und **B**) wurden relativ zum γ -anti-Wasserstoffatom, dem von der Hydroxygruppe entferntesten, bestimmt. Wie erwartet bindet das Verschiebungsreagens primär an die freie Hydroxygruppe; die Resonanz für das geminale Wasserstoffatom wurde weit mehr als jede andere verschoben. Die zwei Homocubylresonanzen, welche am meisten tieffeldverschoben werden, wurden den Brückenkopfwasserstoffatomen zugeordnet. Jedes dieser Wasserstoffatome ergab ein Triplett, jeweils integrierend für ein Wasserstoffatom. Das stärker tieffeldverschobene Signal der beiden Wasserstoffatome wurde dem zugeordnet, das *syn* zum Fünfring des Auxiliars steht. Wie erwartet war die Verschiebungsdifferenz beim Epimer geringer. Nach Metallierung und Deuterierung (**2** → **3**) fehlte das Signal für das am stärksten tieffeldverschobene Homocubylwasserstoffatom fast vollständig, ein Beweis dafür, daß die Deuterierung, und somit auch die Metallierung, am Homocubylbrückenkopfkohlenstoffatom auf der Seite stattfindet, auf der sich die Hydroxygruppe des aktivierenden Auxiliars befindet.
- [11] Mischungen von Kaliumalkoxiden und Alkylolithiumverbindungen bilden Superbasen (LiCKOR). Übersicht: M. P. Schlosser, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1627.
- [12] P. J. Chenier, *J. Chem. Educ.* **1978**, *55*, 286.
- [13] S. M. Bachrach, J. P. Ritchie, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3134.
- [14] E. J. Corey, M. C. Desai, T. A. Engler, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4339.
- [15] Übersicht: W. Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Chemistry*, 3. Aufl., Cambridge University Press, New York, **1986**, Kap. 4.
- [16] D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller, M. M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4076.
- [17] a) K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 2575; b) J. I. Concepción, C. G. Francisco, R. Hernández, J. A. Salazar, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1953; c) J. Luszyk, D. Pagé, *ibid.* **1994**, *35*, 1003, zit. Lit.
- [18] Man weiß nicht viel über die strukturellen Erfordernisse, die für eine erfolgreiche C-H-Abstraktion nötig sind. Erfahrungsgemäß beträgt die ideale Distanz zwischen dem Oxoradikal und dem C-H-Kohlenstoffatom 2.5–2.7 Å [15]. Betrachtet man die vorliegenden Beispiele, so ist diese Anordnung leicht in Adamantan- und Bicyclononansystemen gegeben, aber weniger leicht in Norbornan- und Homocubansystemen.
- [19] a) Wenn PhI(OAc)₂ als limitierendes Reagens eingesetzt wurde, konnte brückenkopfidiertes Produkt mit intaktem Auxiliar isoliert werden. b) Relevante Informationen zur Acetalspaltung: J. L. Courtneidge, J. Luszyk, D. Pagé, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3053.
- [20] Zur Spaltung von Acetalen mit Trityltetrafluorborat siehe: D. H. R. Barton, P. H. Magnus, L. E. Geller, G. Smith, D. Zurr, *Chem. Com.* **1971**, *83*, 861.
- [21] Das homologe Auxiliar *cis,cis*-1,2,4-Cyclohexantriole zeigt keine Wirkung.
- [22] Bishomohexaprismandion könnte durch Oxidation von Bishomohexaprisman [23] zugänglich sein: a) O. Reiser, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 73; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 69; b) D. H. R. Barton, P. E. Eaton, W.-G. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6263.
- [23] G. Mehta, S. Padwa, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 7807.