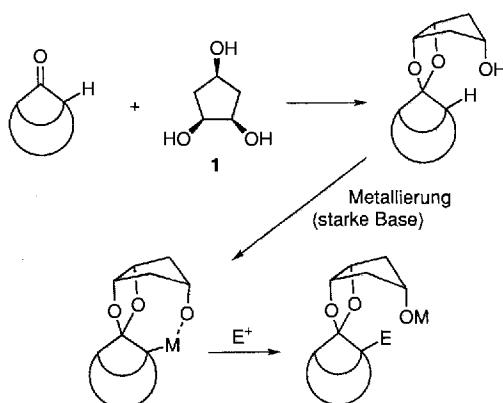


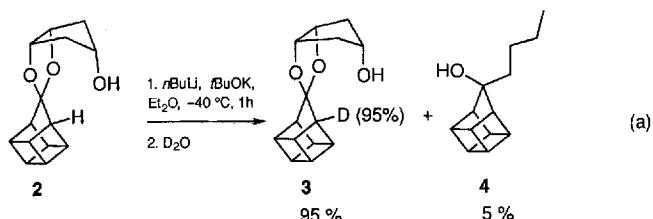
- [6] R. Mello, M. Fiorentino, C. Fusco, R. Curci, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6749–6757.  
[7] R. W. Murray, M. Singh, R. Jeyaraman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1346–1351.  
[8] J. O. Edwards, R. H. Pater, R. Curci, F. Di Furia, *Photochem. Photobiol.* **1979**, *30*, 63–70.  
[9] 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*, 99638 t].  
[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. Sciaiano, *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. Sciaiano, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2391–2392.  
[15] H. L. Casal, M. Tanner, N. H. Werstiuk, J. C. Sciaiano, *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. Sciaiano, 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. Sciaiano, 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. Thoennes, 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.

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'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) in Ether bei Raumtemperatur, gefolgt vom Quenchen mit  $\text{D}_2\text{O}$ , wie gewünscht zu beträchtlicher Mono- $\alpha$ -Deuterierung<sup>[10]</sup>. Gab man Kalium-*tert*-butoxid zur Reaktionsmischung – in der Hoffnung, daß das Kaliumalkoxid des Auxiliars zusammen mit dem Alkyllithium eine lokale Superbase<sup>[11]</sup> bilden würde – wurde die Reaktion in der Tat stark beschleunigt, die Metallierung und Deuterierung erhöht und die störende Acetalsspaltung vermindert. Behandelte man **2** z.B. mit einer Mischung von *n*-Butyllithium (5 Äquiv.) und Kalium-*tert*-butoxid (5 Äquiv.) in Ether ( $-40^\circ\text{C}$ , 1 h) und hydrolysierte dann mit  $\text{D}_2\text{O}$ , erhielt man **3** in 95% Ausbeute mit einer  $\alpha$ -Deuterierung von mehr als 95% (MS und NMR). Daneben entstand mit nur 5% Ausbeute das Spaltprodukt **4** [Gl. (a)].



Die Brückenkopfmetallierung 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  $-40^\circ\text{C}$  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 ergebe<sup>[12]</sup>.

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

Urs P. Spitz und Philip E. Eaton\*

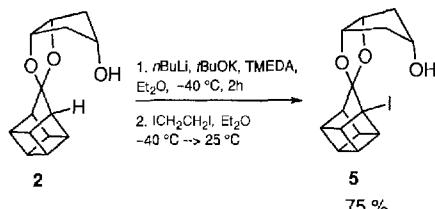
Ein Brückenkopfwasserstoffatom in  $\alpha$ -Stellung zu einer Carbonylgruppe in einem kleinen polycyclischen Molekül ist nicht enolisierbar, durch die benachbarte Carbonylgruppe ist aber seine Acidität induktiv erhöht. Untersuchungen von uns und anderen<sup>[1]</sup> haben gezeigt, daß Norbornanon und 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 Reagenzien mit In-situ-Elektrophilen wie LiTMP/ $\text{Me}_3\text{SiCl}$ <sup>[2]</sup> oder LiTMP/ $\text{HgCl}_2$ <sup>[3]</sup> versagten. 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<sup>[4]</sup>.

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

[\*] 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

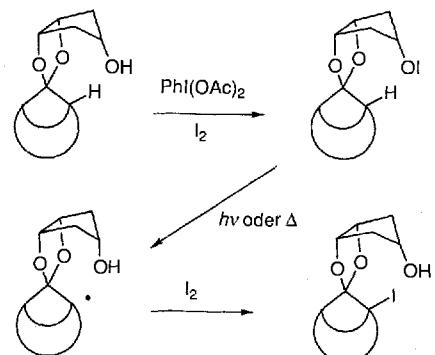
[\*\*] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (USA) gefördert. Wir danken Dr. H. Higuchi und Dr. Y. Tobe für frühe Beiträge zu diesem Projekt.



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<sup>[13]</sup> mitwirken sollte. Diese Vorstellung erwies sich aber als zu stark vereinfachend, was nicht überrascht, wenn man die Komplexität von Carbanionenstrukturen betrachtet<sup>[8a]</sup>. Wurde die Hydroxygruppe im Acetal **2** epimerisiert<sup>[14]</sup>, 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.

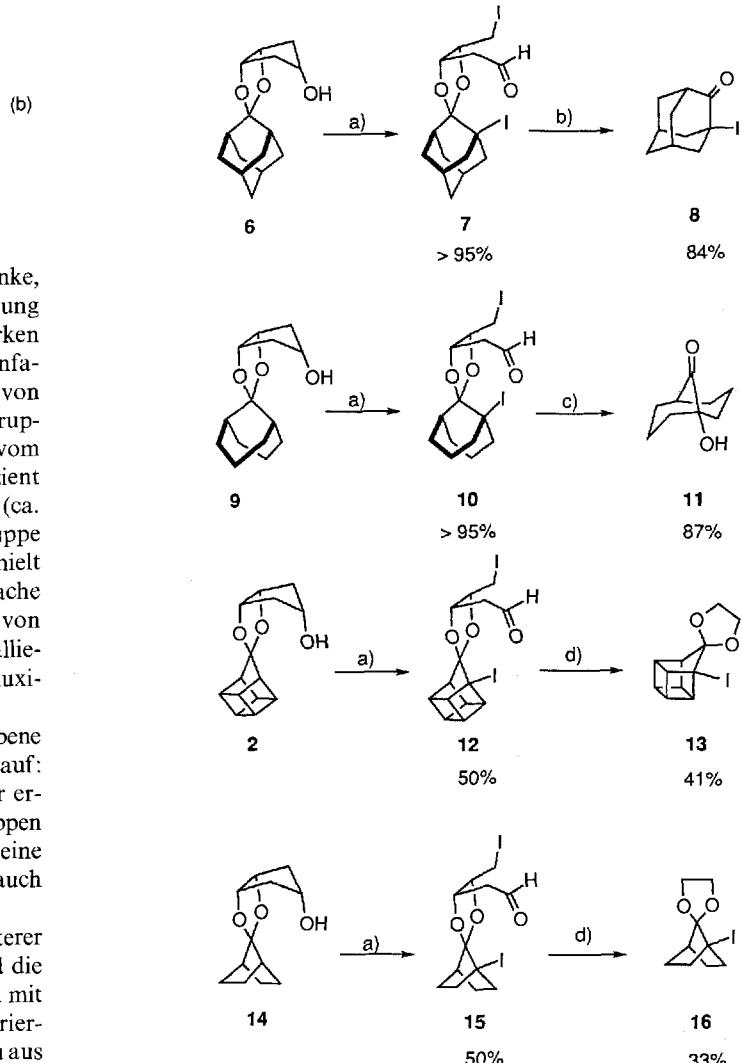
So nützlich, wenn auch unklar, sich die oben beschriebene Metallierung präsentiert, weist sie doch deutliche Mängel auf: baseninduzierte Spaltung des Acetals, Notwendigkeit einer erhöhten C-H-Acidität, Anfälligkeit anderer funktioneller Gruppen für starke Basen usw. Glücklicherweise fanden wir, daß eine 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<sup>[15]</sup>. Die gängigsten Varianten sind die Barton- und die Hypoalitreaktion<sup>[15, 16]</sup>. 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<sup>[17]</sup>. Durch Photolyse oder Thermolyse zersetzen sie sich zu Oxo Radikalen. In unserem Reaktionssystem (Schema 2) kann das Oxo Radikal ein Brückenkopfwasserstoffatom entfernen<sup>[18]</sup>.



Scheme 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<sup>[17]</sup>. Neben der gewünschten Brückenkopfiodierung wurde auch gleich der Cyclopentanring gespalten (Schema 3)<sup>[19]</sup>. Das Verhältnis von funktionalisiertem zu nicht



Schema 3. a) Iodbenzoldiacetat, Iod,  $\text{hv}$ , Cyclohexan, Rückfluß, 45 min.; b) Triphenylmethyltetrafluoroborat,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 12 h, 25 °C; c) 5%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , Dioxan, 16 h, 100 °C; d) 5%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ /Ethyleneglycol (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<sup>[20]</sup> umgewandelt werden.

Bei Adamantan und 9-Bicyclonanon war die  $\alpha$ -Funktionalisierung vollständig (> 95%); und sogar in Norbornanon- und Homocubanonsystemen erhielt man etwa 50% Brückenkopfiodierung, 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<sup>[21]</sup>.

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

Eingegangen am 9. Mai 1994 [Z 6909]

- [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. Werstiuk, *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<sup>[3h]</sup>.
- [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 <sup>1</sup>H-NMR-Signale des Acetals **2** und seines Epimers [14] wurden mit Hilfe von Eu(hfc)<sub>3</sub>-induzierter chemischer Verschiebungen zugeordnet. Die Verschiebungen (siehe **A** und **B**) wurden relativ zum  $\gamma$ -anti-i-Wasserstoffatom, dem von der Hydroxygruppe entferntesten, bestimmt. Wie erwartet bindet das Ver-
- (23.3) H  
(9.7) H  
(2.7) H  
(1.0) H<sub>γ</sub>  
A
- (78.3) OH  
(13.7) H  
(5.3) H  
(3.3) H  
B
- (7.5) H  
(2.7) H  
(1.7) H  
(1.0) H<sub>γ</sub>  
(28.8) OH  
(3.6) H  
(1.8) H  
(1.3) H
- 
- schiebungssreagens 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 Triplet, 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 Alkyllithiumverbindungen 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. Lusztyk, 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 Oxo-Radikal und dem C-H-Kohlenstoffatom 2.5–2.7 Å [15]. Beachtet 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)<sub>2</sub> als limitierendes Reagens eingesetzt wurde, konnte brückenkopfodierte Produkt mit intaktem Auxiliar isoliert werden. b) Relevante Informationen zur Acetalsspaltung: J. L. Courtneidge, J. Lusztyk, D. Pagé, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3053.
- [20] Zur Spaltung von Acetalen mit Trityltetrafluoroborat 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-Cyclohexantriol 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.

## 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<sup>[1]</sup>.

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

Bei gegebenem Innendurchmesser  $d_e$  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)]

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

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

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

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 Enantiomerentrennung an einer chiralen stationären Phase.

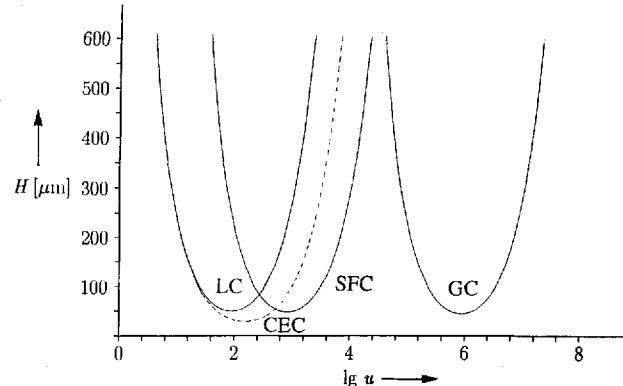


Abb. 1. Trennstufenhöhe  $H$  gegen  $\lg u$  [ $\mu\text{m s}^{-1}$ ] der mobilen Phasen nach Gleichung (a) für eine Kapillarsäule mit einem Innendurchmesser (i.d.) von  $50 \mu\text{m}$ ,  $k = 5$ ,  $D_m$  [ $\mu\text{m}^2 \text{s}^{-1}$ ] =  $10^7$  (GC),  $10^4$  (SFC),  $10^3$  (LC, CEC),  $f(k)_{\text{theor}}$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