

Dehydratisierende Decarboxylierung von 2,3-disubstituierten 3-Hydroxycarbonsäuren mit Dimethylformamid-acetalen – mutmaßlicher Reaktionsablauf und präparative Möglichkeiten

Johann Mulzer* und Gisela Brüntrup

Institut für Organische Chemie der Universität München,
Karlstr. 23, D-8000 München 2

Eingegangen am 22. Oktober 1981

Dimethylformamid-dimethylacetal (**2a**) überführt die *threo*-3-Hydroxycarbonsäuren **4** glatt in die (*E*)/(*Z*)-Olefine **7/6**, wenn R² ein Aryl- oder Vinylsubstituent ist, Obgleich dabei die (*E*)-Isomeren **7** meist deutlich überwiegen, ist die Selektivität für eine stereokontrollierte Olefinsynthese nicht hoch genug. **4**, in denen R² einen Alkylrest darstellt, reagieren mit **2a** lediglich zu den Methylestern **10**. Die *erythro*-3-Hydroxycarbonsäuren **5** werden von **2a** zu **43–95%** in **7** umgewandelt, das zu **>98%** sterisch rein anfällt. Als Schlüsselschritt auf dem mehrstufigen Weg von **4/5** zu **6/7** wird die Fragmentierung einer zwitterionischen Zwischenstufe **11/20** postuliert.

Dehydrative Decarboxylation of 2,3-Disubstituted 3-Hydroxycarboxylic Acids with Dimethylformamide Acetals – Mechanistic Studies and Preparative Applicability

Dimethylformamide dimethylacetal (**2a**) converts the *threo*-3-hydroxycarboxylic acids **4** smoothly into the (*E*)/(*Z*)-olefins **7/6** only if R² is an aryl or vinyl substituent. Although the reaction exhibits a distinct (*E*)-selectivity it cannot be considered as a *stereo*-controlled olefin synthesis. If R² is alkyl, **2a** generates the methyl esters **10** from **4**. The *erythro*-acids **5** react with **2a** to give **43–95%** of **>98%** sterically pure **7**. As the key transformation on the multistep way from **4/5** to **6/7** the fragmentation of the zwitterionic intermediate **11/20** is postulated.

Für die intramolekulare Wasserabspaltung aus 3-Hydroxycarbonsäuren (**1**) mit Hilfe von dehydratisierenden Agentien bestehen die in Schema 1 aufgezeigten drei Möglichkeiten, die sich hinsichtlich ihrer Produkte und ihres Energiebedarfs stark unterscheiden.

Auf Grund der Literaturbefunde scheint es in erster Linie vom Dehydratisierungsmittel abzuhängen, welcher der Reaktionswege A–C eingeschlagen wird. So wird **1** durch Acetanhydrid in Acrylsäuren (Weg A) oder durch dehydratisierende Decarboxylierung in Olefine (Weg C) umgewandelt¹⁾. Benzolsulfonylchlorid erzeugt aus **1** hingegen β -Lactone (2-Oxetanone, Weg B)²⁾, während Dimethylformamid-acetale (**2**) mit **1** nach Weg C zu Olefinen reagieren sollen³⁾. Das Azodicarbonsäure-diethylester-Triphenylphosphan-Addukt (**3**) setzt sich mit **1** je nach Substitutionstyp gemäß Weg B oder C um⁴⁾.

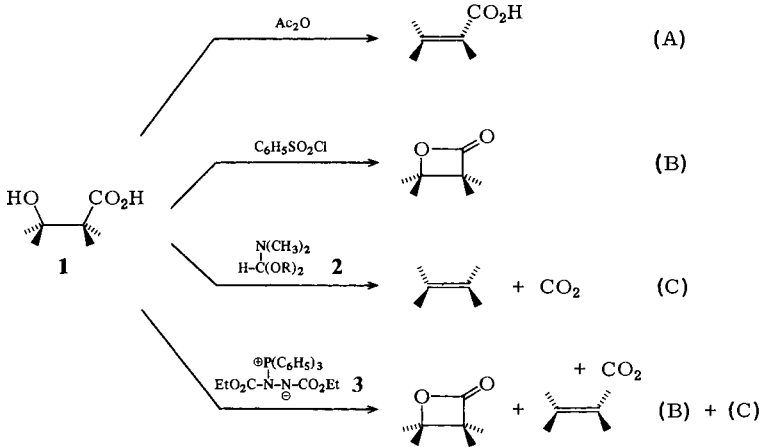
In dieser Mitteilung berichten wir über unsere Versuche zum System **1** + **2**⁵⁾. Als Modellverbindungen dienen uns *threo*- und *erythro*-2,3-disubstituierte 3-Hydroxysäuren (**4** bzw. **5**)⁶⁾. **2** verwendeten wir in Form der Dimethyl-(**2a**)-, Diethyl-(**2b**)-, Di-*tert*-butyl-(**2c**)- und Dineopentyl-(**2d**)-Derivate.

Insbesondere interessierten uns folgende Fragen:

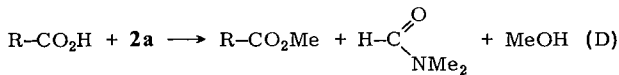
a) Setzen sich **4/5** mit **2** stets nur im Sinne von Weg C (Schema 1) um? Dies ist angesichts der Literaturbefunde keineswegs selbstverständlich, berichteten doch *Eschenmoser*⁷⁾ und *Vorbrüggen*⁸⁾, daß **2a** Carbonsäuren generell in die Methylester überführt (Weg D).

So stellte sich für uns die Frage, ob bei der Umsetzung von **2a** mit **4/5** die Esterbildung stets von der Decarboxylierung überspielt wird, oder ob beide Wege nach Maßgabe der Substituenten miteinander in Konkurrenz treten. Insbesondere wollten wir überprüfen, ob die Decarboxylierung durch Verwendung des nicht mehr zur Veresterung befähigten **2d** erzwungen werden kann.

Schema 1

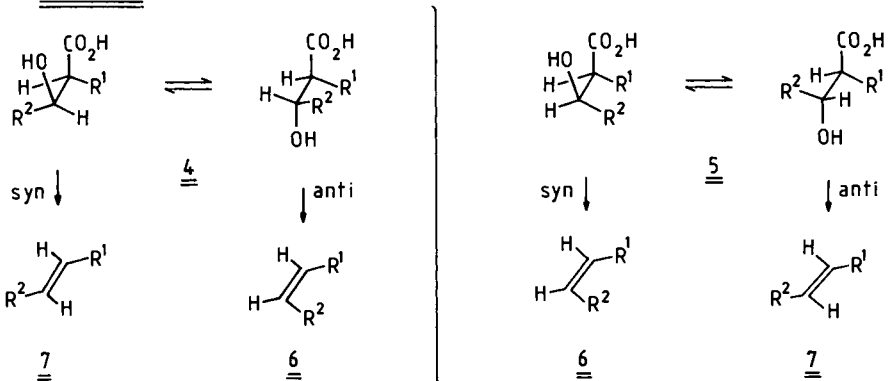


$\begin{array}{c} \text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{HC}(\text{OR})_2 \end{array}$	2	a	b	c	d
	R	CH_3	C_2H_5	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$



b) Wie ist der stereochemische Ablauf der Olefinbildung im System **4/5** + **2**? Da uns **4** und **5** für analoge Substituenten R^1 und R^2 in größerer Zahl zugänglich waren⁶⁾, konnte aus der (*E*)- bzw. (*Z*)-Stereochemie der gebildeten Olefine **6** bzw. **7** entschieden werden, ob die dehydratisierende Decarboxylierung als *syn*- oder *anti*-Eliminierung abgelaufen war (Schema 2).

Schema 2



c) Was läßt sich über den mechanistischen Verlauf der Umsetzung von **4/5** mit **2** aussagen? Für die Entstehung der Olefine war ein mehrstufiger Reaktionsweg anzunehmen; daher bemühten wir uns um den Nachweis etwaiger Zwischenstufen.

Neben den mechanistischen Aspekten lag uns die präparative Anwendbarkeit der Reaktion am Herzen. Am Ende unserer Untersuchung sollte eine klare Antwort auf die Frage stehen, ob die Umsetzung von **4/5** mit **2** als allgemein anwendbare stereokontrollierte Olefinsynthese dienen kann und damit eine ernstzunehmende Alternative zur Wittig-Reaktion darstellt. Dabei beschäftigten wir uns in erster Linie mit **2a**. Den Amidacetalen **2b–d** galten einige ergänzende Experimente.

1. Umsetzung von **4** mit **2a**

Die Reaktionspartner wurden in Chloroform bei Raumtemperatur im Molverhältnis **4:2a** = 1:1.5 umgesetzt. Als Produkte entstehen der Methylester **10** sowie die beiden Olefin-Isomeren **6** und **7** in je nach Substitutionsmuster wechselnden Anteilen. Zur quantitativen Produktanalyse wurde das Rohgemisch der ¹H-NMR-Spektroskopie unterworfen. Anschließend arbeitete man durch fraktionierte Vakuumdestillation oder präparative Schichtchromatographie auf. Produktverteilungen und Gesamtausbeuten sind in Tab. 1 wiedergegeben.

Tab. 1. Produktverteilung, *r*-Werte und Totalausbeuten bei der Umsetzung von **4** mit **2a** in Chloroform, 22 °C, 0.05 M Lösung, 20 h

4	Produktverteilung (rel. %)		isolierte Totalausb. (%)	$r = \frac{[6] + [7]}{[10]}$	[7]:[6]
	6 + 7	10			
a	<2	>98	81	≈ 0.0	—
b	9	91	76	0.10	1:26 ^{a)}
c	9	91	75	0.10	1:3.7 ^{a)}
d	10	90	80	0.11	1:3.5 ^{a)}
e	<2	>98	75	≈ 0.0	—
f	<2	>98	92	≈ 0.0	—
g	<2	>98	85	≈ 0.0	—
h	32	68	86	0.47	5.0:1 ^{b)}
i	73	27	80	2.6	6.8:1 ^{b)}
j	94	6	90	17	17:1 ^{b)}
k	>98	<2	83	≈ ∞	>49:1 ^{b)}
l	>98	<2	87	≈ ∞	>49:1 ^{b)}
m	>98	<2	75	≈ ∞	>9:1 ^{b)}
n	>98	<2	91	≈ ∞	>49:1 ^{b)}
o	83	17	78	4.9	1:5.5 ^{a)}
p	>98	<2	98	≈ ∞	>49:1 ^{b)}
q	61	39	81	1.6	1:2.0 ^{a)}
r	83	17	78	5.0	1.5:1 ^{a)}
s	91	9	88	10	5.0:1 ^{a)}
t	95	5	89	19	>49:1 ^{a)}
u	<2	>98	95	≈ 0.0	—
v	<2	>98	91	≈ 0.0	—

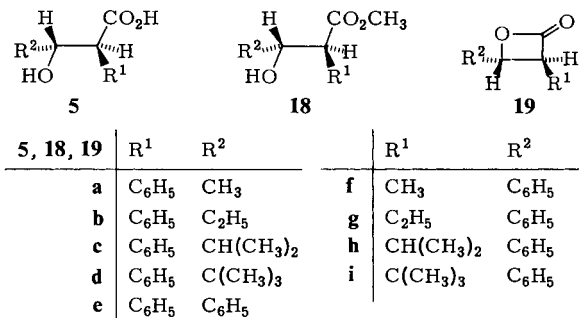
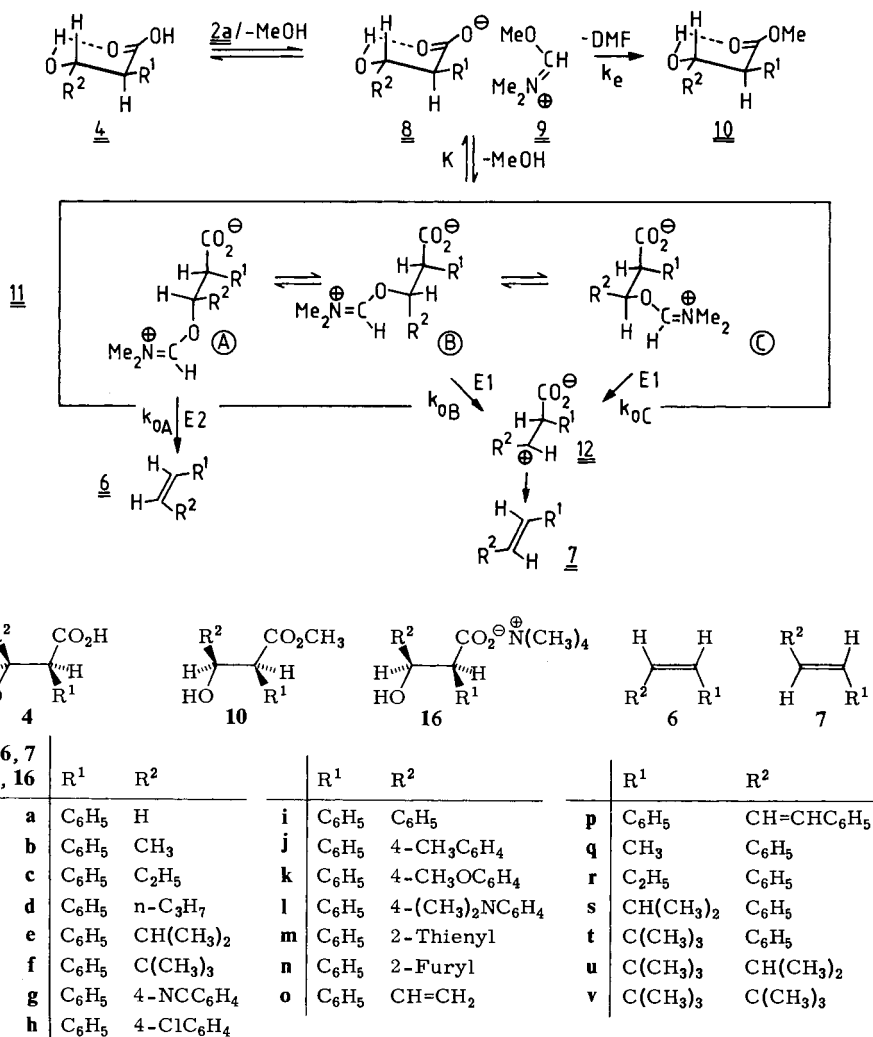
^{a)} Bestimmt durch GC. — ^{b)} Bestimmt durch ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz).

1.1. Mechanistische Diskussion

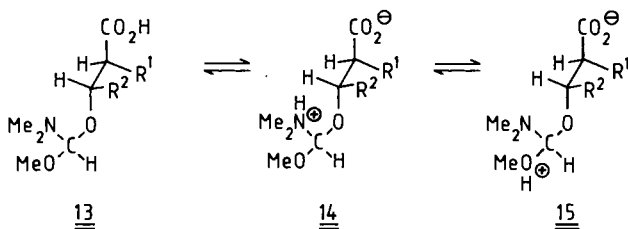
Die Interpretation der Daten von Tab. 1 stützt sich auf Schema 3.

In Analogie zu *Eschenmoser*⁷⁾ und *Vorbrüggen*⁸⁾ nehmen wir an, daß durch Protonenübertragung von **4** auf **2a** und Methanol-Abspaltung **8** bzw. **9** entstehen, die im ver-

Schema 3



wendeten Solvens Chloroform sicherlich als Kontaktionenpaar **8/9** vorliegen. Um dessen Rolle als Zwischenstufe zu erhärten, wurde **8/9** für **4i** unabhängig dargestellt: man methylierte Dimethylformamid mit einem Moläquivalent Methyl-fluorsulfonat in Chloroform und fügte ein Moläquiv. des Triethylammoniumsalzes von **4i** hinzu. Nach 2 h bei Raumtemperatur isolierte man **10i**, **6i** und **7i** im Verhältnis 30:7:63; die entsprechenden Werte der Tab. 1 sind 27:9:64, also innerhalb der Bestimmungsgenauigkeit dieselben. **8/9** besitzt zwei Möglichkeiten zur Reaktion: einerseits irreversible Bildung des Methylesters **10** durch S_N2 -Übertragung der Methylgruppe vom Sauerstoff des Kations auf die Carboxylatfunktion; diese Reaktion erhält durch das Verschwinden der Ladungen und die hohe Mesomerieenergie des gebildeten Dimethylformamids ihre Triebkraft. Andererseits kann die 3-Hydroxylgruppe von **8** die OMe-Einheit von **9** nucleophil substituieren. Vermutlich geschieht dies durch einen Additions-Eliminierungsmechanismus über die Tautomeren **13/14/15** als Zwischenstufen. Es bildet sich in reversibler Reaktion das Zwitterion **11**, das unter Verlust von Dimethylformamid und Kohlendioxid zu den Olefinen **6** bzw. **7** fragmentiert.



1.1.1. Konkurrenz Olefin vs. Esterbildung

Bei der kinetischen Analyse von Schema 3 nehmen wir an, daß die Gleichgewichtseinstellung **8/9** \rightleftharpoons **11**, die lediglich Additions-Eliminierungsschritte an einem Carbonsäurederivat beinhaltet, rasch erfolgt im Vergleich zu den irreversiblen Fragmentierungen **11** \rightarrow **6** bzw. **11** \rightarrow **7**, bei denen eine C–C-Bindung gebrochen werden muß. Diese Annahme wird, wie später gezeigt, auch tatsächlich bestätigt. Für die Olefinbildung aus **11**, für das ein mobiles Rotamerengleichgewicht **11A** \rightleftharpoons **11B** \rightleftharpoons **11C** anzunehmen ist, definieren wir eine Bruttogeschwindigkeitskonstante k_0 , die das Scharmittel der Fragmentierungskonstanten (k_{0A} , k_{0B} , k_{0C}) der Rotameren darstellt:

$$k_0 = \frac{1}{[11]} (k_{0A}[11A] + k_{0B}[11B] + k_{0C}[11C])$$

Da die Konkurrenz zwischen der Bildung von **10** vs. **6/7** sich auf der Stufe von **8/9** entscheidet, setzen wir an:

$$\frac{d[10]}{dt} = k_c[8/9] \quad (1)$$

$$\frac{d([6] + [7])}{dt} = k_0[11] \quad (2)$$

oder, da **[11]** und **[8/9]** miteinander über die Gleichgewichtskonstante K verbunden sind:

$$\frac{d([6] + [7])}{dt} = \frac{k_0 K [8/9]}{[CH_3OH]} \quad (3)$$

Division von Gl. (3) durch Gl. (1) liefert Gl. (4):

$$\frac{d([\mathbf{6}] + [\mathbf{7}])}{d[\mathbf{10}]} = \frac{k_0 K}{k_e [\text{CH}_3\text{OH}]} \quad (4)$$

Durch Integration von Gl. (4) über die gesamte Reaktionsdauer ($t = 0$ bis $t = \infty$) erhält man das gesuchte Produktverhältnis $r = ([\mathbf{6}] + [\mathbf{7}])/[\mathbf{10}]$ (Gl. (5)), das in Tab. 1 mit aufgeführt ist.

$$r = \frac{[\mathbf{6}] + [\mathbf{7}]}{[\mathbf{10}]} = \frac{k_0 K}{k_e I} \quad \text{mit} \quad I = \int_0^{\infty} [\text{CH}_3\text{OH}] dt \quad (5)$$

Bei der Diskussion von Gl. (5) darf angenommen werden, daß K und I von R^1 und R^2 in erster Näherung unabhängig sind. Beide Größen beziehen sich auf Reaktionsschritte, in deren Verlauf sich am Kohlenstoffgerüst des Ausgangsmaterials nichts ändert. Allenfalls könnte bei der Bildung von **11** aus **8/9** die Raumerfüllung von R^2 in K eingehen; die Formimidat-Einheit ist jedoch so klein, daß selbst bei sehr sperrigen R^2 kaum nennenswerte konformative Spannungen an C-3 von **11** auftreten dürften. In I geht die Brutto-Geschwindigkeit ein, mit der Methanol letztlich aus **2a** freigesetzt wird. Die Grenzwerte

$$L = \lim_{t \rightarrow \infty} [\text{CH}_3\text{OH}]$$

sind 1 bzw. 2 Moläquiv. (bezogen auf **4**), je nachdem, ob die Bildung von **10** ($L = 1$) oder **6/7** ($L = 2$) den Vorrang hat. Die geringe Variationsbreite in L läßt auch für I nur geringe Schwankungen von System zu System zu. Keinesfalls können die enormen Unterschiede in den r -Werten der Tab. 1 in erster Linie auf Änderungen im I -Glied der Gl. (5) zurückgehen. Auch k_e wird von R^1 bzw. R^2 kaum beeinflusst; der methylübertragende elektrophile Angriff von **9** auf **8** findet ja an der Carboxylatgruppe und somit außerhalb des Wirkungsbereiches von R^1 und R^2 statt. Auch wenn man diese Voraussetzungen nicht gelten läßt, darf man zumindest beim Vergleich jener Systeme, die konstantes R^1 besitzen und deren R^2 ähnliche Raumerfüllung aufweist – dies ist z. B. innerhalb der Reihen **b–d** oder **g–n** der Fall – nahezu gleiches k_e und K annehmen. I ist ohnehin weitgehend konstant. Somit – und darin liegt die Aussage von Gl. (5) – kann r als unmittelbares Maß für die Fragmentierungskonstante k_0 gelten, die selbst nicht zugänglich ist. Man erkennt aus der vorletzten Spalte von Tab. 1, daß r – und damit k_0 – mit dem +M-Effekt von R^2 dramatisch anwächst. So liegt r nahe bei 0 für $\text{R}^2 = \text{Alkyl}$ (z. B. in den Systemen **b–d**) und wächst in der Hammett-Reihe von $\text{R}^2 = 4\text{-NCC}_6\text{H}_4$ bis $\text{R}^2 = 4\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (Systeme **g–l**) von 0 bis ∞ an. Im Rahmen von Schema 3 findet dies in der Annahme eines E1- oder E2-Fragmentierungsschrittes **11** \rightarrow **6** bzw. **7** seine Erklärung. Beide Varianten der β -Eliminierung werden durch Substituenten mit steigender Konjugationsfähigkeit beschleunigt. Unter dem Einfluß stark elektronenliefernder R^2 wird offensichtlich die E1-Reaktion zum dominierenden Prozeß, so daß nur noch **7** entsteht.

1.1.2. Konzentrationseffekte

In Einklang mit Gl. (5) erweist sich r für ein und dasselbe System (z. B. **i**) als abhängig vom Methanolgehalt und der Gesamtkonzentration an **4** in der Reaktionsmischung.

Beim Zufügen von Methanol wird das Gleichgewicht $\text{CH}_3\text{OH} + \mathbf{11} \rightleftharpoons \mathbf{8/9}$ auf die rechte Seite verschoben und damit die Olefinbildung zugunsten des Esters zurückgedrängt. Dies drückt sich im Rahmen von Gl. (5) darin aus, daß I anwächst und r abfällt. Die experimentelle Bestätigung des erwarteten Effekts findet sich in Tab. 2. Setzt man dem System i bei gleichbleibender Gesamtkonzentration an $7i$ steigende Mengen an Methanol zu, so sinkt r von 0.32 auf 0.14 ab. Dieses Resultat bestätigt nicht nur Gl. (5), sondern auch rückwirkend die ursprüngliche Annahme, daß I zwar einen merklichen, aber keineswegs dominierenden Einfluß auf r ausübt. r verändert sich zudem mit der Gesamtkonzentration der Lösung; Verdünnung verschiebt das oben erwähnte Gleichgewicht auf die Seite von $\mathbf{11}$ und erhöht damit das Ausmaß der Olefinbildung. Mathematisch gesehen bedeutet dies eine Verringerung von I und damit nach Gl. (5) ein Anwachsen von r (Tab. 3).

Tab. 2. Einfluß von Methanolzusatz auf den r -Wert von $4i$; die Konzentration an $4i$ beträgt 1.5 M (CHCl_3 , 22°C)

Methanolzusatz (Moläquiv., berechnet auf $4i$)	r
0	0.32
2	0.26
5	0.22
10	0.17
13	0.14

Tab. 3. Einfluß der Anfangskonzentration von $4i$ auf r (CHCl_3 , 22°C)

Konz. (M)	r
1.5	0.32
0.15	0.63
0.10	1.1
0.05	2.6

Diese Befunde machen klar, daß Olefin- und Esterbildung nicht unmittelbar von derselben Zwischenstufe ausgehen können. Auf dem Weg zum Olefin muß vielmehr unter reversibler Methanol-Abspaltung eine zusätzliche Spezies, die wir als $\mathbf{11}$ interpretieren, beteiligt sein. Dadurch wird ausgeschlossen, daß $\mathbf{6}$ bzw. $\mathbf{7}$ durch Fragmentierung der Zwischenstufe $\mathbf{15}$ entstehen. Die weitgehende Konzentrationsunabhängigkeit des $\mathbf{6}$: $\mathbf{7}$ -Verhältnisses (vgl. die Systeme i , r , s , t in Tab. 1 (0.05 M) und in Tab. 4 (1.5 M)) ließe sich hingegen mit $\mathbf{11}$ und $\mathbf{15}$ als unmittelbarer Vorstufe bei der Olefinbildung vereinbaren.

Der Einfluß der Gesamtkonzentration der Reaktionsmischung macht sich noch in anderer Weise als im r -Wert bemerkbar. Schon *Vorbrüggen*⁸⁾ und *Costisella*⁹⁾ wiesen darauf hin, daß bei der Umsetzung von Carbonsäuren in stärker konzentrierter Lösung neben den Methylestern auch beträchtliche Mengen der Tetramethylammoniumcarboxylate entstehen. Mit steigender Verdünnung wird die Salzbildung zurückgedrängt. Wir konnten dies an zahlreichen Systemen bestätigen. Während in 0.05 M Lösungen nur $\mathbf{6}$, $\mathbf{7}$ und $\mathbf{10}$ gefunden wurden (Tab. 1), traten bei 1.5 M Konzentrationen in vielen

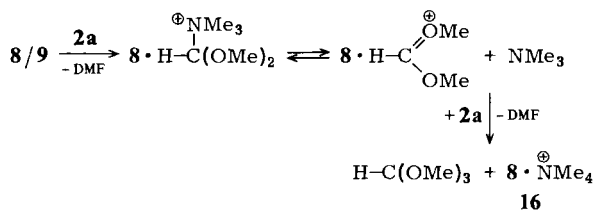
Tab. 4. Produktverteilung und Totalausbeuten bei der Umsetzung von **4** mit **2a** (Chloroform, 22 °C, 1,5 M Lösung, 20 h)

4	Produktverteilung (rel. %) ^{a)}			Totalausb. %	[7]:[6]
	6 + 7	10	16		
b	5	65	30	88	—
c	5	80	15	79	—
e	2	76	26	84	—
f	2	71	29	91	—
i	21	57	22	80	6.8 : 1 ^{a)}
k	100	0	0	96	>49 : 1 ^{a)}
m	100	0	0	94	>49 : 1 ^{a)}
r	53	34	13	85	0.95 : 1 ^{b)}
s	65	26	9	87	8.6 : 1 ^{b)}
t	93	7	0	90	>49 : 1 ^{b)}

^{a)} Bestimmt durch ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃). — ^{b)} Bestimmt durch GC.

Fällen auch die Tetramethylammoniumsalze **16** auf (Tab. 4). Es fällt auf, daß der Anteil an **16** mit dem +M-Effekt von R² stark zurückgeht (**k**, **m**). Offensichtlich steht die Salzbildung ähnlich wie die Reaktion zum Methylester in unmittelbarer Konkurrenz zur Decarboxylierung. Dieser Befund stützt den schon von *Vorbrüggen*⁸⁾ und *Costisella*⁹⁾ vorgeschlagenen Mechanismus für die Entstehung des Tetramethylammonium-Ions (Schema 4).

Schema 4



An der Entstehung von **16** ist letztlich nur **2a** beteiligt; **4** spielt in der Form des Anions **8**, das schließlich als Gegen-Ion zum Tetramethylammonium auftritt, die Rolle des unbeteiligten Zuschauers. Wie man beim Vergleich von Schema 4 und 3 erkennt, stellt die Bildung von **16** eine zusätzliche Reaktionsverzweigung auf der Stufe von **8/9** dar: **9** wird nun nicht nur von den beiden Sauerstofffunktionen in **8**, sondern auch vom Stickstoff in unumgesetztem **2a** nucleophil angegriffen. Daraus erklärt sich der Konzentrationseinfluß bei der Bildung von **16**: in bezug auf **2a** entstehen **10**, **6** und **7** jeweils in Reaktionen erster Ordnung; **16** wird hingegen bezüglich **2a** in einem Prozeß dritter Ordnung erzeugt. So erscheint klar, daß steigende Verdünnung die Reaktion erster Ordnung und damit die Bildung von **6**, **7** und **10** gegenüber **16** begünstigt. Eine ähnlich einfache Erklärung findet auch die Beobachtung, daß die Bildung von **16** bei konstanter Konzentration mit steigendem +M-Effekt von R² zurückgeht. Infolge des hohen *k*₀ (Schema 3) wird **9** sehr rasch zur Olefinbildung verbraucht und steht daher zur Reaktion mit **2a** nicht mehr zur Verfügung.

1.1.3. Zusatz anderer Alkohole als Methanol

Nach Schema 3 kann ein zugesetzter Fremddalkohol ROH an zwei Stellen im Reaktionsgeschehen eingreifen: auf der Stufe von **9** oder auf der von **11**. In beiden Fällen führt dies zum Austausch von RO- gegen CH₃O- und damit letztlich zur Bildung von RO-Ester. In der Tat wird bei Zusatz von 5 Moläquiv. CD₃OD zum System **4f/2a** das entstehende **10f** zu 80% in der OCH₃-Position deuteriert. Der analoge Versuch mit 5 Moläquiv. Ethanol führt lediglich zu 15% Ethylester **23** neben 81% **8f**. Die Ethylgruppe wird naturgemäß im S_N2-Schritt viel langsamer übertragen als die CH₃-Einheit. Mit ROH = Isopropylalkohol wird schließlich überhaupt kein Isopropylester mehr gebildet.

1.1.4. Stereochemie der Olefinbildung (Tab. 1, letzte Spalte, sowie Schema 3)

Von den drei gestaffelten Konformationen der Zwischenstufe **11** ist allein **11A** zur E2-Eliminierung befähigt, da sich nur hier die beiden eliminierbaren Gruppen (CO₂⁻ und Me₂N[⊕]=CH-O) in *anti*-Stellung befinden. Wohl gibt es auch E2-Eliminierungen mit *syn*-Geometrie, die sich aber auf klar begrenzte und hier nicht gegebene Einzelfälle beschränken. **11C** dürfte aus zwei Gründen Vorzugskonformation sein: einerseits stehen die beiden sperrigsten Substituenten (R¹ bzw. R²) in *anti*-Position; andererseits ist die Coulomb-Energie wegen der *syn*-Anordnung der beiden Ladungszentren niedrig. So darf man annehmen, daß die E1-Eliminierung hauptsächlich aus dieser Konformation, in geringerem Umfang vielleicht auch aus **11B** heraus erfolgt. Im Zuge der E2-Eliminierung entsteht das (*Z*)-Olefin **6**, während aus den E1-Eliminierungen das (*E*)-Olefin **7** hervorgeht. Das Verhältnis **6/7** wird durch zwei Faktoren festgelegt:

a) Durch das Verhältnis $k_{0A} : (k_{0B} + k_{0C})$. Man darf erwarten, daß die über das Carbenium-Ion **12** verlaufenden E1-Prozesse durch Substituenten R² mit steigendem +M-Effekt weit stärker beschleunigt werden als die E2-Fragmentierung **11A** → **6**. In der Tat erhöht sich bei gleichbleibendem R¹ das **7:6**-Verhältnis beim Übergang von R² = Alkyl zu R² = Phenyl auf das 130fache (Systeme **b, i** in Tab. 1). Eine ähnlich ausgeprägte Steigerung erkennt man auch in der Hammett-Sequenz von *p*-ClC₆H₄ bis *p*-(CH₃)₂NC₆H₄ (**h-1**), wo der entsprechende Faktor ca. 20 beträgt.

b) Als zweiter Faktor geht in das **6/7**-Verhältnis das Populationsverhältnis **11A** vs. (**11B** + **11C**) ein. Die Reste R¹ und R² stehen in **11A** und **11B** *syn*, in **11C** *anti* zueinander. Bei wachsender Raumerfüllung von R¹ und R² verschiebt sich das Konformerengleichgewicht zunehmend auf die Seite von **11C**; damit kommt es in immer stärkerem Maße zur E1-Eliminierung und Bildung von **7**. Der Effekt wird besonders deutlich sichtbar, wenn man R² und damit den unter a) diskutierten Stabilisierungseinfluß konstant hält und die Größe R¹ stetig erhöht; von R¹ = CH₃ bis R¹ = *tert*-Butyl wächst **7:6** von 1/2 auf >98/2 (Systeme **q-t**, Tab. 1).

1.1.5. Problem absoluter RG-Konstanten

In der obigen Diskussion werden nur relative RG-Konstanten in Gestalt des *r*-Wertes miteinander verglichen. Läßt sich auch etwas über deren absolute Größe aussagen? Das Reaktionsschema 3 ist zur Absolutwertbestimmung viel zu komplex; den drei Observa-

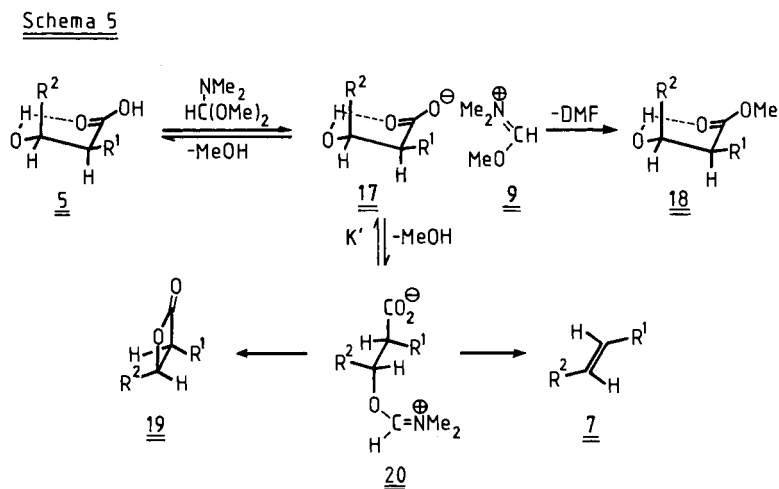
blen (Relativ-Ausbeuten der Produkte sowie Bruttoreaktionsgeschwindigkeit) stehen die sechs RG-Konstanten der Einzelschritte und eine Gleichgewichtskonstante gegenüber. Anhand der Geschwindigkeit der CO_2 -Entwicklung fiel uns lediglich rein qualitativ auf, daß Systeme mit hohem r -Wert ungleich rascher reagieren als solche mit niedrigem r -Wert. Im Falle von **4k** oder **4l** ist die Gasentwicklung schon nach 30 s beendet, während **4f** dafür ca. 4 h benötigt. Wir deuten diese Beobachtung damit, daß letztlich, wie schon oben erwähnt, k_0 die entscheidende Schrittmacherfunktion ausübt. Bei hohem k_0 (also bei **4k,l**) fließt das Material über das vorgelagerte Gleichgewicht rasch zu **7** ab, während es bei kleinem k_0 (**4f!**) vielfach zwischen **11** und **8/9** hin- und hergeschoben wird und schließlich langsam über k_e zu **10** reagiert.

2. Umsetzung von **5** mit **2a**

Unter analogen Reaktionsbedingungen wie die *threo*-Säuren **4** wurden auch die *erythro*-Säuren **5** mit **2a** umgesetzt. Auch hier entstehen Methylester (**18**) und Olefine, die jedoch ausschließlich als (*E*)-Isomere **7** anfallen. Zudem kommt es zur Bildung der *trans*- β -Lactone (2-Oxetanone) **19**. Produktverhältnisse und Gesamtausbeuten finden sich in Tab. 5. Wie Schema 5 zeigt, formulieren wir einen zur *threo*-Reihe analogen Reaktionsablauf. Da das Zwitterion **20** nun zu **19** und **7** reagiert, muß die Definition des r -Parameters für **5** zu

$$r' = \frac{[7] + [19]}{[18]}$$

abgeändert werden.



Ein weiterer Unterschied zwischen Schema 3 und 5 liegt in der Lage der Konformergleichgewichte der zwitterionischen Zwischenstufen **11** bzw. **20**. Während bei **11** alle drei Konformeren in vergleichbarem Maße beteiligt sein dürften, erscheint bei **20** die in Schema 5 dargestellte *all-anti*-Anordnung so viel günstiger, daß man die beiden *syn-*

Formen getrost daneben vernachlässigen darf. Dabei muß allerdings angenommen werden, daß die R^1/R^2 -Abstoßung in **20** die Coulomb-Anziehung zwischen den gegensätzlichen Ladungen bei weitem überwiegt.

Beim Vergleich von Tab. 1 und Tab. 5 fällt auf, daß für analoge R^1 und R^2 r' erheblich höher liegt als r .

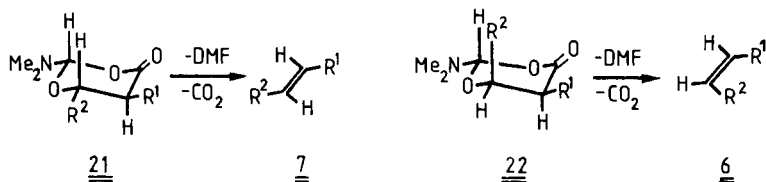
Tab. 5. Produktverteilung und Totalausbeuten bei der Umsetzung von **5** mit **2a** (Chloroform, 22 °C, 0.05 M Lösung, 20 h)

5	Produktverteilung (rel. %)			r'	Totalausb. %
	7	18	19		
a	43	41	16	1.4	75
b	55	35	10	1.8	72
c	58	42	<2	1.4	80
d	71	29	<2	2.5	85
e	68	32	<2	2.12	76
f	>96	<2	<2	$\approx \infty$	87
g	85	<2	15	$\approx \infty$	82
h	60	<2	40	$\approx \infty$	90
i	98	<2	<2	$\approx \infty$	90

Ein augenfälliges Beispiel für diese Beobachtung bietet das Paar **4f/5d** ($R^1 = C_6H_5$, $R^2 = C(CH_3)_3$). Für **4f** beträgt $r = \approx 0$, für **5d** hingegen 2.5! Eine mögliche Erklärung des Phänomens liegt in der unterschiedlichen Größe von K und K' . Nimmt man für **8** und **17** Chelat-H-Brückenordnung an, so liegt **8** auf Grund der diäquatorialen Stellung von R^1 und R^2 energetisch tiefer als **17**, wo einer der beiden Substituenten axial gestellt werden muß. Andererseits ist aber **20** auf Grund der nur hier möglichen *all-anti*-Konformation günstiger als **11**. Beides zusammen führt dazu, daß $K' > K$ wird und daher die Konzentration der zwitterionischen Spezies in der *erythro*-Reihe höher liegt als in der *threo*-Reihe. In diesem Effekt ist sicher auch eine der Ursachen dafür zu sehen, daß es nur bei **5**, nicht aber bei **4** zur Entstehung von β -Lactonen kommt. Ein zweiter Grund, warum die Lactonbildung bei **4** ausbleibt, liegt natürlich darin, daß hier das *cis*-Isomere **26** gebildet werden müßte. Auch die Stereochemie der Olefinbildung findet in **20** ihre Erklärung. Da in der *erythro*-Reihe **20** als alleinige Konformation der zwitterionischen Zwischenstufe zu berücksichtigen ist, müssen E1- und E2-Eliminierung den Weg über **20** wählen, so daß nur **7** entsteht. Die Beziehung $K' > K$ liefert ferner auch eine Erklärung dafür, daß aus **5** selbst in 1.5 M Lösung keine Tetramethylammonium-Salze entstehen. Auf Grund der raschen Reaktion zu **7** bzw. **19** bleibt die Konzentration von **9** zu niedrig, um der bimolekularen Reaktion mit **2a** ausreichende Geschwindigkeit verleihen zu können.

3. Widerspruch zum *Nozaki-Mechanismus*^{3b)}

Der von uns erarbeitete Mechanismus der Umsetzung von **4/5** mit **2a** steht im Widerspruch zu den von *Nozaki et al.*^{3b)} geäußerten Annahmen. Diese Autoren berichten nur von Olefin-, nicht aber von Ester- und Lactonbildung und führen die Entstehung von **7** und **6** auf eine konzertierte Fragmentierung der Zwischenstufen **21** bzw. **22** zurück, die man sich leicht durch Cyclisierung von **11** und **20** entstanden denken kann.

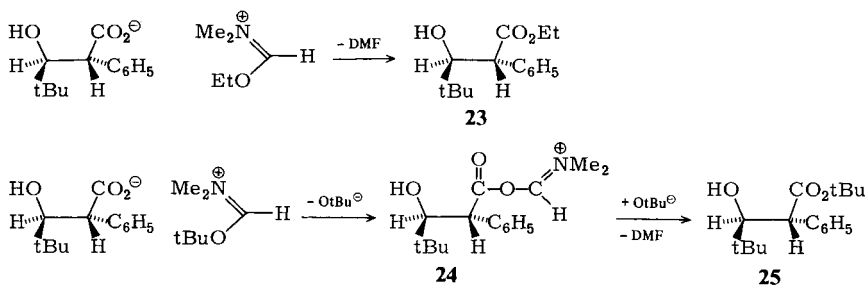


Träfe diese Annahme zu, müßte aus **4** über **21** stets **7**, aus **5** über **22** stets **6** gebildet werden. Wie man aber aus Tab. 3/4 bzw. 5 entnimmt, ist dies keineswegs der Fall; aus **4** entsteht auch **6** (Systeme i, r, s), während aus **5** durchweg **7** hervorgeht! Zudem könnte ein konzertierter Zerfall von **21/22** nur schwer den ausgeprägten elektronischen Effekt von R^2 auf die Olefinbildungsgeschwindigkeit erklären. Auch die Beobachtung, daß β -Lactone nur von **5**, nicht aber von **4** aus gebildet werden, läßt sich mit der Annahme von **21/22** kaum in Einklang bringen. Nehmen wir einmal an, aus **21/22** könnte ohne vorhergehende Ringöffnung Dimethylformamid abgeschnürt werden – dafür gibt es unseres Wissens ohnehin kaum Analogiebeispiele – so müßte das beobachtete **19** aus **21** und damit aus **4** und nicht, wie tatsächlich der Fall, aus **5** hervorgehen!

Die von *Nozaki* et al. geäußerte Vermutung, β -Lactone wie **19** seien nicht isolierbare Zwischenstufen der dehydratisierenden Decarboxylierung, konnten wir nicht bestätigen. Wie Kontrollversuche erwiesen, bleiben sämtliche **19** unter unseren Reaktionsbedingungen stabil.

4. Umsetzung von **4** mit **2b** – **d**

2b setzt sich mit **4f** vollständig zum Ethylester **23** um. Man erhält somit gegenüber **2a** keine neue Information: an die Stelle der Methylübertragung von **9** auf **8** tritt der ethylanaloge Prozeß. Erstaunlich ist jedoch die quantitative Bildung des *tert*-Butylesters **25** aus **4f** und **2c**. Eine S_N2 -Verschiebung der *tert*-Butylgruppe in einem zu **8/9** analogen Ionenpaar scheidet wohl aus. Man kann an eine S_N1 -Verschiebung denken oder aber an die Bildung des aktivierten Carbonsäure-Derivats **24**, das dann unter dem Angriff des *tert*-Butylats zu **25** und Dimethylformamid zerfällt.



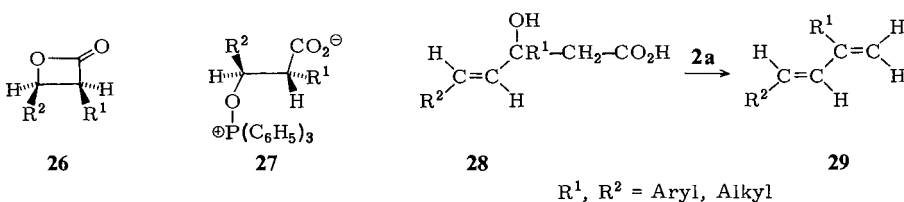
Gegen **24** als Zwischenstufe und für den S_N1/S_N2 -Prozeß bei der Esterbildung spricht die Beobachtung, daß bei der Umsetzung von **2d** mit **4f** kein Neopentylester entsteht. Neopentylreste lassen sich weder durch S_N1 - noch durch S_N2 -Reaktion übertragen; träte

jedoch eine Zwischenstufe der Art **24** auf, so wäre die Neopentylester-Bildung wohl unausweichlich. Die Umsetzung von **2d** mit **4** wurde in etwas breiterem Rahmen untersucht. Wir verbanden damit die Hoffnung, die mechanistisch zwar sehr aufschlußreiche, präparativ aber unerwünschte Esterbildung zu unterdrücken und in Analogie zu *Eschenmoser*^{3c)} ausschließlich die Olefine zu erhalten. In der Tat erhielten wir aus **4i** und **2d** nur noch **6i** und **7i** im Verhältnis 1:8.5. **4b, c, e** und **f** setzten sich mit **2d** unter Standardbedingungen überhaupt nicht um. Nach 14 h bei 70°C isolierten wir nur Zersetzungsprodukte. Offensichtlich bleibt k_0 (Schema 3) für $R^2 =$ Alkyl unabhängig von **2** immer klein; ist die Reaktion zu **10** verwehrt, sucht sich das Material unkontrollierte Auswege (**2d**). Besitzt R^2 einen hohen +M-Effekt, so besteht zwischen **2a** und **d** kein signifikanter Unterschied; in beiden Fällen erhält man hohe Ausbeuten an **7**. Vorteile gegenüber **2a** bietet **2d** offenbar nur bei mäßig carbenium-stabilisierenden R^2 wie Phenyl.

5. Präparative Nutzenanwendung. Vergleich von **2** mit anderen Dehydratisierungsagentien

Die DMF-Acetale **2** sind zur Olefinsynthese aus **4** bzw. **5** nur dann brauchbar, wenn sich in der R^2 -Position ein Aryl- oder Vinylsubstituent befindet. Die Olefinbildung aus **4** vollzieht sich meist mit deutlichem (*E*)-Überschuß, doch kann angesichts der hohen (*Z*)-Anteile bei **4o, q, r** und **s** von zuverlässiger Stereokontrolle nicht die Rede sein. Im Falle der *erythro*-Säuren **5** erhält man dagegen zu >98% stets das (*E*)-Olefin **7**. Ist R^2 in **4** ein Alkylrest (z. B. **4b–f**), so versagt die Olefinbildung mittels **2** völlig. Mit **2a–c** erhält man die entsprechenden Ester, mit **2d** nur Zersetzungsprodukte. Günstiger liegen die Verhältnisse bei den *erythro*-Säuren **5**; doch ist auch hier der Esteranteil unvorteilhaft hoch (bis zu 42% für **5f**).

Vergleicht man damit die Leistungen anderer Dehydratisierungsagentien wie Benzolsulfonylchlorid oder **3**, so schneidet **2** – zumindest für die hier verwendeten Modellsysteme **4/5** – schlecht ab. Benzolsulfonylchlorid überführt nämlich **4** und **5** zuverlässig in die β -Lactone, wobei unter vollständiger Konfigurationserhaltung aus **4** das *trans*-Lacton **19**, aus **5** das entsprechende *cis*-Isomere **26** entsteht¹⁰. **19** bzw. **26** lassen sich mit >99% Stereoselektivität zu **7** bzw. **6** thermisch decarboxylieren^{2,10}. **3** kann **4** bzw. **5** unmittelbar zu **6** bzw. **7** decarboxylativ dehydratisieren. Diese Reaktion verläuft auch für $R^2 =$ Alkyl glatt und erfolgt in diesem Fall mit >98% Stereoselektivität im Sinne einer *anti*-E2-Eliminierung¹⁰. Offensichtlich besitzt die **11** entsprechende Zwischenstufe **27** eine weit höhere Zerfallstendenz, was darauf zurückzuführen sein dürfte, daß $O - P(C_6H_5)_3$ gegenüber $O - CH = NMe_2$ die aktivere Fluchtgruppe darstellt.



Zur Ehrenrettung der DMF-Acetale **2** sei schließlich noch eine Substanzklasse angeführt, bei der **2a** bzw. **d** das Reagens der Wahl zur dehydratisierenden Decarboxylierung darstellt: die γ, δ -ungesättigten β -Hydroxycarbonsäuren **28** werden durch **2a/d** glatt in die 1,3-Diene **29** übergeführt, während Benzolsulfonylchlorid und **3** versagen¹¹.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Varian A 60, Lösungsmittel [D₆]Aceton oder CDCl₃, innerer Standard TMS. – IR-Spektren: Perkin-Elmer, Modell 125. – Schmelzpunkte (unkorr.): Büchi SMP-20. – Massenspektren: AEI MS 902 (Ass. Electrical Industries). – Analyt. Gaschromatographie (GC): F20 (Perkin-Elmer), gepackte Säule 2 m, Apiezon, Trägergas 1.5–2.0 atm N₂, Blocktemp. 175–185 °C, Säulentemp. 130 °C. – Präparative Schichtchromatographie (PSC): Selbstgefertigte Platten (20 × 20 cm, Silicagel Merck PF₂₅₄₊₃₆₆, Schichtdicke 2 mm). – Chloroform wurde über basisches Al₂O₃ (Woelm, Akt. Stufe I) filtriert, dann destilliert.

A. *threo*- und *erythro*-3-Hydroxycarbonsäuren **4** und **5**

Tropasäure (**4a**) (Firma EGA); **4b, c, e, f, i, p, q, r, s, t, u, v** und **o**⁶⁾ sowie alle **5**⁶⁾ sind bereits beschrieben. **4d, g, h, j, k, l, m, n** wurden nach Lit.⁶⁾ dargestellt. Analytische und spektroskopische Daten siehe Tab. 6/7.

Tab. 6. *threo*-3-Hydroxycarbonsäuren (**4**)

Nr.	-benzolessigsäure	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse	
					C	H
d	α-(1-Hydroxybutyl)-	52	158–159	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ (208.3)	Ber. 69.21 Gef. 69.09	7.74 7.81
g	α-[(4-Cyanphenyl)hydroxymethyl]-	33	164–165	C ₁₆ H ₁₃ NO ₃ (267.3)	Ber. 71.90 Gef. 71.57	4.90 ^{a)} 4.82
h	α-[(4-Chlorphenyl)hydroxymethyl]-	47	144–145	C ₁₅ H ₁₃ ClO ₃ (284.8)	Ber. 65.11 Gef. 64.52	4.74 5.10
j	α-[Hydroxy(4-methylphenyl)methyl]-	52	135–136	C ₁₆ H ₁₆ O ₃ (256.3)	Ber. 74.98 Gef. 74.66	6.29 6.25
k	α-[Hydroxy(4-methoxyphenyl)-methyl]-	72	155–156	C ₁₆ H ₁₆ O ₄ (272.3)	Ber. 70.57 Gef. 70.69	5.92 5.83
l	α-[[4-(Dimethylamino)phenyl]-hydroxymethyl]-	59	154–155	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ (285.3)	Ber. 71.56 Gef. 71.63	6.71 ^{b)} 6.75
m	α-(Hydroxy-2-thienylmethyl)-	75	141–142	C ₁₃ H ₁₂ O ₃ S (242.2)	Ber. 62.90 Gef. 63.24	4.87 4.66
n	α-(2-Furylhydroxymethyl)-	81	151–152	C ₁₃ H ₁₂ O ₄ (232.2)	Ber. 67.23 Gef. 67.58	5.21 5.34

a) Ber. N 5.24 Gef. N 5.43. – b) Ber. N 4.91 Gef. N 5.00.

B. Umsetzung von **4** mit **2a**

a) In 0.05 M Lösung: 10.0 mmol **4** wurden in 200 ml absol. Chloroform unter N₂ suspendiert und bei Raumtemp. unter Rühren tropfenweise mit 15.0 mmol **2a** versetzt. Die Säure löste sich nach kurzer Zeit auf; bei **4k, l, m, n** und **p** beobachtete man lebhaftes Gasentwicklung. Nach Stehenlassen über Nacht wurde alles Flüchtige bei 12 Torr/20 °C abgezogen. Der Rückstand löste sich in Ether fast quantitativ und wurde der ¹H-NMR-Analyse in CDCl₃ unterzogen. Die so ermittelte Produktzusammensetzung ist in Tab. 1 wiedergegeben. Die Auftrennung von Olefin (**6/7**) und Methylester (**10**) erfolgte bei den Systemen **a, b, c, d, e, f, o, q–t** durch frakt. Destillation i. Vak., wobei bei 12 Torr **6/7**, bei 0.01 Torr **10** überging. Die **6/7**-Gemische analysierte man durch GC. Bei den Systemen **g–n** sowie **p** trennte man **6/7** durch PSC (Ether/Pentan 1:3) und bestimmte das **6/7**-Verhältnis durch ¹H-NMR-Spektroskopie. Die Genauigkeit der Produktanalysen betrug ± 5% bei ¹H-NMR, ± 1% bei GC. **6/7a–v**¹²⁾ sowie **10a, i, g, r, t**¹³⁾ sind bekannt, für die übrigen **10** werden in den Tab. 8/9 analytische und spektroskopische Daten angegeben.

Tab. 7. $^1\text{H-NMR}$ - und IR-Daten einiger Säuren 4

Nr.	$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton, TMS, 60 MHz), δ	IR (KBr), cm^{-1}
d	0.5–1.6 (m, 7H, C_3H_7), 3.56 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 4.0–4.5 (m, 1H, CHO), 7.2–7.5 (m, 5H, Ph)	3200 (br., OH), 1700 (br., C=O), 1280, 725, 693
g	3.75 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 5.15 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, CHO), 6.85 (s, 5H, Ph), 6.96, 7.09, 7.13, 7.29 (AA'BB'-Spektrum, C_6H_4)	3450 (br., OH), 2230 (C \equiv N), 1710 (br., C=O), 1285, 1045, 833, 732, 700
h	3.84 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 5.24 (d, $J = 10$ Hz, 1H, CHO), 7.0–7.4 (m, 9H, Aromaten-H)	3430 (br., OH), 1695 (br., C=O), 1600, 1495, 1175, 1080, 1020, 820, 720, 695
j	2.17 (s, 3H, CH_3), 3.88 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 5.20 (d, $J = 10$ Hz, 1H, CHO), 6.8–7.4 (m, 9H, Aromaten-H)	3430 (br., OH), 1705 (br., C=O), 1450, 1180, 1040, 815, 695
k	3.60 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 5.22 (d, $J = 10$ Hz, 1H, CHO), 6.60, 6.73, 7.00, 7.13 (AA'BB'-Spektrum, C_6H_4), 7.20 (br. s, 5H, Ph)	3480 (br., OH), 1705 (br., C=O), 1605, 1515, 1238, 1170, 1020, 830, 695
l	2.79 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.90 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 5.14 (d, $J = 10$ Hz, 1H, CHO), 6.45, 6.60, 6.98, 7.13 (AA'BB'-Spektrum, C_6H_4), 7.0–7.4 (m, 5H, Ph)	3420 (br., OH), 1700, (br., C=O), 1610, 1515, 1035, 820, 715, 690
m	(CDCl_3): 3.55 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 5.47 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, CHO), 6.52 (br. s, 2 Thienyl-H), 6.8–7.5 (m, 6H, Aromaten-H)	3300 (br., OH), 1690 (br., C=O), 1240, 1220, 1185, 1035, 1000, 720, 690
n	4.10 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 5.23 (d, $J = 10$ Hz, 1H, CH-OH), 6.05 (mc, 2 Furyl-H), 6.9–7.5 (m, 6H, Aromaten-H)	3410 (br., OH), 1690 (br., C=O), 1595, 1495, 1410, 1280, 1010, 730, 720, 693

b) In 1.5 M Lösung: 10.0 mmol **4** wurden wie in a) mit 15.0 mmol **2a** in 6.5 ml absol. Chloroform umgesetzt. Mit Ausnahme von **4k, l, m, n, p**, die nur **7** lieferten, entstanden nun auch die Tetramethylammoniumsalze **16**, die nach Abziehen des Solvens als etherunlöslicher Rückstand zurückblieben und ausgewogen wurden. Die Produktzusammensetzung des etherlöslichen Anteils wurde wie in a) bestimmt. Die prozentualen Anteile an **6**, **7**, **10** und **16** findet man in Tab. 4. **16b, e, f, h** und **i** kristallisierten beim Anreiben mit Ether und wurden durch $^1\text{H-NMR}$ und Verbrennungsanalyse charakterisiert. Alle Salze **16** ließen sich mit 2 N H_2SO_4 in die entsprechenden Hydroxysäuren **4** überführen (Misch.-Schmp.).

16b: Farblose sehr hygroskopische Nadeln, unscharfer Schmp. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 0.98$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3), 3.09 (d, $J = 7$ Hz, 1H, CHPh), 3.30 (s, 12H, NCH_3), 3.83 (mc, 1H, CHO), 4.5 (br. s, 1H, OH), 7.0–7.5 (m, 5H, Ph).

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (253.3) Ber. N 5.53 Gef. N 5.24

16e: Farblose Nadeln, Schmp. 180–185°C.

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (281.4) Ber. C 68.29 H 9.67 N 4.98 Gef. C 67.83 H 9.36 N 5.13

16f: Farblose Nadeln, Schmp. 67–68°C. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 0.93$ (s, 9H, *t*-Bu), 3.26 (s, 12H, NCH_3), 3.5 (s, 2H, $\text{CH-tBu} + \text{CHPh}$), 7.0–7.6 (m, 5H, Ph).

$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ (295.4) Ber. N 4.74 Gef. N 4.67

16h: Farblose Nadeln, Schmp. 197–198°C.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3$ (349.9) Ber. C 65.23 H 6.92 N 4.00 Gef. C 66.08 H 6.99 N 3.66

Tab. 8. Dargestellte 3-Hydroxycarbonsäure-methylester **10**, **18**, **23** und **25**

Nr.	Name	Sdp. (°C/Torr)/ Schmp. (°C)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse	
				C	H
10b	<i>threo</i> - α -(1-Hydroxyethyl)-benzolessigsäure-methylester	120 – 125/0.01	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ (194.2)	Ber. 68.02 Gef. 67.95	7.27 6.71
10c	<i>threo</i> - α -(1-Hydroxypropyl)-benzolessigsäure-methylester	60 – 61 (Pentan)	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ (208.3)	Ber. 69.21 Gef. 69.31	7.74 7.87
10d	<i>threo</i> - α -(1-Hydroxybutyl)-benzolessigsäure-methylester	86 – 87 (Pentan)	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ (222.3)	Ber. 70.24 Gef. 70.46	8.16 8.43
10e	<i>threo</i> - α -(1-Hydroxy-2-methylpropyl)benzolessigsäure-methylester	90 – 91 (Pentan)	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ (222.3)	Ber. 70.24 Gef. 70.48	8.16 8.29
10f	<i>threo</i> - α -(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)benzolessigsäure-methylester	103 – 104 (Ether/ Pentan)	C ₁₄ H ₂₀ O ₃ (236.3)	Ber. 71.16 Gef. 71.38	8.53 8.53
10g	<i>threo</i> - α -[(4-Cyanphenyl)-hydroxymethyl]benzolessigsäure-methylester	114 – 115 (Ether/ Pentan)	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃ (281.3)	Ber. 72.58 Gef. 72.84	5.37 5.33
10h	<i>threo</i> - α -[(4-Chlorphenyl)-hydroxymethyl]benzolessigsäure-methylester	94 – 95 (Ether/ Pentan)	C ₁₆ H ₁₅ ClO ₃ (290.7)	Ber. 66.09 Gef. 66.38	5.20 5.33
10j	<i>threo</i> - α -[Hydroxy(4-methylphenyl)methyl]benzolessigsäure-methylester	92 – 93 (Ether/ Pentan)	C ₁₇ H ₁₆ O ₃ (268.3)	Ber. 75.53 Gef. 75.78	6.71 6.79
10o	<i>threo</i> - α -(1-Hydroxy-2-propenyl)benzolessigsäure-methylester	130 – 140/0.01	C ₁₂ H ₁₄ O ₃ (206.2)	Ber. 69.88 Gef. 69.44	6.84 6.83
10s	<i>threo</i> - β -Hydroxy- α -isopropylbenzopropionsäure-methylester	120 – 130/0.01	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ (222.3)	Ber. 70.24 Gef. 69.58	8.16 8.02
10u	<i>threo</i> -2- <i>tert</i> -Butyl-3-hydroxy-4-methylpentansäure-methylester	120 – 130/0.01	C ₁₁ H ₂₂ O ₃ (202.3)	Ber. 65.31 Gef. 64.76	10.96 10.63
10v	<i>threo</i> -2- <i>tert</i> -Butyl-3-hydroxy-4,4-dimethylpentansäure-methylester	120 – 130/0.01	C ₁₂ H ₂₄ O ₃ (216.3)	Ber. 66.83 Gef. 66.31	11.18 11.07
23	<i>threo</i> - α -(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)benzolessigsäure-ethylester	120 – 130/0.01	C ₁₅ H ₂₂ O ₃ (236.3)	Ber. 71.97 Gef. 72.06	8.86 8.67
18a	<i>erythro</i> - α -(1-Hydroxyethyl)-benzolessigsäure-methylester	120 – 125/0.01	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ (194.2)	Ber. 68.02 Gef. 68.26	7.27 7.19
18b	<i>erythro</i> - α -(1-Hydroxypropyl)benzolessigsäure-methylester	125 – 130/0.01	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ (208.3)	Ber. 69.21 Gef. 69.31	7.74 7.87
18c	<i>erythro</i> - α -(1-Hydroxy-2-methylpropyl)benzolessigsäure-methylester	125 – 130/0.01	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ (222.3)	Ber. 70.24 Gef. 70.52	8.16 8.29
18d	<i>erythro</i> - α -(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)benzolessigsäure-methylester	130 – 140/0.01	C ₁₄ H ₂₀ O ₃ (236.3)	Ber. 71.16 Gef. 70.69	8.53 8.40
25	<i>threo</i> - α -(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)benzolessigsäure- <i>tert</i> -butylester	150 – 160/0.01	C ₁₇ H ₂₆ O ₃ (278.4)	Ber. 73.34 Gef. 73.69	9.41 9.41

Tab. 9. $^1\text{H-NMR}$ - und IR-Daten der Ester **10**, **18**, **23**, **25**

Nr.	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz), δ	IR (cm^{-1})
10b	1.03 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3), 2.92 (br. s, 1H, OH), 3.53 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 4.40 (dq, $J = 6$ und 9.3 Hz, 1H, CHO) 7.3 (s, 5H, Ph)	(Film): 3250 (OH), 1740 (C=O), 1160
10c	0.7–1.5 (m, 5H, CH_2CH_3), 3.37 (s, 1H, OH), 3.60 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 4.15 (mc, 1H, CHO), 7.3 (br. s, 5H, Ph)	(KBr): 3530 (OH), 1720 (C=O), 1167, 970, 741, 700
10d	0.5–1.6 (m, 7H, C_3H_7), 3.1 (br. s, 1H, OH), 3.55 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 4.13 (mc, 1H, CHO), 7.2 (br. s, 5H, Ph)	(KBr): 3540 (OH), 1720 (C=O), 1167, 730, 695
10e	0.88 u. 0.93 (je 2d, $J = 6$ Hz, 6H, diastereotope CH_3), 1.1–1.8 (m, 1H, CHMe_2), 3.18 (s, 1H, OH), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 4.15 (dd, $J = 9.5$ u. 2.2 Hz, 1H, CHO), 7.3 (br. s, 5H, Ph)	(KBr): 3300 (br. OH), 1730 (C=O), 732, 697
10f	0.88 (s, 9H, tBu), 3.65 (s, 3H, OCH_3), AB-Spektrum d $\alpha\text{-H}$ u. CHO, $\delta_A = 3.68$, $\delta_B = 3.85$ ($J_{AB} = 4.5$ Hz), 4.13 (br. s, 1H, OH), 7.1–7.5 (m, 5H, Ph)	(KBr): 3520 (OH), 1710 (C=O), 1435, 1162, 1005, 730, 700
10g	3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 3.85 (br. s, 1H, OH), 5.22 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, CHO), 6.8–7.5 (m, 9H, Ph)	(KBr): 3510 (OH), 2230 (CN), 1730, (br., C=O, Schulter bei 1710), 1600, 1495, 1445, 1300, 1165, 1030, 980, 835, 730, 695
10h	3.62 (s, 3H, OCH_3), 3.6 (br. 1H, OH), 3.77 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 5.73 (d, $J = 10$ Hz, 1H, CHO), 6.75–7.45 (m, 9H, Ph)	(KBr): 3450 (OH), 1733 mit Schulter bei 1715 (C=O), 1595, 1490, 1430, 1350, 1160, 1015, 830, 735, 695
10j	2.16 (s, 3H, CH_3), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 5.08 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, CHO), 6.9–7.4 (m, 9H, Ph, C_6H_4)	(KBr): 3500 (OH), 1720 (C=O), 1435, 1165, 815, 725, 695
10o	3.63 (s, 3H, OCH_3), 3.65 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 4.37 (br. s, 1H, OH), 4.72 (dd, $J = 9.5$ u. 5.0 Hz, 1H, CHO), 4.97 (ddd, $J = 11.0$, 3.0 u. 1.5 Hz, <i>trans</i> -Propenyl-3-H), 5.13 (ddd, $J = 15.0$, 11.0 u. 5.0 Hz, 1H, <i>cis</i> -Propenyl-3-H), 5.70 (ddd, $J = 15.0$, 11.0 u. 5.0 Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{C}$), 7.2 (br. s, 5H, Ph)	(Film): 3450 (OH), 1735 (br., C=O), 1690 (C=C?), 1430, 1275, 1160, 990, 925, 735, 695
10s	0.89 u. 0.93 (2d, $J = 7$ Hz, 6H, diastereotope CH_3), 1.73 (mc, 1H, CHMe_2), 2.53 (t, $J = 7$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 4.87 (d, $J = 7$ Hz, 1H, $\beta\text{-H}$), 7.2 (s, 5H, Ph)	(Film): 3450 (OH), 1730 (br., C=O), 1195, 1160, 1060, 1000, 785, 700
10u	0.85 u. 1.00 (jeweils d, $J = 6$ Hz, 6H, diastereotope CH_3), 1.05 (s, 9H, tBu), 1.5 (mc, 1H, CHMe_2), 2.38 (d, $J = 1$ Hz, 1H, 2-H), 3.4 (mc, 2H, 3-H + OH), 3.63 (s, 3H, OCH_3)	(Film): 3520 (OH), 2960 (CH), 1710 (C=O), 1370, 1205, 1155, 1005
10v	0.87 (s, 9H, tBu), 2.42 (s, 1H, 2-H), 3.42 (br., d, $J = 6$ Hz, 1H, OH), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 4.21 (br. d, $J = 6$ Hz, 1H, 3-H)	(Film): 3480 (OH), 2950 (CH), 1710 (C=O), 1475, 1370, 1155, 1095

Tab. 9 (Fortsetzung)

Nr.	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 60 MHz), δ	IR (cm ⁻¹)
23	0.87 (s, 9H, tBu), 1.15 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H, (CH ₃), 3.5–4.3 (m, 5H, CH ₂ , α-H, CHO, OH), 7.0–7.5 (m, 5H, Ph)	(Film): 3500 (OH), 2950 (CH), 1735 (C=O), 700
18a	1.18 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H, CH ₃), 2.6 (br. s, 1H, OH), 3.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H, α-H), 3.62 (s, 3H, OCH ₃), 4.32 (quintett, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H, CHO), 7.3 (s, 5H, Ph)	(Film): 3500 (OH), 1730 (C=O), 1160, 700
18b	0.75–1.7 (m, 5H, C ₂ H ₅), 2.43 (br. s, 1H, OH), 3.58 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H, α-H), 3.65 (s, 3H, OCH ₃), 4.12 (br. t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H, CHO), 7.3 (s, 5H, Ph)	(Film): 3550 (OH), 1730 (C=O), 1155, 695
18c	0.94 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 6H, CH(CH ₃) ₂), 1.25–1.90 (m, 1H, CHMe ₂), 2.28 (br. s, 1H, OH), 3.57 (s, 3H, OCH ₃), 3.65 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H, α-H), 3.87 (mc, 1H, CHO), 7.1–7.5 (m, 5H, Ph)	(Film): 3550 (OH), 2955 (C–H), 1732 (C=O), 1155, 990, 695
18d	([D ₆]Aceton): 0.88 (s, 9H, tBu), 3.48 (s, 3H, OCH ₃), AB-Spektrum α-H u. CHO, δ _A = 3.72, δ _B = 4.00 (<i>J</i> _{AB} = 7.9 Hz), 7.1–7.5 (m, 5H, Ph)	(Film): 3550 (OH), 2960 (CH), 1730 (C=O), 1250, 700
25	0.91 (s, 9H, tBu), 1.37 (s, 9H, tBu), AB-Spektrum, d, α-H u. CHO, δ _A = 3.60, δ _B = 3.69 (<i>J</i> _{AB} = 4.5 Hz), 6.3 (br. s, 1H, OH), 7.1–7.5 (m, 5H, Ph)	(Film): 3530 (OH), 1732 (C=O)

16i: Farblose Nadeln, Schmp. 192–193 °C (Zers.). – ¹H-NMR ([D₄]Methanol): δ = 2.93 (s, 12H, NCH₃), 3.51 (d, *J* = 7 Hz, 1H, CHCO₂), 4.62 (s, 1H, OH), 4.73 (d, *J* = 7 Hz, 1H, CH–OH), 6.8 (s, 10H, Ph).

C₁₉H₂₅NO₃ (315.4) Ber. C 72.35 H 7.99 N 4.44 Gef. C 73.23 H 7.77 N 4.29

c) *Zusatz von Fremddalkohol zum System 4f/2a:* Man arbeitete wie in a) beschrieben. Nach der Zugabe von **2a** versetzte man sofort mit den in Tab. 2 angegebenen Mengen an CH₃OH (Abschnitt 1.1.2.) bzw. mit 5 Moläquiv. (bezogen auf **4f**) CD₃OD, Ethanol und Isopropylalkohol (Abschnitt 1.1.3.). Die weitere Aufarbeitung erfolgte analog a). Beschreibung des Ethylesters von **4f** (**23**) s. Tab. 8/9.

d) *Darstellung von 8/9i:* Man löste 219 mg (3.0 mmol) Dimethylformamid in 50 ml absol. Chloroform und fügte 342 mg (3.0 mmol) Methyl-fluorsulfonat hinzu. Dazu gab man ein Gemisch von 726 mg (3.0 mmol) **4i** und 303 mg (3.0 mmol) Triethylamin in 10 ml absol. Chloroform und rührte 2 h bei Raumtemp. Dann wurde wie in a) aufgearbeitet und analysiert.

C. *Umsetzungen von 4 mit 2b–d:* Man arbeitete analog zu der in A.a) gegebenen Vorschrift. Beschreibung der aus **4f** erhaltenen Ester **23** (aus **2b**) bzw. **25** (aus **2c**) s. Tab. 8/9. Ausbeuten an **23** 95%, an **25** 93%. Bei der Umsetzung von **4i** mit **2d** erhielt man 80% **6i** + **7i** im Verhältnis 1 : 8.5 (¹H-NMR-Analyse). **4k–n** lieferten mit **2d** 85–95% **7k–n**.

D. *Umsetzung von 5 mit 2a:* 10.0 mmol **5** wurden mit 15.0 mmol **2a** in 200 ml absol. Chloroform umgesetzt. Der nach Abziehen des Solvens verbleibende Rückstand erwies sich als etherlöslich. Die Produktanalyse erfolgte wieder ¹H-NMR-spektroskopisch; danach wurde durch PSC (Ether/Pentan 1 : 3) aufgetrennt. Es galt stets *R*_F(**7**) > *R*_F(**19**) > *R*_F(**18**). Produktverteilung s. Tab. 5, Beschreibung von **18** s. Tab. 8/9.

2-Oxetanone (19)**19h:** Siehe Lit.⁶⁾.

trans-4-Methyl-3-phenyl-2-oxetanon (19a): Schmp. 27–28 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH₃), 4.25–4.60 (m, 2H, 3- u. 4-H), 7.25 (s, 5H, Ph). – IR (Film): 1825 (C=O), 1125 (C–O) cm⁻¹.

C₁₀H₁₀O₂ (162.2) Ber. C 74.65 H 6.22 Gef. C 74.16 H 6.19

trans-4-Ethyl-3-phenyl-2-oxetanon (19b): Sdp. 90–100 °C/0.01 Torr. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.06 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃), 1.97 (mc, CH₂), 4.25–4.63 (m, 2H, 3- u. 4-H), 7.27 (s, 5H, Ph). – IR (Film): 1830 (C=O), 1120 (C–O) cm⁻¹.

C₁₁H₁₂O₂ (176.2) Ber. C 74.97 H 6.86 **19b:** Gef. C 75.43 H 6.99

19g: Gef. C 75.24 H 8.64

trans-3-Ethyl-4-phenyl-2-oxetanon (19g): Öl, zersetzt sich beim Destillieren. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.95 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃), 1.53–2.03 (m, 2H, CH₂), 3.27 (dt, *J* = 4.0 u. 7.0 Hz, 1H, 3-H), 4.98 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, 4-H), 7.37 (s, 5H, Ph). – IR (Film): 1830 (C=O), 1155 (C–O) cm⁻¹.

- 1) R. Merger in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. V, 1b, S. 324, Thieme, Stuttgart 1972.
- 2) W. Adam, J. Baeza und J.-C. Liu, J. Am. Chem. Soc. **94**, 2000 (1972); S. Magewaran und M. U. S. Sultanbawa, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1976**, 884.
- 3) 3a) J. Zemlicka, R. Grasser, J. Freisler und J. P. Horwitz, J. Am. Chem. Soc. **94**, 3213 (1972).
– 3b) S. Hara, H. Taguchi, H. Yamamoto und H. Nozaki, Tetrahedron Lett. **1975**, 1545. –
3c) A. Rüttimann, A. Wick und A. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta **58**, 1450 (1975).
- 4) J. Mulzer, G. Brüntrup und A. Chucholowski, Angew. Chem. **91**, 654 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **18**, 622 (1979).
- 5) Vorläufige Mitteilung: J. Mulzer und G. Brüntrup, Tetrahedron Lett. **1979**, 1909.
- 6) J. Mulzer, M. Zippel, G. Brüntrup, J. Segner und J. Finke, Liebigs Ann. Chem. **1980**, 1108. Zur Definition von „threo“- und „erythro“-Konfiguration s. C. H. Heathcock, C. T. White, J. J. Mirrison und D. Van Derveer, J. Org. Chem. **46**, 1296 (1981).
- 7) H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber und A. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta **48**, 1746 (1965).
- 8) H. Vorbrüggen, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 821.
- 9) J. Gloede und B. Costisella, J. Prakt. Chem. **313**, 277 (1971).
- 10) J. Mulzer, A. Pointner, A. Chucholowski und G. Brüntrup, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1979**, 52.
- 11) J. Mulzer, U. Kühl und G. Brüntrup, Tetrahedron Lett. **1978**, 2953.
- 12) M. Schlosser und K. F. Christmann, Liebigs Ann. Chem. **708**, 1 (1967); M. Schlosser, K. F. Christmann und A. Piskala, Chem. Ber. **103**, 2814 (1970); Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano und S. Teranishi, J. Am. Chem. Soc. **91**, 7166 (1969); Ng. Ph. Bun-Hoi, Ng. Hoan und D. Lavit, J. Chem. Soc. **1950**, 2130.
- 13) H. E. Zimmermann und M. Traxler, J. Am. Chem. Soc. **79**, 1920 (1957); J. Canceill, J. Gabbard und J. Jaques, Bull. Soc. Chim. Fr. **1968**, 231.

[369/81]