

# Forschung, Wissenschaft

## Der Mechanismus der Alkoholoxidation durch Chromsäure\*

Paul Müller\*\*

Département de Chimie Organique, Université de Genève, 1211 Genève 4

### Abstract

Recent investigations concerning the oxidation mechanism of secondary alcohols with chromic acid are summarized. The reaction is initiated by the reversible formation of a chromium(VI) mono- or diester intermediate. Breakdown of the intermediate yields a ketone and a chromium(IV) species. Oxidation of a second alcohol molecule with chromium(IV) gives a radical and stable Cr(III). The radical in turn reacts with Cr(VI) to form a carbonyl compound and Cr(V), which can disproportionate to Cr(IV) and Cr(VI) or alternatively attack the alcohol by a mechanism similar to that of Cr(VI).

The reaction rate of sterically unhindered alcohols correlates with the strain difference between ketones and the respective alcohols, as evaluated by force-field calculations. This correlation suggests that the properties of the carbonyl group are in part reflected in the transition state of the oxidation.

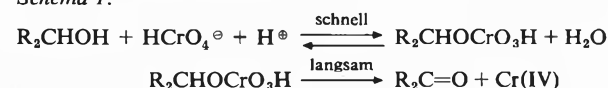
### Einleitung

Über Chromsäureoxidationen existieren mehrere Übersichtsartikel, in welchen sowohl die mechanistischen als auch die präparativen Aspekte der Reaktionen eingehend behandelt werden [1-4]. Diese Übersicht beschränkt sich auf neuere Arbeiten über den Mechanismus der Chromsäureoxidation von Alkoholen.

Die Stöchiometrie der Reaktion wird wie folgt formuliert [5a]:  
 $3R_2CHOH + 2CrO_3 + 6H^+ \rightarrow 3R_2C=O + 2Cr^{3+} + 6H_2O$

Nach dem klassischen *Westheimer*-Mechanismus [6], wie er in vereinfachter Form auch in Lehrbücher über organische Chemie [5] eingegangen ist, verläuft die Reaktion über einen der Oxidation vorgelagerten Chromester, welcher im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zur Carbonylverbindung und einer Cr(IV)-Spezies unbekannter Struktur zerfällt (Schema 1). In

Schema 1:



wässriger Lösung und in organischen Lösungsmitteln, die genügend Wasser enthalten, darf für den Chromester die Hypothese des stationären Zustands angewendet werden. Das Geschwindigkeitsgesetz ist [7]

$$v = k_a [HCrO_4^-] [R_2CHOH] [H^+] + k_b [HCrO_4^-] [R_2CHOH] [H^+]^2$$

\* Eingegangen am 26. Januar 1977.

Dem Manuskript liegt ein Vortrag zugrunde, der am 9. Oktober 1976 in Genf vor der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft gehalten wurde.

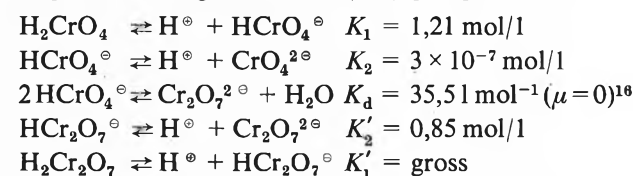
\*\* Prof. Dr. P. Müller, Université de Genève, Département de Chimie Organique, 30 Quai Ernest-Ansermet, CH-1211 Genève 4.

Dass der Zerfall des Chromesters die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmt, geht aus dem kinetischen Isotopeneffekt hervor. Er beträgt 7 für 2-Propanol [8]. Die Alkoholoxidation wird durch elektronenanziehende Substituenten verlangsamt und durch elektronenabgebende beschleunigt. Die *Hammettsche* bzw. *Taftsche* Reaktionskonstante beträgt  $\rho = -1,01^9$ , bzw.  $\rho^* = -1,01^{10}$  und  $-1,06^{11}$ . Neben den polaren Effekten spielen auch sterische Einflüsse eine Rolle [12, 13]. Sterische Spannungen im Alkohol werden während seiner Umwandlung zum Keton weitgehend abgebaut, und dies führt zu beträchtlichen Erhöhungen der Reaktionsgeschwindigkeit [14, 15].

Schema 1 ist eine allzu grobe Vereinfachung, als dass es sämtlichen Tatsachen gerecht werden könnte. In Wirklichkeit tritt vor den eigentlichen Oxidationen eine ganze Zahl von vorgelagerten Gleichgewichten auf. Ausserdem ist zu berücksichtigen, dass die Cr(IV)-Spezies, welche im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt gebildet wird, in wässriger Lösung nicht stabil ist. Ihre Reduktion zum stabilen Cr(III) führt zu weiteren Oxidationsreaktionen, bei denen organische Radikale und Cr(V) auftreten. Diese beiden Probleme sowie die Interpretation der sterischen Effekte auf die Reaktionsgeschwindigkeit bilden den Gegenstand neuerer Untersuchungen und sollen in der Folge eingehend diskutiert werden.

### Vorgelagerte Gleichgewichte

Beim Auflösen von Chromsäure in Wasser stellen sich folgende Gleichgewichte ein (25°) [1, 4]:



Der Unterschied der UV-Spektren des Chromat- und Dichromat-Ions erlaubt die Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten. Unterhalb von Konzentrationen von 0,05 M überwiegt das Chromat und die protonierte monomere Spezies; oberhalb dieser Grenze liegen vor allem Dimere, bei noch höheren Konzentrationen Polychromate vor [17]. Die Kinetik der Dimerisierung des Chromatons wurde im pH-Bereich von 2-4 ( $\mu = 1,0$ ) mit Hilfe der «stopped-flow» Technik untersucht [18]. Beim Verdünnen einer Dichromatlösung auf die Hälfte der ursprünglichen Konzentration folgt die Abnahme von  $Cr_2O_7^{2-}$  dem Gesetz

$$-\frac{d[Cr_2O_7^{2-}]}{dt} = k_1 [Cr_2O_7^{2-}] [H^+] - k_2 [HCrO_4^-]^2 [H^+]$$

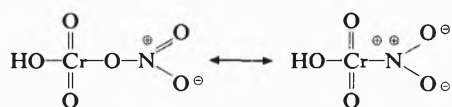
mit  $k_1 = 6,35 \cdot 10^3 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  und  $k_2 = 6,22 \cdot 10^5 \text{ l}^2 \cdot \text{mol}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$

(25°). Diese Konstanten liegen um mehrere Grössenordnungen über den Geschwindigkeitskonstanten der Alkoholoxidation.

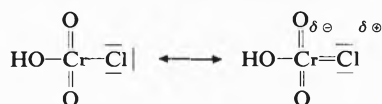
Die Stöchiometrie der Alkoholoxidation zeigt, dass für die Reaktion Protonen benötigt werden. Zugabe von Säuren HA zu wässrigen Chromsäurelösungen führt nun zu einer Verschiebung des UV-Spektrums der Cr(VI)-Spezies, welche durch Einlagerung der konjugierten Base A<sup>⊖</sup> in den Cr(VI)-Komplex erklärt wird [19]:



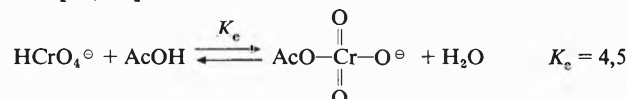
Die Anlagerung führt zur Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit der Alkoholoxidation. Sie steigt an in der Reihe  $\text{H}_3\text{CrPO}_7 < \text{HCrClO}_3 < \text{H}_2\text{CrSO}_7 < \text{HCrClO}_7 < \text{HCrNO}_6$  für einen vorgegebenen  $H_0$ -Wert. Der elektronenziehende Effekt der gebundenen, konjugierten Basen führt zu einem erhöhten Elektronenbedarf am Cr(VI), was sich in einer Erhöhung der Aktivität des Oxidationsmittels äussert, z. B. [20]



Demgegenüber bewirkt die Anlagerung von Chloridionen einen Abfall der Reaktionsgeschwindigkeit. Dies lässt sich durch einen mesomeren Effekt des Chlorliganden deuten, welcher zu einer Erhöhung der Elektronendichte am Cr(VI) führt [20]:

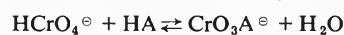


Anlagerung von Essigsäure führt zum Acetylchromat [21, 22].



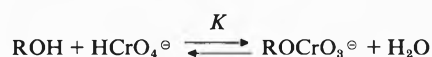
In Gegenwart von Essigsäure läuft die Alkoholoxidation wesentlich schneller ab als in Wasser. So wird z. B. 2-Propanol in 86,5prozentiger Essigsäure 250 mal schneller oxidiert als in Wasser von gleicher Acidität [23]. Diese Geschwindigkeitserhöhung wird teilweise dem Auftreten von Acetylchromat und seiner protonierten Spezies zugeschrieben. Ähnliche Geschwindigkeits-erhöhungen findet man aber auch in wässrigem Aceton [20, 24], wobei keine derartigen Komplexe auftreten können. Die Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit muss daher mindestens teilweise auf andern Gründen beruhen.

In wässriger Lösung liegt das Gleichgewicht



auf der linken Seite [19], so dass das Chromation gegenüber dem komplexen Ion  $\text{CrO}_3\text{A}^\ominus$  überwiegt. Dementsprechend beeinflussen Anionen die Reaktionsgeschwindigkeit bei schwächerer Acidität (ab  $H_0 > 1$ ) nicht mehr.

Alkohole reagieren mit Chromsäure vorerst ebenfalls unter Veresterung. In Abwesenheit von Säure sind die Chromsäureester genügend stabil, dass die Gleichgewichtskonstante der Reaktion



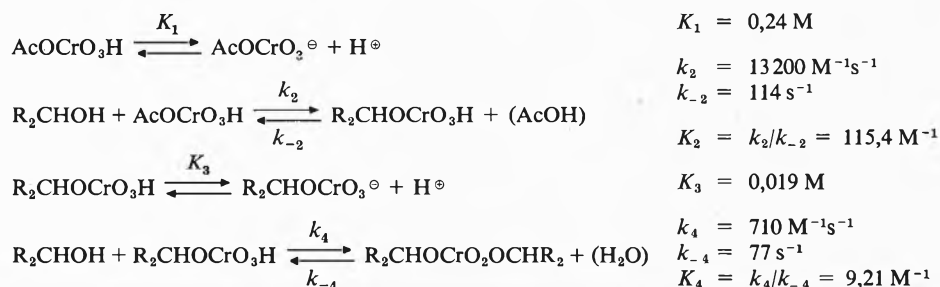
bestimmt werden kann [22]. Die Gleichgewichtskonstante  $K$  variiert nur wenig mit der Alkoholstruktur. Sie liegt bei einfachen primären Alkoholen zwischen 1,3 (2,2,2-Trifluoräthanol) und 11,8 (Äthylen-glykol) [22, 25].

Die Kinetik der Veresterung wurde von *Wiberg* [26, 27] untersucht. In 97prozentiger Essigsäure liegt Cr(VI) schon bei Alkoholkonzentrationen  $> 5 \times 10^{-2} \text{ M}$  weitgehend als Mono- oder Diester vor. Die Geschwindigkeitskonstanten können aus der Änderung der UV-Absorption nach dem Mischen von Cr(VI) und Alkohol bestimmt werden. Für 2-Propanol wurden die folgenden Konstanten ermittelt ( $15^\circ$ ,  $[\text{H}^\oplus] = 0,0125 \text{ M}$ ,  $\mu = 0,184 \text{ M}$  [ $\text{NaClO}_4$ ]) [27], siehe Tabelle 1.

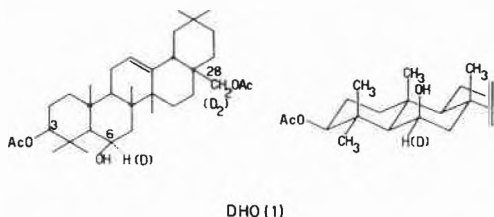
Unter den gleichen Reaktionsbedingungen zerfallen Mono- und Diester mit den Geschwindigkeitskonstanten  $k_M = 0,294 \text{ s}^{-1}$  und  $k_D = 0,174 \text{ s}^{-1}$  zum Keton [27].  $\alpha$ -Phenäthylalkohol wird ungefähr gleich schnell verestert wie 2-Propanol, während *tert*-Butanol 70mal langsamer reagiert [26].

Dass Chromsäureester während der Alkoholoxidation auftreten ist schon seit 1889 bekannt [28]. Ihre Bedeutung blieb jedoch lange Zeit ungewiss, und es konnte nicht nachgewiesen werden, ob diese Ester echte Zwischenprodukte oder nur intermediär auftretende Seitenprodukte darstellen. Dieser Nachweis gelang schliesslich *Eschenmoser* [29]. Bei der Oxidation des ausserordentlich stark gehinderten Alkohols **1** ( $3\beta, 28\text{-Di}$ -acetoxy- $6\beta$ -hydroxy- $18\beta$ - $12$ -oleanen, *DHO*) ist die Veresterungsgeschwindigkeit infolge der sterischen Hinderung durch drei axiale Methylgruppen stark herabgesetzt. Gleichzeitig führen die sterischen Spannungen zwischen dem Alkohol- und den Methylgruppen zu einer Beschleunigung des zweiten Schrittes von Schema 1, da beim Übergang zum  $\text{sp}^2$  hybridisierten Keton diese Spannungen abgebaut werden. Dadurch

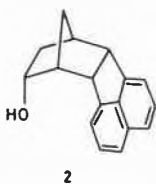
Tabelle 1:



wird der erste Schritt geschwindigkeitsbestimmend, was zu einem Verschwinden des Isotopeneffekts ( $k_H/k_D = 1$ ) führt. Dies beweist, dass der Chromsäureester als echtes Zwischenprodukt auf der Reaktionskoordinate liegt.



DHO ist bis heute der einzige Alkohol, bei dem aus sterischen Gründen der Isotopeneffekt auf 1 abfällt. Immerhin tritt auch bei einem andern, stark gehinderten Alkohol *endo*-5,6-Naphtho-*endo*-2-norbornanol (2) eine starke Reduktion auf ( $k_H/k_D = 3,7$ ),



welche mit einer teilweisen geschwindigkeitsbestimmenden Veresterung erklärt wurde [30]. Das Beispiel ist jedoch weit weniger überzeugend als DHO, da bei 2 der Isotopeneffekt nicht ganz verschwindet. Ähnlich kleine Isotopeneffekte wurden bei 11 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -pregnan (3,5-4,3) [29], Anisyl-methylcarbinol (3,9) [31] Benzhydrol (4,0) und Hexamethyl-benzhydrol (3,2) [13] gefunden und zum Teil in anderer Weise interpretiert [13, 31].

Während bei DHO die Verschiebung des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes aus sterischen Gründen erfolgt, sind auch andere Ursachen denkbar, welche zu einer Verlangsamung der Veresterung gegenüber dem Oxidationsschritt führen können. Lee und Stewart untersuchten die Oxidation von Propanol und 1,1,1-Trifluor-2-propanol in konzentrierter Schwefelsäure im Konzentrationsbereich bis 95,3%. Die Oxidationsgeschwindigkeit wächst vorerst mit zunehmender Säurekonzentration proportional zu  $H_0$  [32, 33] und durchläuft ein Maximum, dessen Lage vom  $pK_{BH^+}$  des protonierten Chromsäureesters abhängt. Oberhalb der diesem Maximum entsprechenden Säurekonzentration fällt der Isotopeneffekt für beide Alkohole auf 1,3 ab. Unter den stark sauren Reaktionsbedingungen sind wahrscheinlich sowohl das Oxidationsmittel als auch der Alkohol protoniert. Dadurch entsteht eine elektrostatische Abstossung, welche die Veresterung dermaßen erschwert, dass sie zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wird.

Die Verlegung des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes in Schema 1 lässt sich durch die Energiediagramme I-III ausdrücken, wobei I den Normalfall darstellt. Sowohl in I als auch in II tritt der Ester nur in kleiner (steady-state) Konzentration auf. Diagramm II entspricht der Oxidation von DHO und III der Oxidation von 2-Propanol in 97prozentiger Essigsäure [26, 27]. Hier liegt das Veresterungsgleichgewicht auf der Seite des Esters. Die Reaktion ist nicht mehr erster Ordnung in Alkohol, da die

Hypothese des stationären Zustands nicht mehr erfüllt ist («Sättigungseffekt» bei vollständig verestertem Cr(VI)!)

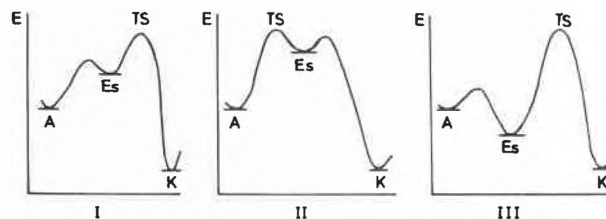


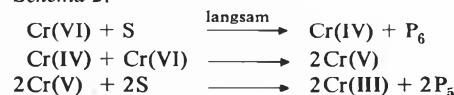
Abb. 1: Energiediagramme für Alkoholoxidation mit Chromsäure.

A =  $R_2CHOH + H_2CrO_4$ ; Es =  $R_2CHOCrO_3H + H_2O$ ; TS = Übergangszustand; K =  $R_2C=O + H_2CrO_3 + H_2O$ .

### Das Reaktionsschema

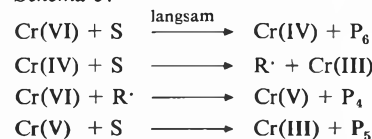
Die stabilen Produkte der Chromsäureoxidation eines sekundären Alkohols sind das entsprechende Keton und Cr(III). Bei der Oxidation des Alkohols zum Keton werden zwei Elektronen auf das Oxidationsmittel übertragen, wobei eine instabile Cr(IV)-Spezies entsteht. Für die weiteren Reaktionsschritte, welche schliesslich zu Cr(III) führen, schlug Westheimer [34] das folgende Schema vor:

Schema 2:

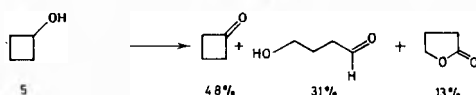
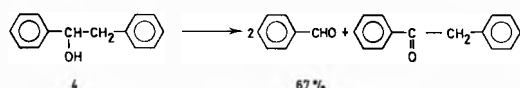
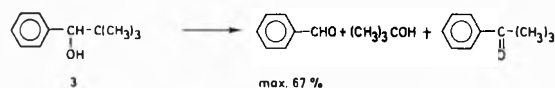


$P_5$  und  $P_6$  bedeuten die aus dem Angriff von Cr(VI) bzw. Cr(V) auf den Alkohol S stammenden Produkte. Ein weiteres Schema wurde ebenfalls von Westheimer in Betracht gezogen, bei dem das intermediär auftretende Cr(IV) den Alkohol angreift:

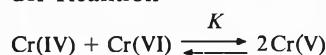
Schema 3:



In Schema 2 stammen  $2/3$  der Reaktionsprodukte aus der Reaktion von Cr(V), in Schema 3 je  $1/3$  von Cr(IV), Cr(V) und Cr(VI). Bei den meisten Alkoholen sind die Produkte  $P_4$ ,  $P_5$  und  $P_6$  identisch. Unter günstigen strukturellen Voraussetzungen führen jedoch die intermediären Cr-Spezies zu andern Oxidationsprodukten als Cr(VI). Die Oxidation von Alkoholen mit einem quaternären  $\alpha$ -Kohlenstoff gibt nicht nur Ketone, sondern auch Spaltprodukte [35, 36]. Spaltung tritt auch in der Oxidation von 2-Aryl-1-phenyläthanol [37] und von Cyclobutanol [38] auf. Schon Westheimer konnte nachweisen, dass die Spaltung von 3 durch Cr(V) oder Cr(IV) bewirkt wird [36]. Die maximale Ausbeute von ca.  $2/3$  an Spaltprodukten spricht eindeutig für Schema 2. Gegen dieses Schema spricht jedoch die Beobachtung, dass es sich bei den Spaltungsreaktionen um typische Ein-Elektronenprozesse han-

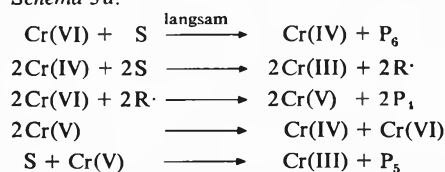


delt [37–39] sowie die Tatsache, dass das Gleichgewicht der Reaktion



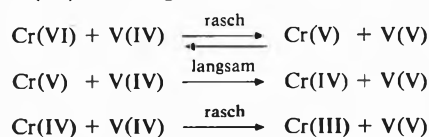
auf der linken Seite liegt ( $K = 4 \times 10^{-14}$ ) [40]. Nach den heutigen Auffassungen entspricht das erweiterte Schema 3a allen experimentellen Befunden.

Schema 3a:

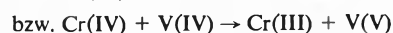
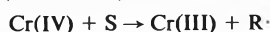


Die beiden letzten Schritte stehen in Konkurrenz.  $\text{P}_6$  und  $\text{P}_5$  sind identisch (Keton). Wenn Spaltung auftritt, stammt sie aus dem Angriff von Cr(IV), welcher vorerst zu einem Radikal  $\text{R}\cdot$  und schliesslich zu  $\text{P}_4$  führt. Wenn Cr(V) schneller disproportioniert als den Alkohol angreift, können bis zu  $2/3$  der Produkte von Cr(IV) stammen.

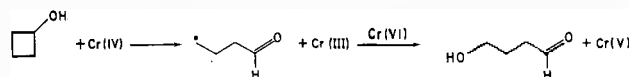
Schema 3a wurde auf zwei unabhängigen Wegen abgeleitet. Nach Espenson wird Cr(VI) von Vanadium V(IV) wie folgt reduziert [41]:



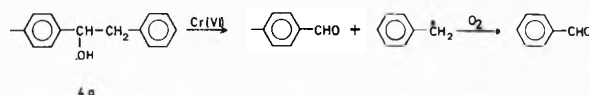
Im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wird Cr(V) zu Cr(IV) reduziert. Wird nun die Reduktion von Cr(VI) in Gegenwart eines Alkohols S durchgeführt, und zwar unter Bedingungen, bei denen weder Cr(VI) noch V(V) mit S reagieren, so beobachtet man eine Erniedrigung der Ausbeute an V(V), während dem die Reaktionsgeschwindigkeit unverändert bleibt [38]. Die Abnahme der V(V)-Konzentration bedeutet, dass eine der beiden intermediären Cr-Spezies mit dem Alkohol reagiert. Da die Reaktionsgeschwindigkeit nicht verändert wird, muss Cr(IV) den Alkohol angreifen. Es entsteht also eine Konkurrenz zwischen S und V(IV) um Cr(IV):



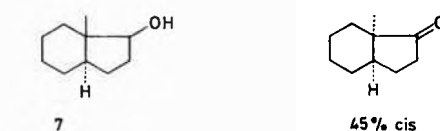
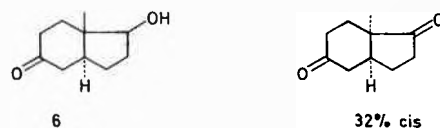
Das System Cr(VI)/V(IV) erlaubt die Unterdrückung der Alkoholoxidation durch Cr(VI), so dass lediglich die Reaktion von Cr(IV) beobachtet werden kann. Dies führt im Falle von Cyclobutanol als Substrat zur ausschliesslichen Bildung des Spaltproduktes,  $\gamma$ -Hydroxybutyraldehyd:



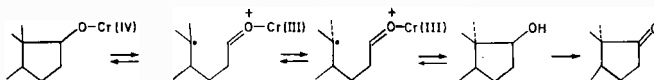
Die durch den Angriff von Cr(IV) entstehenden Radikale führen bei Zugabe von Acrylonitril oder Acrylamid zu Polymerisierung [40, 42]. Bei der Oxidation von 2-Propanol in Gegenwart von Acrylamid wurde bei Erhöhung der Monomerkonzentration eine Abnahme der Aceton-Ausbeute auf 72% beobachtet [40]. Schliesslich kann das in der Oxidation von 1-*p*-Tolyl-2-phenyläthanol (**4a**) gebildete Benzyl-Radikal durch Oxidation mit Sauerstoff abgefangen werden [37, 43]:



Die Oxidation der 8-Methyl-*trans*-hydrindanole **6** und **7** führt nicht nur zu den entsprechenden Ketonen, sondern auch zu weitgehender Isomerisierung am quaternären  $\alpha$ -Kohlenstoff [44]. Dieses Phänomen, das zuerst bei Retrosteroiden beobachtet wurde, beruht ebenfalls auf dem Angriff von Cr(IV) auf den Alkohol.



C–C-Spaltung führt zu einem Radikal, welches nach Isomerisierung wieder cyclisiert:



Ähnliche Isomerisierungen sind auch aus der Blei-Tetraacetat-Oxidation bekannt [45].

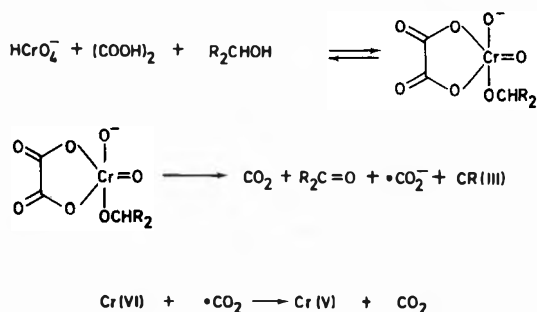
Die bisherigen Resultate stehen mit Schema 3a in Einklang, wenn angenommen wird, Cr(V) und Cr(VI) führten zu den gleichen Produkten (keine Spaltung).

In 97prozentiger Essigsäure ist Cr(VI) reaktiver als Cr(V) [27, 46, 47]. Dadurch wird es möglich, die Bildung und den Abbau von Cr(V) während der Oxidation zu verfolgen. Die Schemen 2 und 3 lassen sich nun unterscheiden, indem das Produkteverhältnis [Keton]/[Cr(V)] bestimmt wird im Moment, da Cr(V) noch nicht mit dem Alkohol reagiert. Unter diesen Reaktionsbedingungen spielt die Disproportionierung von Cr(V) keine Rolle. Für das Schema 2 beträgt das Verhältnis [Keton]/Cr(V) 1 : 2, bei Schema 3 jedoch 2 : 1. Eine detaillierte kinetische Analyse ermöglicht die Berechnung der Keton-Ausbeute als Funktion der Zeit für die beiden Mechanismen. Die experimentell gefundene Stöchiometrie der Reaktion stimmt für 2-Pro-

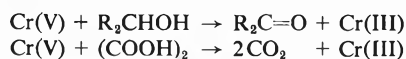
panol [27, 47] und Cyclobutanol (5) [48] nur mit Schema 3 überein.

Im gleichen Lösungsmittelsystem können die Reaktionen von Cr(V) gesondert untersucht werden [27, 46, 48]. Die Oxidation von 2-Propanol hat einen Isotopeneffekt von  $k_H/k_D = 3,3-4,3$ . Cyclobutanol reagiert mit Cr(V) zum Keton. Die Spaltung zu  $\gamma$ -Hydroxybutyraldehyd wird also ausschliesslich von Cr(IV) verursacht.

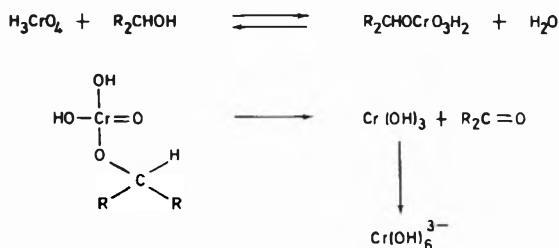
Cr(V) entsteht in wässriger Lösung in der Cooxidation von Oxalsäure und einem Alkohol mit Cr(VI) [49]:



Cr(V) kann sowohl mit einem weiteren Molekül Alkohol oder mit Oxalsäure reagieren:



Die Bestimmung der Ketonausbeute relativ zu  $\text{CO}_2$  erlaubt bei Variation der Alkoholstruktur die Bestimmung der relativen Alkoholreaktivität gegenüber Cr(V). Die Reaktionskonstante  $\rho^*$  beträgt  $-0,80$ . Cyclobutanol wird auch in diesem System von Cr(V) zu Cyclobutanon oxidiert [50]; es treten dabei keine Spaltungsprodukte auf. Der Isotopeneffekt der Cyclobutanol-Oxidation beträgt  $k_H/k_D = 5,0$ . Cr(V) ist in diesem System durch Oxalsäure komplexiert; genau genommen handelt es sich also um Reaktionen mit Cr(V)-Oxalat. Cr(VI)-Oxalat und Cr(V)-Oxalat verhalten sich jedoch recht ähnlich, und es darf daher angenommen werden, dass auch eine Parallele im Verhalten der nicht komplexierten Spezies in der Alkoholoxidation besteht [48, 49]. Wie mit Cr(VI) bilden sich mit Cr(V) intermediäre Chromester:

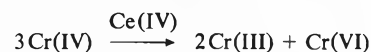


Cr(V) ist in wässrigen Lösungen instabil und disproportioniert zu Cr(VI) und Cr(III). Komplexierung durch Oxal- [51] und Glykolsäure [52], insbesondere aber tertiäre Hydroxysäuren wie 2-Hydroxy-2-methylbuttersäure [53] und Zitronensäure führt zu starker Stabilisierung, so dass Cr(V)-Lösungen während Stunden bei Zimmertemperatur und während Wochen bei  $-20^\circ$  aufbewahrt werden können.

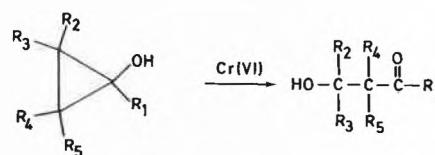
Im bereits diskutierten System von Cr(VI) und V(IV) tritt eine Konkurrenzreaktion zwischen V(IV) und einem Alkohol um Cr(IV) auf. Dadurch wird es möglich, die Reaktivität von Alkoholen relativ zu V(IV) zu bestimmen. Im Gegensatz zu Cyclobutanol reagieren einfache Alkohole «normal», d.h. unter Spaltung der C-H-Bindung. Für 2-Propanol beträgt  $k_H/k_D = 1,9$  [54], in guter Übereinstimmung mit andern Ein-Elektronen-Oxidationsmitteln. Die polare Reaktionskonstante  $\rho^*$  beträgt  $-0,84$ . Diäthyläther reagiert etwa 200 mal langsamer als Äthanol. Mit Cr(VI) beträgt der entsprechende Reaktionsunterschied 2400. Der tiefere Wert im Falle von Cr(IV) lässt sich nicht mit der Bildung eines intermediären Chromesters vereinbaren, obwohl diese nicht eindeutig ausgeschlossen werden kann. Wahrscheinlicher ist das Auftreten eines Komplexes, wobei die geringere Reaktivität des Äthers auf sterische Hinderung der Komplexierung beruht, und nicht auf der Abwesenheit eines austauschbaren Protons [54]:



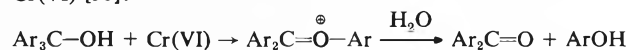
Die durch Cr(IV) bewirkten Spaltungsreaktionen werden durch Zugabe von Mn(II)- und Ce(III)-Ionen praktisch vollständig unterdrückt [39a]. Ce(IV) ist schon in katalytischen Mengen wirksam; es katalysiert die Disproportionierung von Cr(IV) [55]:



Obwohl Spaltungsreaktionen meistens durch Cr(IV) bewirkt werden, gibt es auch Fälle, in denen Cr(VI) dafür verantwortlich ist. Cyclopropanole reagieren  $10^5$ - bis  $10^6$  mal schneller als gewöhnliche, sekundäre Alkohole mit Cr(VI), wobei ausschliesslich Spaltprodukte entstehen [56]. Tertiäre Cyclopropanole sind sogar noch reaktiver.



1-Methylcyclobutanol reagiert auf die gleiche Weise [57]. Auch tertiäre, aromatische Alkohole führen zu C-C-Spaltung mit Cr(VI) [58]:



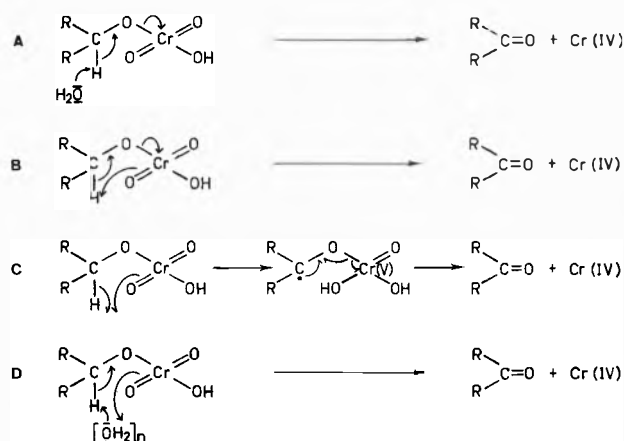
Bei den andern tertiären, gesättigten Alkoholen werden zwar ebenfalls Spaltprodukte gebildet, doch entstehen sie auf einem anderen Weg. Der Alkohol wird zuerst zum Olefin deshydratisiert. Danach erfolgt ein Angriff von Cr(VI) auf die Doppelbindung [59].

Das oben beschriebene Reaktionsschema wurde in wässriger oder in wässriger Essigsäurelösung abgeleitet. Die Alkoholoxidation verläuft in wässrigem Aceton [20] und in Trifluoressigsäure nach dem gleichen Mechanismus [60]. Änderung des Lösungsmittels kann jedoch zu andern Reaktionsmechanismen führen. So ist z.B. Cr(IV) in Acetanhydrid stabil [61], und die

Aldehydoxidation von Cr(V) oder Cr(VI) läuft in diesem Lösungsmittel nach einem andern Mechanismus als in wässrigen Systemen ab [62].

### Die Oxidation mit Cr(VI)

Chromsäure-diester zerfallen in aprotischer Lösung langsam zur Carbonylverbindung und Cr(IV) [63]. Die Reaktion wird durch Pyridin beschleunigt [64]. Demgegenüber scheint Pyridin bei der Oxidation von Cyclohexanol mit Di-*t*-butylchromat keinen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit auszuüben [63]. Der Zerfall in aprotischen Lösungen ist von einem Isotopeneffekt von  $k_H/k_D = 2-5$  begleitet [63-65]. Entgegen der ursprünglichen Auffassung wird die Alkoholoxidation in protischen Lösungsmitteln von Pyridin nicht katalysiert [11, 66]. Ein starker katalytischer Effekt wird jedoch in Gegenwart von Picolinsäure beobachtet. Er beruht wahrscheinlich auf einer Stabilisierung von intermediärem Cr(IV) durch Komplexbildung [67]. Für den Zerfall des Chromsäureesters sind folgende Reaktionsmechanismen möglich: [1]



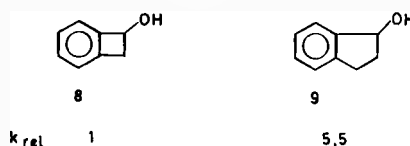
Im Mechanismus A wird der Carbinolwasserstoff als Proton auf das Lösungsmittel übertragen. Da für die Oxidation jedoch keine Basenkatalyse nachgewiesen werden konnte, wird in der neueren Literatur der cyclische Mechanismus B vorgezogen, worin das Proton intramolekular auf einen Sauerstoff des Chromesters übertragen wird [10, 31]. Dieser Prozess könnte auch über zwei Ein-Elektronenübertragungen ablaufen [1, 46]. Mechanismus D wurde von *Kwart* für sterisch stark gehinderte Alkohole, wie z. B. Di-*t*-butylcarbinol, vorgeschlagen. Hier erfolgt die Protonenübertragung über eine Brücke, welche durch das Lösungsmittel gebildet wird [68].

Der negative Wert der polaren Reaktionskonstante  $\rho$  (ca.  $-1$ ) bedeutet, dass die Reaktion einen gewissen  $E_1$ -Charakter hat, d. h. dass die Spaltung der O—Cr-Bindung vor der Protonenübertragung erfolgen muss. Dies könnte die Abwesenheit der Basenkatalyse erklären. Natürlich ist es keine reine  $E_1$ -Reaktion, da ja der Isotopeneffekt mit diesem Mechanismus unvereinbar wäre.

In allen Fällen (A–D) liegt die Hybridisierung am Kohlenstoff im Übergangszustand zwischen  $sp^3$  und  $sp^2$ . Über das Ausmass der Umhybridisierung besteht keine einheitliche Auffassung. *Vavon* [69] beobachtete als erster, dass sterisch gehinderte Alkohole reaktiver

sind als die weniger gehinderten Epimeren. Dies wurde vorerst mit einem Angriff auf die entsprechend weniger gehinderte C—H-Bindung erklärt [70]. *Schreiber* und *Eschenmoser* [14, 29] fanden, dass Alkohole um so reaktiver sind, je mehr die sterischen Spannungen beim Übergang zum Keton abgebaut werden. Dementsprechend muss der Übergangszustand «spät», d. h. der Carbonylcharakter im Übergangszustand weitgehend entwickelt sein [71]. Diese Argumentation führt zur Schlussfolgerung, dass die Oxidation von Alkoholen, welche zu sterisch gespannten Ketonen führt, aus Gründen der Zunahme der sterischen Spannung verlangsamt ablaufen muss [31, 72, 73]. Es besteht also eine gewisse Analogie zur Solvolysereaktion, bei welcher ebenfalls eine Umhybridisierung von  $sp^3$  zu  $sp^2$  eintritt, wobei die Reaktionsgeschwindigkeit weitgehend vom Spannungsaufbau beim Übergang zum Carbeniumion bestimmt wird [75]. Als typische gespannte Ketone werden z. B. Cyclobutanon und 7-Norbornanon angesehen. Nun wird aber Cyclobutanol schneller als Cyclopentanol oder Cyclohexanol oxidiert [74], und die Oxidation von 7-Norbornanol verläuft nur ca. 8 mal langsamer als diejenige vom 2-*exo*-Norbornanol [76]. Diese und weitere Beobachtungen führten zur Hypothese eines «frühen»,  $sp^3$ -artigen Übergangszustandes [13, 32].

Cyclobutanon ist jedoch bedeutend weniger gespannt als ursprünglich angenommen wurde. Die aus der Bildungsenthalpie bestimmte Spannungsenergie beträgt lediglich 24,5 kcal/mol; Cyclobutanol ist entgegen allen Erwartungen sogar stärker gespannt, nämlich um 25,1 kcal/mol [38]. Die Oxidationsgeschwindigkeit von Cyclobutanol spricht demzufolge nicht gegen einen ketonartigen Übergangszustand. Die erhöhte Spannung im Cyclobutanol muss auf 1,2- oder 1,3-Wechselwirkungen der Wasserstoff- und Hydroxy-Substituenten beruhen, welche bei der Oxidation zum Keton abgebaut werden. In Benzocyclobutenol (8) treten weniger Wechselwirkungen auf. 8 wird 5,5 mal langsamer oxidiert als Indanol (9) [77]. In 8 überwiegt der Aufbau der Ringspannung beim Übergang zum Keton, so dass im Vergleich mit 9 eine sterisch bedingte Geschwindigkeitsverzögerung eintritt.



Im Falle von 7-Norbornanon handelt es sich tatsächlich um ein stark gespanntes Keton. Die Bildungsenthalpie ist um ca. 8 kcal/mol weniger negativ als diejenige von 2-Norbornanon [78]. Der Reaktivitätsunterschied zwischen 7-Norbornanol und 2-*exo*-Norbornanol weist darauf hin, dass im Übergangszustand keine voll entwickelte Carbonylgruppe vorliegen kann.

Zwischen der relativen Stabilität ( $\Delta G_{eq}^0$ ) und der relativen Reaktivität  $\Delta \Delta G_0^\ddagger$  von epimeren Alkoholen besteht nach *Sicher* [71] eine lineare, freie Energiebeziehung von der Form

$$\Delta G_{eq}^0 = A \cdot RT \ln(k_a/k_e) = A \cdot \Delta \Delta G_0^\ddagger$$

Sie drückt in quantitativer Form die bereits erwähnte Tatsache aus, dass bei epimeren Alkoholen das stärker gespannte Isomere stets schneller oxidiert wird als das schwächer gespannte. Die *Sichersche* Beziehung wurde von verschiedenen Autoren überprüft [79–82]. Sie ist mit einer mittleren Abweichung von 0,23 kcal/mol in  $\Delta\Delta G_{Ox}^\ddagger$  allgemein anwendbar, wenn für die Proportionalitätskonstante ein Wert von 0,8 eingesetzt wird [82]. Dies bedeutet, dass die sterischen Spannungen der Alkohole im Übergangszustand zu ca. 80% abgebaut sind. Die Energieverhältnisse lassen sich am Beispiel von Bicyclo[3.2.1]octanol wie folgt graphisch darstellen:

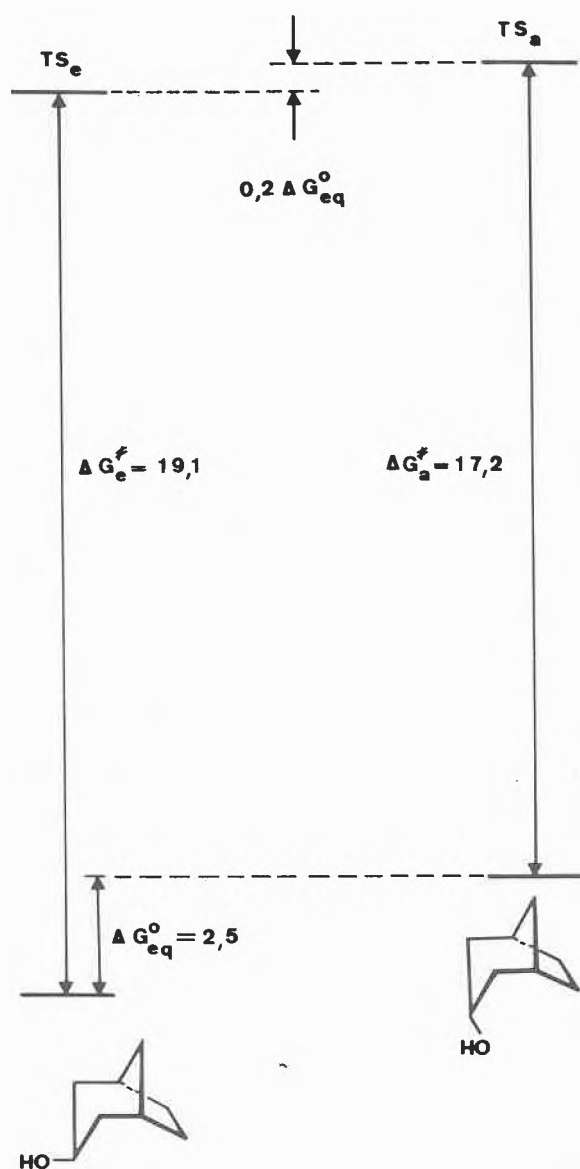


Abb. 2: Energiediagramm für die Oxidation von *exo*- und *endo*-Bicyclo[3.2.1]octanol [82].

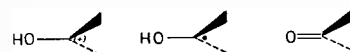
Der weitgehende Abbau der sterischen Spannungen im Alkohol und der nur teilweise Aufbau der Ketonspannung im Übergangszustand der Alkoholoxidation stehen in einem gewissen Widerspruch. Nach *Wilcox*

[80] lässt sich dieser lösen, wenn man annimmt, schon geringfügige Änderungen der Lage der OH-Gruppe führten zu einem starken Spannungsabfall. Nach dieser Hypothese wäre der reagierende Kohlenstoff im Übergangszustand immer noch  $sp^3$ -hybridisiert. Offen bleibt jedoch die Frage, in welchem Ausmass die Ketonspannung im Übergangszustand reflektiert wird.

Seit einiger Zeit werden zur Rationalisierung von sterischen Effekten empirische Computerberechnungen eingesetzt, die auf klassischen, mechanischen Modellen (*force-field*-Methode) beruhen [83, 84]. Die Methode erlaubt, mit verhältnismässig geringem Aufwand die sterische Spannung eines Moleküls zu berechnen. Damit sie auf Struktur-Reaktivitätsprobleme angewendet werden kann, müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Die Reaktionen müssen einer *iso*-entropischen Serie ( $\Delta S^\ddagger = \text{konstant}$ ) angehören, und
2. Es muss ein dem Übergangszustand strukturell und energetisch möglichst ähnliches Modell gefunden werden.

Die erste Voraussetzung ist bei der Oxidation von sterisch nicht allzu stark gehinderten Alkoholen erfüllt. Der mittlere Wert von  $\Delta S^\ddagger$  für eine Serie von 13 strukturell recht verschiedenen Alkoholen liegt bei  $-24 \pm 1$  cal/grad.mol [85]. *Richer* und *Hoa* [74b] bestimmten einen Mittelwert von  $-29,6$  für die Oxidation von 11 Cyclanolen unter etwas anderen Reaktionsbedingungen. Es kommen zwar Abweichungen vor, doch lässt sich kein eindeutiger Trend nachweisen. Für die zweite Voraussetzung ist es naheliegend, einen  $sp^2$ -hybridisierten Übergangszustand anzunehmen. Als Modell kommen die Carbonylverbindung, das Radikal und das Kation in Frage. Die Grösse von  $\rho^*$  ( $-1,0$ ) lässt sich mit dem Kation nicht vereinbaren. Das Keton ist dem Radikal vorzuziehen, weil sich die berechneten Bildungsenthalpien experimentell leicht überprüfen lassen.



Die heute allgemein zugänglichen Computerprogramme eignen sich vor allem für Kohlenwasserstoffe [86, 87]; deren Bildungsenthalpien können mit einem mittleren Fehler von ca. 1 kcal/mol reproduziert werden. Bei den Ketonen ist der Fehler schon wesentlich grösser [78, 88], und für Alkohole [89] liegen noch nicht genügend Daten vor, dass eine objektive Beurteilung möglich wäre. Um den Unsicherheiten in der Berechnung der sterischen Spannung der Alkohole aus dem Wege zu gehen, ist es notwendig, die OH-Gruppe für die Rechnungen durch eine Methylgruppe zu ersetzen [90, 91]. Dadurch wird zwar eine weitere Annäherung eingeführt, doch sind deren Konsequenzen einigermaßen überblickbar. Mit dem Kohlenwasserstoffmodell lässt sich zum Beispiel der Energieunterschied zwischen epimeren Alkoholen approximieren [91], wobei allerdings die Methylgruppe zu einer gewissen Überschätzung des Spannungsunterschiedes führt.

Wenn das Keton wirklich ein befriedigendes Modell für den Übergangszustand der Alkoholoxidation darstellt, so muss bei konstanter Aktivierungsentropie ein

Zusammenhang bestehen zwischen der Oxidationsgeschwindigkeit und der Spannungsdifferenz  $\Delta E_{sp}$  zwischen Keton und Alkohol bzw. Methylkohlenwasserstoff:

$$\log k_{rel} \sim E_{sp}(\text{C}=\text{O}) - E_{sp}\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}\right) \sim \Delta E_{sp}$$

In der graphischen Darstellung (Abb. 3) sind die Oxidationsgeschwindigkeiten von 37 sekundären Alkoholen, gemessen relativ zu Cyclohexanol, gegen  $\Delta E_{sp}$  aufgetragen. Die Steigung der Regressionsgeraden beträgt  $-0,3$ , der Korrelationskoeffizient  $0,92$  und die mittlere Abweichung  $0,37$ . Wenn man die verschiedenen Approximationen und Fehlerquellen in Betracht zieht, muss der Korrelationskoeffizient als verhältnismässig gut bezeichnet werden; ohne Zweifel heben sich die Fehler in den Berechnungen der Spannungsenergien zum Teil auf.

Die Korrelation umfasst einen Geschwindigkeitsbereich von  $1-15000$ , was einer Variation der Aktivierungsenthalpie von  $5,7$  kcal/mol entspricht. Innerhalb dieses Bereiches erlaubt sie die Voraussage von Oxidationsgeschwindigkeiten mit einem mittleren Fehler von ca.  $2$ . Das Intervall von  $\Delta E_{sp}$  beträgt  $15$  kcal/mol. Daraus geht hervor, dass das Keton-Modell zu einer bedeutenden Überschätzung der sterischen Spannung im Übergangszustand führt. Während gemäss der *Sicherschen* Beziehung die Alkoholspannung nahezu abgebaut ist, wird die Carbonylspannung nur zu ca.  $\frac{1}{3}$  entwickelt. Das Keton ist daher kein ideales Modell für den Übergangszustand. Trotzdem lässt sich schliessen, dass dieser die Eigenschaften der Carbonylgruppe mindestens teilweise reflektiert.

Aus Abb. 3 geht hervor, dass drei Alkohole, nämlich Di-*tert*-butylcarbinol, 2,2,4,4-Tetramethylcyclobutanol und 2-Propanol aus der Korrelation herausfallen. Diese Abweichungen lassen

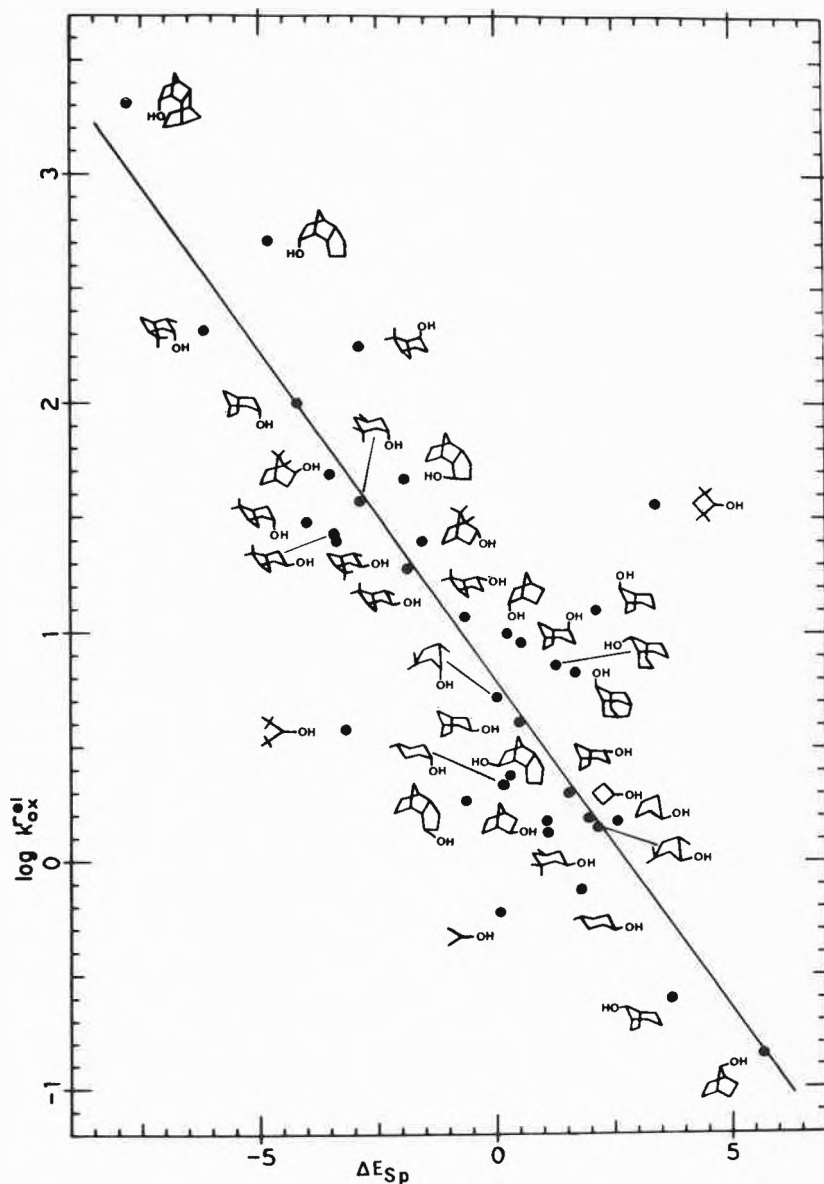


Abb. 3:  $\log k_{rel}$  als Funktion von  $\Delta E_{sp}$  [90]. Steigung der Regressionsgeraden  $-0,3$ ; Korrelationskoeffizient  $0,92$ ; mittlere Abweichung  $0,37$ .

sich begründen. Die Aktivierungsentropien der beiden ersten, sterisch stark gehinderten Alkohole weichen stark vom Mittelwert ab [82]; sie gehören nicht zur isoentropischen Serie, und daher kommt ihr Verhalten nicht überraschend. Bei 2-Propanol wirkt sich die Vernachlässigung der polaren Effekte aus. Korrigiert man die Geschwindigkeitskonstanten um die polaren Effekte, die sich aus der unterschiedlichen Alkylsubstitution der  $\alpha$ -Stellung ergeben, so fällt 2-Propanol nicht mehr aus der Korrelation [91].

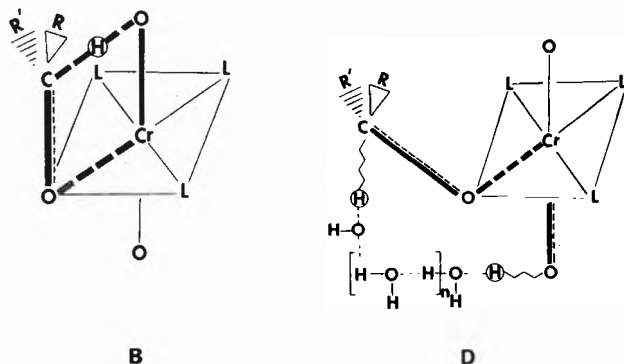


Abb. 4: Übergangszustand für den pericyclischen Mechanismus (B) und die Wasserstoffübertragung über Lösungsmittelmoleküle (Mechanismus [D]).

Eine Unterscheidung der Mechanismen A–D ist auf Grund der Korrelation unmöglich, da sie vom Standpunkt der Umhybridisierung als gleichwertig betrachtet werden können. Nach Kwart lassen sie sich jedoch mit der Temperaturabhängigkeit des kinetischen Isotopeneffekts unterscheiden [68, 92]. Bei sterisch ungehinderten Alkoholen wie Cyclohexanol, 1-Phenyläthanol und Benzhydrol beruht der Isotopeneffekt ausschliesslich auf dem Unterschied zwischen der Nullpunktsenergie der C–H und der C–D-Bindung, und die Arrhenius-Frequenzfaktoren sind praktisch identisch ( $A_H \sim A_D$ ). Diese Alkohole reagieren nach dem cyclisch-konzertierten Mechanismus B; der symmetrische Übergangszustand (Abb. 4) erlaubt eine pericyclische Elektronenübertragung. Bei sterisch stark gehinderten Alkoholen wie Di-*tert*-butylcarbinol unterscheiden sich  $A_H$  und  $A_D$  in signifikanter Weise, wobei  $A_H/A_D$  in Funktion der Säurekonzentration (0,12–5,9 M) von 0,067 bis 0,0023 variiert. Kwart interpretiert dies mit einem Tunneleffekt. Bei gehinderten Alkoholen kann der pericyclische Übergangszustand aus sterischen Gründen nicht erreicht werden. Die Wasserstoffübertragung auf den zweiten Liganden von Cr(VI) erfolgt nun über eine Kette von Lösungsmittel-Molekülen (Mechanismus D). Die Abweichung vom pericyclischen, symmetrischen Übergangszustand führt zu einem Tunneleffekt.

Kwart [68] schlug vor, alle stark gehinderten Alkohole müssten mit einem Tunneleffekt oxidiert werden. Das Herausfallen von Di-*tert*-butylcarbinol und Tetramethylcyclobutanol aus der Korrelation in Abb. 3

weist ebenfalls darauf hin, dass diese Verbindungen anders reagieren als ungehinderte Alkohole. Daraus lässt sich aber nicht der Schluss ziehen, die Reaktivität schwach gehinderter Alkohole werde ebenfalls durch Tunneleffekte bestimmt. Die Konstanz der Aktivierungsentropien lässt diese Interpretation nicht zu. Sie müsste ausserdem zu einem vollständigen Zusammenbruch der Korrelation zwischen  $\log k$  und  $\Delta E_{sp}$  führen.

#### Literaturverzeichnis

- 1 K. B. Wiberg: in «Oxidation in Organic Chemistry (Hrg. K. B. Wiberg), Part A, pp. 69–184, Academic Press, New York 1966.
- 2 R. Stewart: «Oxidation Mechanisms», pp. 33–76, W. Benjamin, New York 1964.
- 3 D. G. Lee: «Oxidations; Techniques and Applications in Organic Synthesis» (Hrg. R. L. Augustine), pp. 56–63, Marcel Dekker, New York (N. Y.) 1969.
- 4 D. Benson: «Mechanisms of Oxidation by Metal Ions», pp. 149–214, Elsevier, New York 1976.
- 5a N. L. Allinger, M. P. Cava, D. C. De Jongh, C. R. Johnson, N. H. Elbel und C. L. Stevens: «Organic Chemistry», pp. 453, 628, Worth Publishers New York (1971);
- 5b J. B. Hendrickson, D. J. Cram und G. S. Hammond: «Organic Chemistry», p. 754, 3. Auflage, McGraw-Hill, New York 1970.
- 6 F. H. Westheimer: Chem. Rev. 45 (1949) 419.
- 7 F. H. Westheimer und A. Novick: J. Chem. Phys. 11 (1943) 506.
- 8 F. H. Westheimer und N. Nicolaidis: J. Amer. Chem. Soc. 71 (1949) 25.
- 9 H. Kwart und P. S. Francis: J. Amer. Chem. Soc. 77 (1955) 4907.
- 10 R. Stewart und D. G. Lee: Can. J. Chem. 42 (1964) 439.
- 11 J. Roček und J. Krupicka: Chem. and Ind. (London) 1957, 1668, Chem. Listy 52, 1735 (1958); J. Roček: Coll. Czech. Chem. Comm. 25 (1960) 1052.
- 12 A. K. Awasthy, J. Roček und R. M. Moriarty: J. Amer. Chem. Soc. 89 (1967) 5400.
- 13 D. G. Lee und M. Raptis: Tetrahedron 29 (1973) 1481.
- 14 J. Schreiber und A. Eschenmoser: Helv. 38 (1955) 1529.
- 15 E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal und G. A. Morrison: «Conformational Analysis», Interscience Publishers, New York, N. Y., pp. 81–84, 271 (1966).
- 16 J. Y. P. Tong und E. L. King: J. Amer. Chem. Soc. 75 (1953) 6180; J. Y. Tong: Inorg. Chem. 3 (1964) 1804.
- 17 M. L. Freedman: J. Amer. Chem. Soc. 80 (1958) 2072.
- 18 J. R. Pladziewicz und J. H. Espenson: Inorg. Chem. 10 (1971) 634.
- 19 D. G. Lee und R. Stewart: J. Amer. Chem. Soc. 86 (1964) 3051.
- 20 D. G. Lee, W. L. Downey und R. M. Maass: Can. J. Chem. 46 (1968) 441.
- 21 M. C. R. Symons: J. Chem. Soc. 1963, 4331.
- 22 U. Klänig und M. C. R. Symons: J. Chem. Soc., 1961, 3204; U. Klänig: Acta Chem. Scand. 11 (1957) 1313; 12 (1958) 576.
- 23 M. Cohen und F. H. Westheimer: J. Amer. Chem. Soc., 74 (1952) 4387.
- 24 K.-H. Heckner, K. H. Grube und R. Landsberg: J. prakt. Chem. 313 (1971) 161.
- 25 R. M. Lanes und D. G. Lee: J. Chem. Ed. 45 (1968) 269.
- 26 K. B. Wiberg und H. Schäfer: J. Amer. Chem. Soc. 89 (1967) 455; 91 (1969) 927.
- 27 K. B. Wiberg und S. K. Mukherjee: J. Amer. Chem. Soc. 96 (1974) 1884.

- 28 *E. Beckmann*: Ann. 250 (1889) 322.
- 29 *J. Roček, F.H. Westheimer, A. Eschenmoser, L. Moldovanyi und J. Schreiber*: Helv. 45 (1962) 2554.
- 30 *R. Baker und J.T. Mason*: J. Chem. Soc. (B), 1971, 988; Tetrahedron Letters 1969, 5013.
- 31 *H. Kwart*: Suomen Kemistilehti, A34 (1961) 173.
- 32 *D.G. Lee und R. Stewart*: J. Org. Chemistry, 32 (1967) 2868.
- 33 *J. Roček und J. Krupicka*: Coll. Czech. Chem. Comm. 23 (1958) 2068.
- 34 *W. Watanabe und F.H. Westheimer*: J. Chem. Phys. 17 (1949) 61.
- 35 *W.A. Mosher und F.C. Whitmore*: J. Amer. Chem. Soc. 70 (1948) 2544.
- 36a *J.J. Cawley und F.H. Westheimer*: J. Amer. Chem. Soc. 85; (1963) 1771;
- 36b *J. Hampton, A. Leo und F.H. Westheimer*: J. Amer. Chem. Soc. 78 (1956) 306.
- 37 *P.M. Nave und W.S. Trahanovsky*: J. Amer. Chem. Soc. 93 (1971) 4536; 92 (1970) 1120.
- 38 *J. Roček und A.E. Radkowsky*: J. Amer. Chem. Soc. 95 (1973) 7123; 90 (1968) 2986.
- 39a *J. Roček und A.E. Radkowsky*: J. Org. Chemistry 38 (1973) 89;
- 39b *K. Meyer und J. Roček*: J. Amer. Chem. Soc. 95 (1972) 1209; *J. Roček und D.E. Aylward*: J. Amer. Chem. Soc. 97 (1975) 5452.
- 40 *M. Rahman und J. Roček*: J. Amer. Chem. Soc. 93 (1971) 5462.
- 41 *J.H. Espenson*: J. Amer. Chem. Soc. 86 (1964) 5101.
- 42 *W.A. Mosher und G.L. Driscoll*: J. Amer. Chem. Soc. 90 (1968) 4189.
- 43 *G.A. Russell*: J. Chem. Ed. 36 (1956) 111.
- 44 *M. Müller, D. Kägi und A. Fürst*, IUPAC, 5<sup>th</sup> Internat. Symposium on the Chemistry of Natural Products, London 1968; Abstract, p. 354.
- 45 *K. Heusler und J. Kalvoda*: Angew. Chem. 76 (1964) 518.
- 46 *K.B. Wiberg und H. Schäfer*: J. Amer. Chem. Soc. 91 (1969) 933.
- 47 *K.B. Wiberg und S.K. Mukherjee*: J. Amer. Chem. Soc. 93 (1971) 2543.
- 48 *K.B. Wiberg und S.K. Mukherjee*: J. Amer. Chem. Soc. 96 (1974) 6647.
- 49 *F. Hasan und J. Roček*: J. Amer. Chem. Soc. 98 (1976) 6574; 94 (1972) 8946.
- 50 *F. Hasan und J. Roček*: J. Amer. Chem. Soc. 96 (1974) 534.
- 51 *F. Hasan und J. Roček*: J. Amer. Chem. Soc. 94 (1974) 9073, 8964; J. Org. Chemistry 39 (1974) 2612; *V. Srinivasan und J. Rotek*: J. Amer. Chem. Soc. 96 (1974) 127.
- 52 *F. Hasan und J. Roček*: J. Amer. Chem. Soc. 97 (1975) 1444.
- 53 *M. Krumpolc und J. Roček*: J. Amer. Chem. Soc. 98 (1976) 872.
- 54 *M. Rahman und J. Roček*: J. Amer. Chem. Soc. 93 (1971) 5455.
- 55 *M.P. Doyle, R.J. Swedo und J. Roček*: J. Amer. Chem. Soc. 95 (1973) 8352; 92 (1970) 7599.
- 56 *A.M. Martinez, G.E. Cushmac und J. Roček*: J. Amer. Chem. Soc. 97 (1975) 6502.
- 57 *J. Roček und A.E. Radkowsky*: Tetrahedron Letters 1968, 2835.
- 58 *R. Stewart und F. Banoo*: Can. J. Chemistry, 47 (1969) 3207.
- 59 *W.F. Sager*: J. Amer. Chem. Soc. 78 (1956) 4970; *J. Roček*: Coll. Czech. Chem. Comm. 23 (1958) 833.
- 60 *D.G. Lee und D.T. Johnson*: Can. J. Chemistry 43 (1965) 1952.
- 61 *K.B. Wiberg und P.A. Lapse*: J. Amer. Chem. Soc. 86 (1964) 2612.
- 62 *K.B. Wiberg und G. Szeimies*: J. Amer. Chem. Soc. 96 (1974) 1889.
- 63 *J.C. Richer und J.M. Hachey*: Can. J. Chemistry 52 (1974) 2475.
- 64 *A. Leo und F.H. Westheimer*: J. Amer. Chem. Soc. 74 (1952) 4383.
- 65 *B.W. Farnum, S.A. Farnum und W.A. Mosher*: Proc. N. Dak. Acad. Sci. 20 (1966) 79.
- 66 *F.H. Westheimer und Y.W. Chang*: J. Phys. Chemistry 63 (1959) 438.
- 67 *T.-Y. Peng und J. Roček*: J. Amer. Chem. Soc. 98 (1976) 1026.
- 68 *H. Kwart und J.H. Nickle*: J. Amer. Chem. Soc. 98 (1976) 2881.
- 69 *M.G. Vavon*: Bull. Soc. Chim. France 1939, 937; *M.G. Vavon und C. Zaremba*: Bull. Soc. Chim. France 1931, 1853; *M.G. Vavon und B. Jakubowicz*: Bull. Soc. Chim. France 1933, 581.
- 70 *D.H.R. Barton*: Experientia 6 (1950) 316; J. Chem. Soc. 1953, 1027.
- 71 *F. Sipos, J. Krupicka, M. Tichy und J. Sicher*: Coll. Czech. Chem. Commun. 27 (1962) 2079.
- 72 *H. Kwart und P.S. Francis*: J. Amer. Chem. Soc. 81 (1959) 2116.
- 73 *H.C. Brown, R.S. Fletcher und R.B. Johannesen*: J. Amer. Chem. Soc. 73 (1951) 212; *H.C. Brown*: J. Chem. Soc. 1958, 1248; *H.C. Brown und V. Ichikawa*: Tetrahedron 1 (1957) 226.
- 74 *H.G. Kuivila und W.J. Becker*: J. Amer. Chem. Soc. 74 (1952) 5329; *J.C. Richer und N.T.T. Hoa*: Can. J. Chemistry 47 (1969) 2479.
- 75 *C.S. Foote*: J. Amer. Chem. Soc. 86 (1964) 1853; *P.v.R. Schleyer*: J. Amer. Chem. Soc. 86 (1964) 1854, 1856.
- 76 *H. Kwart*: Chem. Ind. (London) 1962, 610.
- 77 *P. Müller*: Helv. 54 (1971) 2000; 53 (1970) 1869.
- 78 *P. Müller und W.V. Steele*: unveröffentlicht.
- 79 *J.C. Richer, L.A. Pilato und E.L. Eliel*: Chemistry and Ind. 1961, 2001; *E.L. Eliel, S.H. Schroeter, T.J. Brett, F.J. Biros und J.C. Richer*: J. Amer. Chem. Soc. 88 (1966) 3327.
- 80 *C.F. Wilcox, jr., M. Sexton und M.F. Wilcox*: J. Org. Chemistry 28 (1963) 1079.
- 81 *J.C. Richer und C. Gilardeau*: Canad. J. Chemistry 43 (1965) 538.
- 82 *P. Müller und J.C. Perlberger*: Helv. 59 (1976) 2335.
- 83 *R.C. Bingham und P.v.R. Schleyer*: J. Amer. Chem. Soc. 96 (1971) 7121; *J.L. Fry, E.M. Engler und P.v.R. Schleyer*: J. Amer. Chem. Soc. 94 (1972) 4628; *W. Parker, R.L. Tranter, C.I.F. Watt, L.W.K. Chang und P.v.R. Schleyer*: J. Amer. Chem. Soc. 96 (1974) 7121.
- 84 *D.F. de Tar*: J. Amer. Chem. Soc. 96 (1974) 1254, 1255; *D.F. de Tar und C.J. Tenpas*: J. Amer. Chem. Soc. 98 (1976) 4567.
- 85 *P. Müller und J.C. Perlberger*: Helv. 57 (1974) 1943.
- 86 *N.L. Allinger, M.T. Tribble, M.A. Miller und D.H. Wertz*: J. Amer. Chem. Soc. 93 (1971) 1637; *D.H. Wertz und N.L. Allinger*: Tetrahedron 30 (1974) 1579.
- 87 *J.D. Andose und K. Mislow*: J. Amer. Chem. Soc. 96 (1974) 2168; *E.M. Engler, J.D. Andose und P.v.R. Schleyer*: J. Amer. Chem. Soc. 85 (1973) 8003.
- 88 *N.L. Allinger, M.T. Tribble und M.A. Miller*: Tetrahedron 28 (1972) 1173.
- 89 *N.L. Allinger und D.Y. Chung*: J. Amer. Chem. Soc. 98 (1976) 6798.
- 90 *J.C. Perlberger*: Diss. Universität Genf, 1976.
- 91 *P. Müller und J.C. Perlberger*: J. Amer. Chem. Soc. 97 (1975) 6862; *P. Müller und J.C. Perlberger*: J. Amer. Chem. Soc. 98 (1976) 8407.
- 92 *H. Kwart und J.H. Nickle*: J. Amer. Chem. Soc. 96 (1974) 7572; 95 (1973) 3394, 6511.