

um zwei Prolinreste kürzere Kette erneut auf der Stufe des Diprolins als Cyclodipeptid abgespalten wird. Die Bildung von OH-Gruppen kann vollständig verhindert werden, wenn man die Dipeptidstufe von vornherein überspringt, sei es durch Verlängerung des Prolyl-Polymeren mit z. B. Boc-Di- oder Boc-Triprolin (keine Racemisierungsgefahr!), sei es durch Veresterung des Chlor-methyl-Polymeren mit Boc-Triprolin anstatt mit Boc-Prolin.

Eingegangen am 19. November 1971 [Z 572]

Intramolekulare $[4+2]$ -Cycloadditionen: Präparative und kinetische Aspekte

Von Heinz W. Gschwend und Hans Peter Meier^[*]

Die intramolekulare Version der Diels-Alder-Reaktion^[1] ist eine sowohl elegante als auch ergiebige Methode zum stereo-kontrollierten Aufbau substituierter carbo- und heterocyclischer 5,6- und 6,6-Ringsysteme. Solche intra-

fisch^[3, 4], sondern weisen auch einen beträchtlich günstigeren Entropiefaktor als intermolekulare Diels-Alder-Reaktionen auf. Wir berichten hier über die ausnehmend leichte Bildung substituierter Isoindoline sowie die kinetischen Parameter dieser Reaktion.

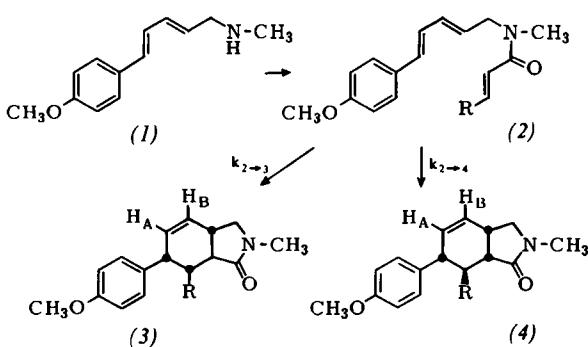
Acyliert man das Amin (1)^[5] mit dem Säurechlorid des Fumarsäuremonoäthylesters, so ist bei 0°C das reaktive Zwischenprodukt (2a) nicht isolierbar, und man erhält in 77% Ausbeute direkt das bicyclische Lactam (3a). Die Konstitution von (3a), insbesondere die relative Konfiguration der vier Asymmetriezentren, scheint aufgrund des NMR-Spektrums gesichert. (3a) lagert sich in NaOCH₃/CH₃OH in hoher Ausbeute in das Produkt der thermodynamisch kontrollierten Reaktion um, das *cis*-anellierte Lactam (4a'), welches nach Inversion beider epimerisierbaren Zentren dieselbe Stereochemie aufweist wie ein durch *exo*-Addition zustandegekommenes Produkt (4a)^[6] einer kinetisch kontrollierten Reaktion.

Wird das Amin (1) mit einem weniger reaktiven Dienophil wie etwa Zimtsäurechlorid acyliert, so läßt sich das Zwischenprodukt (2b) isolieren. Dieses Amid ist ein ideales

Tabelle 1. Darstellung und Eigenschaften der Verbindungen (3a), (4a'), (2b), (3b) und (4b).

Verb.	Bedingungen, Ausbeute	Fp. (°C)	IR (Nujol) (cm ⁻¹)	NMR (CDCl ₃) oder UV (CH ₃ OH) (ppm)
(3a)	0°C/CH ₂ Cl ₂ /Py 1 h 77%	114 Äther	1718 1685	$\delta = 6.1$ und 5.7, Vinyl-H _A /H _B , br. q, $J_{AB} = 10$ Hz, $W_H(H_A) = 4$ Hz $W_H(H_B) = 7.5$ Hz
(4a')	NaOCH ₃ /CH ₃ OH 19 h Rückfl. 90%	127 Äther	1735 1686	$\delta_{H_A} = \delta_{H_B} = 5.85$, $W_H = 2$ Hz
(2b)	0°C/CH ₂ Cl ₂ /Py	78 Äther	1646 1605	$\lambda_{max} = 217$ nm (29500) 223 nm (27100) 294 nm (51800)
(3b)	85°C/24 h/ Benzol 79%	118 CH ₂ Cl ₂ / Hexan	1685	$\delta = 6.15$ und 5.82, Vinyl-H _A /H _B , br. q, $J_{AB} = 10$ Hz, $W_H(H_A) = 3$ Hz $W_H(H_B) = 7$ Hz
(4b)	10.5%	Öl (CH ₂ Cl ₂)	1690	$\delta_{H_A} = \delta_{H_B} = 5.96$

molekularen Reaktionen verlaufen hinsichtlich des symmetrie-kontrollierten $[4+2]$ -Prozesses^[2] nicht nur stereo-spezifisch und, aus geometrischen Gründen, regiospezi-



(a), R = COOC₂H₅; (a'), R = COOCH₃; (b), R = C₆H₅

[*] Dr. H. W. Gschwend
Research Dept. CIBA-GEIGY Pharmaceuticals,
Division of CIBA-GEIGY Corporation
Summit, N.J. 07901 (USA)

Dr. H. P. Meier
Chemische Entwicklung, Division Pharma, CIBA-GEIGY A.G.
CH-4000 Basel (Schweiz)

Substrat zur Bestimmung der kinetischen Parameter der intramolekularen $[4+2]$ -Cycloaddition. Beim Erwärmen einer benzolischen Lösung von (2b) werden die *endo*- und *exo*-Produkte (3b) und (4b) gebildet (siehe Tabelle 1). Aus dem Produktverhältnis (15:2) bei dieser kinetisch kontrollierten Reaktion kann geschlossen werden, daß die Aktivierungsenergie für den *endo*-Übergangszustand [(2b) \rightarrow (3b)] um ungefähr 1.4 kcal/mol niedriger liegt als für den *exo*-Übergangszustand. Die Geschwindigkeitskonstanten ($k = k_{2-3} + k_{2-4}$) wurden NMR-spektroskopisch^[7] und mit größerer Genauigkeit UV-spektroskopisch^[8] bestimmt (Tabelle 2).

Tabelle 2. Aus UV-Messungen errechnete kinetische Daten für die Reaktion erster Ordnung (2b) \rightarrow (3b) + (4b)^[9].

T (°C) (± 0.1 °C)	k _{beob.} (s ⁻¹)
70.0	$0.897 \cdot 10^{-5}$
76.6	$1.924 \cdot 10^{-5}$
85.3	$3.914 \cdot 10^{-5}$
90.4	$6.587 \cdot 10^{-5}$

$\log A = 9.80 \text{ s}^{-1}$
 $E_{\text{a}} = 23.3 \pm 0.6 \text{ kcal/mol}$
 $\Delta H^{\ddagger} = 22.6 \pm 0.6 \text{ kcal/mol}$
 $\Delta S^{\ddagger} = -16.0 \pm 1.5 \text{ cal grad}^{-1} \text{ mol}^{-1}$

Die auffallendste Abweichung von den kinetischen Daten bimolekularer Diels-Alder-Reaktionen (ΔS^* variierend von -30 bis -40 cal grad $^{-1}$ mol $^{-1}$ und $\log A = 4.0$ bis $7.0^{[10]}$) ist der höhere Wert für den Häufigkeitsfaktor und, wie erwartet, ein bedeutend weniger negativer Entropiefaktor. Während die Parameter dieser intramolekularen Reaktion den erhöhten Ordnungszustand des Substrates widerspiegeln, äußert sich die besondere Geometrie des Übergangszustandes dieser Vierzentrenreaktion trotzdem noch in einem relativ stark negativen ΔS^* -Wert. Der Betrag liegt jedoch in der gleichen Größenordnung wie die beobachtete Entropie ($\Delta S^* = -11$ cal grad $^{-1}$ mol $^{-1}$ und $E_a = 25.8$ kcal/mol $^{[11]}$) der Cope-Umlagerung, einer anderen intramolekularen Vierzentrenreaktion ($[2+2+2]$ -Cycloaddition) $^{[2]}$.

Eingegangen am 23. November 1971 [Z 573]

[1] *Houben-Weyl-Müller*: Methoden der Organischen Chemie. Band VII 1c, Thieme-Verlag, Stuttgart 1970, S. 1113; *A. A. Krantz*, Dissertation, Yale Universität 1967; *Chem. Abstr.* 69, 35526c (1968); *D. Bilić*, *Croat. Chem. Acta* 40, 15 (1968); *A. L. Johnson* u. *H. E. Simmons*, *J. Org. Chem.* 34, 1139 (1969); *L. H. Klemm*, *R. A. Klemm*, *P. S. Santhanam* u. *D. V. White*, *J. Org. Chem.* 36, 2169 (1971).

[2] *R. B. Woodward* u. *R. Hoffmann*, *Angew. Chem.* 81, 797 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* 8, 781 (1969).

[3] *A. Hassner*, *J. Org. Chem.* 33, 2684 (1968).

[4] Vgl. auch *W. Oppolzer*, *J. Amer. Chem. Soc.* 93, 3833, 3834, 3836 (1971).

[5] Synthetisiert in 58% Gesamtausbeute aus *p*-Methoxybenzaldehyd + a) $\text{Li}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CHOCH}_3$, b) LiAlH_4 , c) H_3O^+ , d) $\text{NH}_2\text{CH}_3/\text{Na}_2\text{SO}_4$, e) NaBH_4 (Hydrochlorid $\text{Fp} = 190^\circ\text{C}$).

[6] Ob (4a), das in geringer Menge in der Mutterlauge von (3a) vorhanden ist, ein eigentliches Primärprodukt der *exo*-Addition ist, oder ob sich (in Pyridin) ein Gleichgewicht zwischen (3a) und (4a) einstellt, wurde nicht untersucht.

[7] Gemessen bei 70.0 und 85.0°C in C_6D_6 durch Vergleich der Flächen unter den NCH_3 - und OCH_3 -Signalen von Edukt und Produkt. Die nach dieser Methode ermittelten Geschwindigkeitskonstanten stimmten mit den oben angegebenen Werten gut überein (größerer Fehler).

[8] Gemessen in Decahydronaphthalin (spectro-grade, Aldrich) bei vier Temperaturen. Die zeitliche Abnahme der Eduktkonzentration wurde durch Messung des Absorptionsmaximums ($\epsilon_{294\text{ nm}}$) verfolgt.

[9] Die kinetischen Daten sowie deren Standardabweichungen wurden auf IBM-Computern (Modell 1130 bzw. 1108) unter Verwendung von Standardprogrammen berechnet (z.B. ACTENG, zusammengestellt von *D. F. de Tar*, Florida State University).

[10] *J. Sauer*, *H. Wiest* u. *A. Mielert*, *Chem. Ber.* 97, 3183 (1964); *J. Sauer*, *D. Lang* u. *A. Mielert*, *Angew. Chem.* 74, 352 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* 1, 268 (1962); *R. Huisgen*, *Angew. Chem.* 75, 742 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* 2, 633 (1963).

[11] *G. Foster*, *A. C. Cope* u. *F. Daniels*, *J. Amer. Chem. Soc.* 69, 1893 (1947); *W. von E. Doering* u. *W. R. Roth*, *Angew. Chem.* 75, 27 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* 2, 115 (1963).

Synthese fünfgliedriger Carbocyclen durch [1,3]-anionische Cycloaddition^{[1][**]}

Von *Rudolf Eidenschink* und *Thomas Kauffmann*^[*]

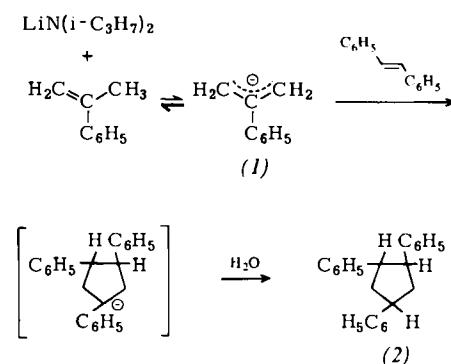
In der Übertragung der negativen Ladung von den peripheren C-Atomen des 2-Azallylsystems auf das stärker elektronegative, zentrale N-Atom wird eine wesentliche Triebkraft für die glatte Cycloaddition von 2-Azallyl-Anionen an Mehrfachbindungen gesehen^[2]. Der Cycloaddi-

[*] Dipl.-Chem. R. Eidenschink und Prof. Dr. Th. Kauffmann
Organisch-Chemisches Institut der Universität
44 Münster, Orleans-Ring 23

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

tion von Allyl-Anionen^[3] an Mehrfachbindungen sollte daher alles förderlich sein, was die Elektronenaufnahme am zentralen C-Atom des Allylsystems erleichtert. Ein Phenylrest am zentralen C-Atom oder die Erhöhung der Elektronegativität dieses Atoms durch Änderung des Hybridisierungsgrades ($\text{sp}^2 \rightarrow \text{sp}$) sollten daher günstig sein. Dies wurde überprüft.

Nach vergeblichen Versuchen, aus α -Methylstyrol durch Umsetzen mit Lithiumdiisopropylamid in THF das 2-Phenylallyl-Anion (1) darzustellen^[4], haben wir α -Methylstyrol in Gegenwart eines Äquivalents Stilben in THF bei 45°C 150 Std. mit Lithiumdiisopropylamid umgesetzt. Nach der Hydrolyse mit Wasser wurde in 41-proz. Ausbeute ein Kohlenwasserstoff vom $\text{Fp} = 62^\circ\text{C}$ erhalten, dem aufgrund der Analysenwerte sowie der Spektren (IR, NMR, MS) die Struktur eines 1,2,4-Triphenylcyclopentans (2) zukommt, wobei die Konfiguration der Phenylreste noch ungeklärt ist^[5]. Offenbar bilden sich in einer Gleichgewichtsreaktion geringe Mengen des 2-Phenylallyl-Anions (1), das mit *trans*-Stilben die erwartete Cycloaddition eingeht und laufend nachgebildet wird^[6].



Außerdem haben wir eine n-Hexan-Lösung äquimolarer Mengen Lithiumdiisopropylamid, 1,3-Diphenylpropin und Tolan 24 Std. auf 60°C erwärmt. Nach der Hydrolyse mit Wasser wurde neben unverändertem Tolan (95%) in 61-proz. Ausbeute ein anscheinend noch nicht beschriebener Kohlenwasserstoff vom $\text{Fp} = 129^\circ\text{C}$ erhalten, dem aufgrund der Analysenwerte und Spektren (UV, IR, NMR, MS) die Struktur (6) zukommt. Die Konfiguration der Phenylreste konnte noch nicht geklärt werden.

Wir deuten dieses Ergebnis so, daß aus dem 1,3-Diphenylpropin nebeneinander 1,3-Diphenylallen (3)^[7] und

[1] [1,3]-Anionische Cycloaddition, 7. Mitteilung. – 6. Mitteilung: *Th. Kauffmann*, *K. Habersaat* u. *E. Köppelmann*, *Angew. Chem.* 84, 262 (1972); *Angew. Chem. internat. Edit.* 11, Heft 4 (1972).

[2] *Th. Kauffmann*, *D. Berger*, *B. Scheerer* u. *A. Woltermann*, *Angew. Chem.* 82, 987 (1970); *Angew. Chem. internat. Edit.* 9, 961 (1970).

[3] Die Cycloaddition cyclischer Allylanionen an Dehydrobenzol ist bekannt: *G. Wittig* u. *E. Knauss*, *Chem. Ber.* 91, 895 (1958); *C. F. Huebner* u. *E. M. Donoghue*, *J. Org. Chem.* 33, 1678 (1968); *W. T. Ford*, *R. Radue* u. *J. A. Walker*, *Chem. Commun.* 1970, 966.

[4] Es trat schwache Rotsfärbung der Lösung ein. In dem nach D_2O -Zusatz isolierten α -Methylstyrol konnte NMR-spektroskopisch kein Deuterium nachgewiesen werden.

[5] *F. H. Newman*, *Liebigs Ann. Chem.* 302, 239 (1898), beschrieb ein flüssiges 1,2,4-Triphenylcyclopentan.

[6] Die Bildung eines cyclischen Dimeren (39%) bei der Einwirkung von Natrium auf α -Methylstyrol (*M. Kolobelski* u. *H. Pines*, *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 5820 (1957)) erfolgt vermutlich analog.

[7] Umlagerung von 1,3-Diphenylpropin zu 1,3-Diphenylallen unter der Einwirkung von Basen: *E. V. Dehmlow*, *Chem. Ber.* 100, 3260 (1967), und dort zit. Lit.