

(1a), (1b), (1c), (5i), (5j), (5k)], Alkylierung der *N*-Acylaminosäure-natriumsalze in Hexamethylphosphorsäuretriamid mit Allylhalogeniden [bei (1e), (1h)].

[4] Alle Verbindungen lieferten korrekte Elementaranalysen. Die ^1H -NMR- und IR-Spektren stehen im Einklang mit den angegebenen Strukturen.

[5] Die in Formel (3) wiedergegebene Stereochemie folgt aus der Annahme einer Sesselform im Übergangszustand, wie sie für andere Beispiele bewiesen wurde: P. Vittorelli, T. Winkler, H.-J. Hansen u. H. Schmid, Helv. Chim. Acta 51, 1457 (1968).

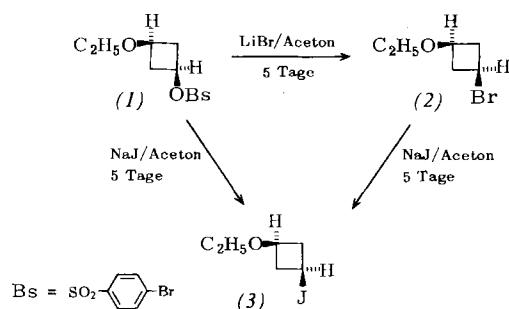
[6] L. Wilschowitz, Dissertation, Technische Universität München 1973.

Experimenteller Nachweis eines neuartigen mechanistischen Grenztypus der aliphatischen nucleophilen Substitution^[**]

Von Tarek ElGomati, Dieter Lenoir und Ivar Ugi^[*]

Die Umsetzung von 7.00 g (21 mmol) *cis*-3-Äthoxy-cyclobutyl-brosylat (1)^[1] mit 11.20 g (75 mmol) Natriumjodid in 70 ml siedendem Aceton, d.h. unter typischen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Bedingungen^[2], ergibt das stereochemisch einheitliche Jodid (3). Laut ^1H -NMR-Vergleich mit (1) ist (3) das *cis*-Isomere.

Der Austausch der Brosylatgruppe gegen Jod über eine zweistufige Reaktionsfolge unter Isolierung des Bromids (2) liefert ein Produkt, das laut IR, NMR und Brechungsindex mit dem direkt erhaltenen Jodid (3) identisch ist. Die Produkte (2) und (3) wurden durch Destillation in 60–80 % Ausbeute isoliert (Schema 1).



Schema 1

Dieses Ergebnis ließe sich durch eine der folgenden Annahmen deuten:

- Die Substitution (1) → (3) verläuft retentiv^[3], während die übrigen unter Inversion^[3] stattfinden^[4].
- Verbindung (3) und ihr *trans*-Isomeres äquilibrieren, und das Gleichgewicht liegt ganz auf der Seite von (3).
- Alle Substitutionen, (1) → (2), (1) → (3) und (2) → (3), verlaufen retentiv.

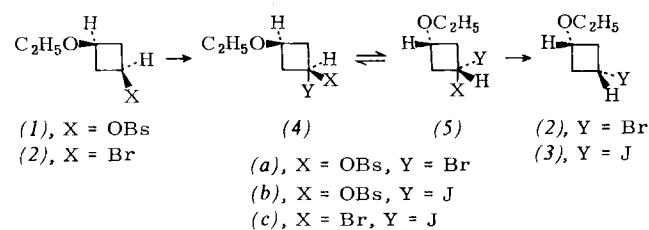
Da alle Umsetzungen unter gleichen Bedingungen durchgeführt wurden und dem gleichen Substitutionstyp angehören^[4], ist Annahme (a) nicht wahrscheinlich^[5]. Annahme (b) kann ausgeschlossen werden, weil reines (3) anfällt, während im thermodynamischen Gleichgewicht der *cis-trans*-Isomeren von 1,3-disubstituierten Cyclobutan-Derivaten in der Regel das *cis*-Isomere zu 70–80 % überwiegt^[6]. Somit darf geschlossen

[*] T. ElGomati, M. S., Dr. D. Lenoir und Prof. Dr. I. Ugi
Organisch-Chemisches Laboratorium der Technischen Universität
8 München 2, Arcisstraße 21

[**] Herrn Dr. Herbert Eck, Wacker-Chemie, Burghausen, danken wir für
3-Äthoxy-cyclobutanon. – Diese Arbeit wurde z.T. von der National Science
Foundation, Grant G.P. 28927 X, z.T. von der Deutschen Forschungsgemein-
schaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

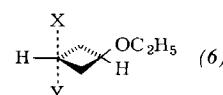
werden, daß alle drei Substitutionen nach Annahme (c) unter Retention verlaufen.

In Anbetracht der Reaktionsbedingungen und der Tatsache, daß die S_{N} -Reaktion des Brosylats (1) in wäßrigem Aceton zu 98 % Inversion führt^[1], kommt ein Mechanismus über ionische Zwischenstufen nicht in Frage.



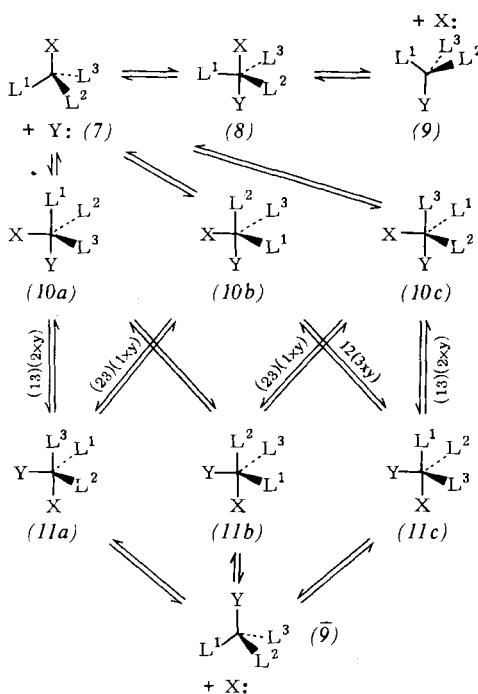
Schema 2.

Die plausibelste Erklärung bietet ein vor kurzem postulierter Type einer bimolekularen Substitution^[7], bei dem pentakoordinierte Zwischenstufen (4) und (5) durchlaufen werden, welche durch eine Turnstile-Rotation (TR)^[8] oder eine ergebnismäßig gleichwertige, aber hier weniger wahrscheinliche Berry-Pseudorotation (BPR)^[8] wechselseitig umwandelbar sind (Schema 2). Der sonst bei aliphatischen nucleophilen Substitutionen zweiter Ordnung beobachtete $\text{S}_{\text{N}}2$ -Grenzmechanismus mit pentakoordiniertem Übergangszustand (oder im Grenzfall mit pentakoordinierter Zwischenstufe) (6) mit apicaler Ein- und Austrittsgruppe und diäquatorialem viergliedrigem Ring ist aus Spannungsgründen gegenüber (4) und (5) im Nachteil. Eine nucleophile Substitution nach einem S_{Ni} -Mechanismus scheidet aus; alle experimentellen und theoretischen Ergebnisse legen nahe, daß die pentakoordinierten Übergangszustände oder Zwischenstufen bei der nucleophilen Substitution durch apicalen Eintritt des Nucleophils entstehen und durch apicalen Verlust der Austrittsgruppe zerfallen^[9].



Somit haben wir durch die Umsetzungen gemäß Schema 1 nachgewiesen, daß es S_{N} -Reaktionen mit pentakoordinierten Zwischenstufen gibt, deren Lebensdauer Permutations-Isomerisierungen gestattet. Dies steht im Gegensatz zur bisherigen Lehrmeinung, daß Spezies mit pentakoordiniertem Kohlenstoff bei S_{N} -Reaktionen nur als Übergangszustände durchlaufen werden und nicht als Zwischenstufen existenzfähig sind. Unter Berücksichtigung des apicalen Ein- und Austritts von Liganden bei der wechselseitigen Umwandlung tetrakoordinierter und pentakoordinierter Konfigurationen und der vorliegenden Befunde ergibt sich für nucleophile Substitutionen zweiter Ordnung an tetrakoordinierten Konfigurationen folgendes Bild (Schema 3): An (7), einer Verbindung mit tetrakoordiniertem Zentralatom und vier Liganden (L^1 , L^2 , L^3 , X), von denen X als Austrittsgruppe fungieren kann, greift eine nucleophile Eintrittsgruppe Y auf einer „Tetraederfläche“ an und wird in der entstehenden pentakoordinierten Spezies (8) oder (10) zu einem apicalen Liganden.

Falls das Nucleophil in die „Tetraederfläche“ gegenüber X eintritt, resultiert (8) mit apikalem X, welches unmittelbar unter $\text{S}_{\text{N}}2$ austreten kann, während sonst pentakoordinierte Spezies (10a), (10b) oder (10c) mit äquatorialem X entstehen. Diese Spezies müssen sich erst (durch TR oder BPR)



Schema 3.

in (11a), (11b) bzw. (11c) mit apicalem X umlagern, ehe X unter Bildung von (9), dem Antipoden von (9), abgespalten werden kann. Liegen im Ligandensatz {L¹, L², L³, X, Y} keine Einschränkungen bezüglich der Platzierung am pentakoordinierten Gerüst vor, so wird eine normale S_N2-Reaktion gemäß (7) → (8) → (9) beobachtet – mit (8) als Übergangszustand oder Zwischenstufe – weil die Gruppe X aus (8) [oder (10)] sehr viel rascher austritt als die für eine retentive S_N-Reaktion notwendige Umlagerung (10) → (11) stattfindet. Ist hingegen die Anlagerung von Y an (7) zu (8) vom Liganden- sortiment her schwieriger als die Bildung von (10a), (10b) oder (10c), so beobachtet man (7) → (10) → (11) → (9), wobei (10) und (11) keine Übergangszustände sein können, sondern wegen der für die permutative Isomerisierung (10) → (11) erforderlichen Lebensdauer Zwischenstufen sein müssen. Bilden L¹ und L² beispielsweise einen drei- oder vier-, gegebenenfalls auch fünfgliedrigen Ring, so scheiden die Spezies (8), (10c) und (11a) mit diäquatorialem kleinem Ring als S_N-Zwischenstufen aus Spannungsgründen aus, und (7) → (10a) → (11b) → (9) und (7) → (10b) → (11c) → (9) sind die schnellsten S_N-Reaktionen.

Ein Mechanismus analog Schema 2 kann auch für die Retention bei der Reduktion von gem. Dihalogen-cyclopropanen mit LiAlH₄ und LiAlD₄^[10] und analogen Umsetzungen^[11] herangezogen werden.

Laut quantenmechanischen Berechnungen^[12] sind Cyclopropan-Derivate mit pentakoordiniertem Kohlenstoff, deren Geometrie einer Barrièresituation bei der Turnstile-Rotation ähnelt, energetisch günstiger als Anordnungen, die (6) entsprechen.

Nucleophile Substitutionen am Phosphor^[13], welcher Glied eines Vierrings ist, verlaufen analog dem Schema (1) → (2) → (3). Allerdings ist kürzlich auch eine weitgehende Inversion beobachtet worden^[14], möglicherweise findet hier neben einer Permutations-Isomerisierung der pentakoordinierten Zwischenstufe durch TR auch noch eine Interkonversion durch TR^[8] statt. Die konfigurationserhaltenden nucleophilen Substitutionen am Silicium^[15] könnten ebenfalls über

interkonvertierende, pentakoordinierte Zwischenstufen verlaufen.

Eingegangen am 12. August 1974 [Z 114]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 27829-84-1 / (2): 53778-40-8 / (3): 53778-41-9 / LiBr: 7550-35-8 / NaJ: 7681-82-5.

[1] I. Lillien u. L. Handloser, Tetrahedron Lett. 1970, 1213.

[2] A. Streitwieser: Solvolytic Displacement Reactions. McGraw-Hill, New York 1962, S. 1–34, und dort zit. Lit.

[3] Siehe zur Definition von Retention und Inversion: a) J. Gasteiger, P. Gillespie, D. Marquarding u. I. Ugi, Top. Curr. Chem. 48, 1 (1974); b) J. Blair, J. Gasteiger, C. Gillespie, P. D. Gillespie u. I. Ugi, Tetrahedron 30, 1845 (1974).

[4] L. Fowden, E. D. Hughes u. C. K. Ingold, J. Chem. Soc. 1955, 3187, und dort zit. Lit.

[5] Siehe [2], dort S. 11 und 12.

[6] G. M. Lampman, G. D. Hager u. G. L. Couchan, J. Org. Chem. 35, 2398 (1970).

[7] P. D. Gillespie u. I. Ugi, Angew. Chem. 83, 493 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 503 (1971), und dort zit. Lit.

[8] I. Ugi, D. Marquarding, H. Klusacek u. P. Gillespie, Accounts Chem. Res. 4, 288 (1971); P. Gillespie, P. Hoffmann, H. Klusacek, D. Marquarding, S. Pföhl, F. Ramirez, E. A. Tsolis u. I. Ugi, Angew. Chem. 83, 691 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 687 (1971).

[9] a) D. Marquarding, F. Ramirez, I. Ugi u. P. D. Gillespie, Angew. Chem. 85, 99 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 91 (1973); b) L. Tenud, S. Farooq, J. Seibl u. A. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta 53, 2059 (1970).

[10] H. Yamanaka, T. Yagi, K. Teramura u. T. Ando, Chem. Commun. 1971, 380; C. W. Jefford, U. Burger, M. H. Laffer u. T. Kabengele, Tetrahedron Lett. 1973, 2483.

[11] J. T. Groves u. K. W. Ma, Tetrahedron Lett. 1974, 909.

[12] a) Pentakoordinierte C-Anionen: A. M. Wooley u. M. S. Child, Mol. Phys. 19, 625 (1970); A. Dedić u. A. Veillard, J. Amer. Chem. Soc. 94, 6730 (1972); R. F. Bader, A. J. Duke u. R. R. Messer, ibid. 95, 7715 (1973); b) Pentakoordinierte Cyclopropan-Derivate: W. D. Stohrer, Chem. Ber. 107, 1795 (1974); CNDO/2- und ab-initio-Rechnungen über das H[⊖]-Addukt von 1,1-Difluorcyclopropan wurden von J. Gasteiger, W. Schubert und R. Kopp am hiesigen Institut durchgeführt.

[13] Siehe [9a], dort [34], [49], [51–54], [57]; C. R. Hall u. D. J. H. Smith, Tetrahedron Lett. 1974, 1696.

[14] J. Emsley, T. B. Middleton u. J. K. Williams, J. C. S. Dalton 1974, 633.

[15] L. H. Sommer: Stereochemistry, Mechanism and Silicon. McGraw-Hill, New York 1965; B. G. McKinnie, N. S. Bhacca, F. K. Cartledge u. J. Faysonx, J. Amer. Chem. Soc. 96, 2537 (1974).

Asymmetrisch induzierte Vierkomponenten-Kondensationen mit extrem hoher Stereoselektivität und Selektivitäts-Multiplikation^[**]

Von Reinhard Urban und Ivar Ugi^[†]

Bei der Synthese von Peptid-Fragmenten durch Vierkomponenten-Kondensation^[1] ist es wesentlich, die neu entstehende α-Aminosäureeinheit gezielt mit möglichst hoher Stereoselektivität in der erwünschten Konfiguration aufzubauen.

Die Stereoselektivität der asymmetrisch induzierten Modell-Vierkomponenten-Kondensation (1) + (2) + (3) + (4) → (5) beträgt unter günstigen Bedingungen c_{(R,S)-(5)} · c_{(R,R)-(5)} = 99.5 : 0.5 (siehe Tabelle 1, Reaktion 4).

[†] Dipl.-Chem. R. Urban und Prof. Dr. I. Ugi
Organisch-Chemisches Laboratorium der Technischen Universität
8 München 2, Arcisstraße 21

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